

**COLEGIUL MEDICILOR  
DIN ROMÂNIA**



# **Ghiduri de practică medicală**

## **Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi**

editura  
**Medica**

© Societatea Română de Nefrologie  
Ghiduri de practică medicală  
**Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi**

Editura **INFOMEDICA**

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi**  
Conf Dr Gabriel Mircescu, Prof Dr Mirela Gherman Căprioară,  
Prof Dr Nicolae Ursea, Prof Dr Adrian Covic  
**București: Infomedica, 2005**  
**ISBN 973-7912-41-1**  
I. Mircescu, Gabriel  
II. Gherman Căprioară, Mirela  
III. Ursea, Nicolae  
IV. Covic, Adrian  
  
616.61

Tipar realizat de **ARTPRINT**  
Str Sulina nr 26, București  
Tel/Fax 021 336 0143

## **AUTORI**

Conf Dr Gabriel Mircescu - București  
Prof Dr Mirela Gherman Căprioară - Cluj-Napoca

Prof Dr Nicolae Ursea - București

Prof Dr Maria Covic - Iași  
Prof Dr Gheorghe Gluhovschi - Timișoara  
Dr Dimitrie Capșa - București  
Dr Ovidiu Golea - Timișoara

Prof Dr Adrian Covic - Iași

Dr Mihai Ardeleanu - Suceava  
Conf Dr Aurel Bizo - Cluj-Napoca  
Dr Gheorghe Chiriac Babei - București  
Dr Christian Klein - București  
Dr Radu Macavei - Brașov  
Conf Dr Eugen Moța - Craiova  
Șef lucrări Dr Ioan Mihai Pațiu - Cluj-Napoca  
Șef lucrări Dr Mircea Penescu - București  
Dr Viorel Iancu Pâtea - Arad  
Conf Dr Adalbert Schiller - Timișoara  
Dr Cristian Serafinceanu - București

Asist universitar Dr Cristina Căpușă - București



## PREFAȚĂ

Hiperparatiroidismul secundar și boala osoasă renală sunt întâlnite frecvent la bolnavii dializați în țara noastră, deoarece mulți depășesc 10 ani de tratament prin dializă, transplantul renal fiind, încă, o modalitate rar uzitată la noi.

Relațiile dintre paratiroide - rinichi - schelet osos - intestin, perturbate major în boala cronică de rinichi, sunt încă incomplet descifrate, deși au fost intens investigate. Din punct de vedere clinic, stadiile inițiale ale bolii sunt dificil de surprins în condițiile noastre, deoarece resursele alocate investigării metabolismului mineral sunt reduse. Prețul plătit este reprezentat de impresionantele deformări scheletice și de calcificările extraosoase, inclusiv vasculare, observate la mulți dintre bolnavii cu durate mari de tratament prin dializă.

Ghidul prezent are scopul de a ameliora această situație. Față de cel adresat anemiei renale, are un grad mai mare de complexitate, derivat din multitudinea relațiilor funcționale ale metabolismului mineral și va fi, probabil, mai dificil de implementat. În același timp, are mai multe aspecte care necesită, după verificare în practică, revizuire. Este de subliniat că cea mai mare parte a ghidului a fost realizată înainte de apariția celui al *National Kidney Foundation*. Compararea celor două a relevat corectitudinea punctelor de vedere ale Societății Române de Nefrologie.

Gabriel Mircescu



## CUPRINS

I. RECOMANDĂRI DE ABORDARE A BOLNAVILOR CU HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR BOLII CRONICE DE RINICHI	1
II. FUNDAMENTAREA RECOMANDĂRILOR DE ABORDARE A BOLNAVILOR CU HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR BOLII CRONICE DE RINICHI	11
<u>PREMISE</u>	13
<u>EVALUAREA HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR</u>	15
Evaluarea biochimică	15
Parametrii biochimici ai metabolismului mineral osos	15
Frecvența monitorizării	17
Factori care influențează interpretarea modificărilor parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos	18
Evaluarea imagistică	20
Evaluarea imagistică a scheletului osos	20
Evaluarea imagistică a glandelor paratiroide	22
Evaluarea morfologică a scheletului osos (biopsia osoasă)	23
<u>OBIECTIVELE TRATAMENTULUI</u>	25
<u>HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR</u>	
<u>MIJLOACE TERAPEUTICE ÎN HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR</u>	26
Restricția dietetică de fosfați	26
Chelatorii de fosfați	27
Chelatori de fosfați cu aluminiu	27
Săruri de calciu	27
Chelatori de fosfați fără aluminiu sau calciu	28
Suplimentarea cu calciu	30
Vitamina D și derivații săi activi	30

Calcimimeticele 36  
Alte intervenții terapeutice medicamentoase 36  
Combaterea acidozei metabolice 36  
Prevenirea și tratamentul intoxicației cu aluminiu 37  
Medicamente care inhibă osteoresorbția 39  
Terapie hormonală 40  
Procedura de dializă 41  
Paratiroidectomia 43  
Hiperparatiroidismului secundar la bolnavii cu transplant renal 44

### III. STRATEGIA DE ABORDARE A BOLNAVILOR CU 47 HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR BOLII CRONICE DE RINICHI STRATEGII TERAPEUTICE 49

La bolnavii cu BCR în stadii predialitice 49  
Obiective 49  
Intervenții 49  
La bolnavii cu BCR dializați 50  
Obiective 50  
Intervenții 51

### IV. ANEXE 57

ANEXA 1. Parametrii metabolismului mineral osos 59  
și frecvența recomandată a monitorizării în boala cronică de rinichi  
ANEXA 2. Elemente terapeutice în hiperparatiroidismul secundar 61  
bolii cronice de rinichi

ANEXA 3. Recomandări privind administrarea 63  
sevelamer hidroclorid la bolnavii dializați

- ANEXA 4. Recomandări privind tratamentul chirurgical 67  
al hiperparatiroidismului secundar la bolnavii dializați  
Evaluarea indicației de paratiroidectomie 67  
Alegerea tehnicii chirurgicale și îngrijirea preoperatorie 69  
Monitorizarea și îngrijirea postoperatorie 71
- ANEXA 5. Algoritm pentru evaluarea și tratamentul 76  
hiperparatiroidismului secundar la bolnavii cu BCR în stadii predialitice
- ANEXA 6. Algoritm pentru evaluarea și tratamentul 77  
hiperparatiroidismului secundar la bolnavii cu BCR dializați

**GLOSAR 78**

**BIBLIOGRAFIE 85**



## **TABELE**

**Tabelul I.** Stadializarea bolii cronice de rinichi **13**

**Tabelul II.** Frecvența monitorizării parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos în BCR **16**

**Tabelul III.** Parametri histomorfometrici frecvent utilizați în diagnosticul osteodistrofiei renale **23**

**Tabelul IV.** Frecvența monitorizării unor parametri biochimici ai metabolismului mineral osos după transplantul renal **44**

**Tabelul V.** Parametrii metabolismului fosfo-calcic/osos **59**

**Tabelul VI.** Frecvența monitorizării **60**

**Tabelul VII.** Conținutul în fosfați și proteine al unor alimente **61**

**Tabelul VIII.** Caracteristicile principalilor chelatori intestinali de fosfați **62**

**Tabelul IX.** Preparate de vitamina D - proprietăți farmacologice și doze **62**

**Tabelul X.** Frecvența monitorizării parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos în primele trei luni post-PTx **74**

## **DEFINIREA CLASELOR UTILIZATE ÎN GHIDURILE DE PRACTICĂ MEDICALĂ**

### **[Clasa I]**

Situații în care există dovezi științifice (cel puțin un studiu cu nivel de evidență A) că indicația diagnostică sau terapeutică este utilă, respectiv eficientă.

### **Clasa II**

Situații în care există discuții/divergențe de opinii asupra utilității sau eficienței unei proceduri diagnostice sau terapeutice:

**[Clasa IIa]** - tendința opiniilor este în favoarea procedurii;

**[Clasa IIb]** - tendința opiniilor este în defavoarea procedurii.

### **[Clasa III]**

Situații în care există dovezi științifice (cel puțin un studiu negativ cu nivel de evidență A) că indicația diagnostică sau terapeutică este inutilă, respectiv ineficientă și chiar, în unele cazuri, dăunătoare.

**I. Recomandări de abordare a bolnavilor  
cu hiperparatiroidism secundar  
bolii cronice de rinichi**



## SYNTEZA RECOMANDĂRILOR DE EVALUARE ȘI TRATAMENT ALE HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

### Recomandarea 1.

Parametrii biochimici ai metabolismului fosfo-calcic/osos trebuie măsurați periodic, în dinamică, la toți bolnavii cu disfuncție renală dovedită și RFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup> [Clasa I].

### Recomandarea 2.

Cei mai utili parametri sunt calcemia (calciul ionic determinat direct), fosfatemia și iPTH [Clasa IIa].

### Recomandarea 3.

Frecvența monitorizării parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos depinde de stadiul bolii cronice de rinichi și de situația clinică (vezi Tabelul II) [Clasa IIa].

### Recomandarea 4.

Radiografiile osoase nu sunt indicate pentru evaluarea bolii osoase renale [Clasa III], dar sunt utile pentru detectarea calcificărilor țesuturilor moi (vasculare și periarticulare) [Clasa IIa] și a bolii osoase prin amiloidoză β<sub>2</sub>-microglobulinică [Clasa I].

### Recomandarea 5.

Investigațiile imagistice complementare ale scheletului osos (scintigramă osoasă, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, osteodensitometrie osoasă) nu sunt indicate de rutină [Clasa III]. Pot fi utile în unele cazuri particulare, ghidat de situația clinică, pentru evaluarea complicațiilor osoase din BCR (fracturi și bolnavi cu factori de risc pentru osteoporoză) și pentru evaluarea indicației de paratiroidectomie [Clasa IIa]. Este preferată densitometria minerală osoasă măsurată prin absorbtimetrie duală cu raze X (DEXA) [Clasa IIa].

### Recomandarea 6.

Ecografia glandelor paratiroide este indicată la bolnavii cu hiperparatiroidism secundar sever non-responsiv la tratamentul medical cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> timp de 3 luni, situație în care trebuie suspectată hiperplazia nodulară a paratiroidelor, cu indicație de paratiroidectomie [Clasa IIa].

### **Recomandarea 7.**

Biopsia osoasă din creasta iliacă (analiză histomorfometrică, dublă colorație cu tetraciclina, colorație pentru aluminiu) este modalitatea diagnostică cea mai bună a tipului de boală osoasă renală [**Clasa I**]. Nu este indicată de rutină, dar este recomandată la pacienții cu RFG sub 15mL/min/1,73m<sup>2</sup>, în următoarele situații [**Clasa IIa**]:

- înaintea paratiroidectomiei, la bolnavii cu expunere semnificativă la aluminiu;
- înaintea paratiroidectomiei, la diabetici cu expunere redusă sau moderată la aluminiu;
- înaintea terapiei îndelungate cu desferioxamină (mai ales în doze mari);
- la bolnavii simptomatici cu valori intermediare ale iPTH (100-300pg/mL);
- la bolnavii simptomatici cu hiperfosfatemie sau hipercalcemie persistente pentru a confirma boala osoasă cu *turnover* redus (intoxicație cu aluminiu sau alte forme).

### **Recomandarea 8.**

Tratamentul hiperparatiroidismului secundar are ca scop atingerea următoarelor valori țintă ale principalilor parametri ai metabolismului mineral osos:

- fosfatemie:
  - 2,7-4,6mg/dL (0,87-1,49mmol/L),  
când RFG >15mL/min/1,73m<sup>2</sup> [**Clasa I**];
  - 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L),  
când RFG <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> [**Clasa I**];
- calcemie: 9,2-9,6mg/dL (2,3-2,4mmol/L) [**Clasa IIa**];
- calciul ionizat: 4,6-5,4mg/dL (1,15-1,35 mmol/L) [**Clasa IIa**];
- produs fosfo-calcic (Ca x P): <55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> [**Clasa I**];
- iPTH:
  - 40-110pg/mL (4,4-12,1pmol/L),  
la RFG de 15-60mL/min/1,73m<sup>2</sup> [**Clasa IIa**];
  - 150-300pg/mL (16,5-33pmol/L),  
la RFG <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> [**Clasa I**].

### Recomandarea 9.

Controlul dietetic al hiperfosfatemiei este prima măsură terapeutică indicată și trebuie aplicată din stadiile precoce ale BCR, când RFG scade sub 30-40mL/min [**Clasa IIa**]. Dacă fosfatemia și/sau iPTH sunt crescute peste valorile țintă corespunzătoare stadiului BCR, aportul de fosfați trebuie redus la 800-1000mg/zi (adaptat necesarului proteic) [**Clasa I**].

### Recomandarea 10.

Chelatorii intestinali de fosfați sunt indicați dacă fosfatemia și iPTH nu pot fi controlate prin dietă [**Clasa IIa**]. Sărurile de calciu sunt eficiente pentru reducerea fosfatemiei [**Clasa I**] și sunt prima alegere terapeutică la bolnavii cu RFG de 15-60mL/min/1,73m<sup>2</sup> [**Clasa IIa**]. Atât chelatorii cu calciu cât și cei fără calciu sau aluminiu pot fi utilizați de primă intenție, la RFG <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> [**Clasa IIa**].

### Recomandarea 12.

Sărurile de calciu sunt medicamentul de elecție dintre chelatorii de fosfați [**Clasa IIa**]. Doza totală de calciu elemental din chelatorii fosfaților cu calciu nu trebuie să fie >1,5g/zi [**Clasa IIb**]. Sărurile de calciu nu trebuie administrate bolnavilor dializați cu hipercalcemie >10,2mg/dL (2,54mmol/L) sau cu iPTH<150pg/mL [**Clasa III**].

### Recomandarea 11.

Chelatorii intestinali ai fosfaților cu aluminiu nu sunt indicați în tratamentul îndelungat al hiperfosfatemiei [**Clasa III**]. În caz de hiperfosfatemie >7mg/dL necontrolabilă prin alte metode, pot fi indicați în cură scurtă (4 săptămâni), în doză de 2-3g/zi, urmată de alți chelatori ai fosfaților [**Clasa IIb**].

### Recomandarea 13.

Sevelamer este recomandat, selectiv, la bolnavii cu calcificări metastatice sau cu episoade frecvente de hipercalcemie [**Clasa IIa**]. La bolnavii dializați cu hiperfosfatemie persistentă sub dietă și săruri de calciu, poate fi indicată asocierea sevelamerului [**Clasa IIa**].

### Recomandarea 14.

Suplimentarea cu calciu este indicată dacă există hipocalcemie (calcemie corectată <8,4mg/dL [2,1mmol/L]) asociată cu:

### Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

- simptome (parestezii, semn Chvostek, bronhospasm, laringospasm, tetanie și/sau convulsii);
- iPTH crescut peste valorile țintă recomandate pentru stadiul bolii renale cronice [**Clasa IIa**].  
Aportul total de calciu (dietetic + săruri de calciu) nu trebuie să depășească 2g calciu elemental/zi [**Clasa IIb**].

#### Recomandarea 15.

Indicațiile administrării vitaminei D/derivaților săi activi sunt:

- substituție hormonală (înlocuirea deficitului de vitamină D activă), deci tratament profilactic al hiperparatiroidismului secundar. Este indicat când iPTH crește peste valorile țintă recomandate pentru stadiul bolii renale cronice și când există concentrații scăzute ale 25(OH)D<sub>3</sub> (<30ng/mL). Necesită doze relativ mici de vitamină D activă [**Clasa IIa**];
- supresia farmacologică a hiperfuncției glandelor paratiroide, deci tratament al hiperparatiroidismului secundar. Necesită doze mai mari de vitamină D activă [**Clasa I**].

#### Recomandarea 16.

Nu există, încă, dovezi concludente care să susțină superioritatea analogilor „non-hipercalcemici” ai vitaminei D comparativ cu calcioliolul sau alfa-calcidolul [**Clasa IIa**].

#### Recomandarea 17.

Terapia cu derivați activi ai vitaminei D nu este indicată la bolnavi cu iPTH normal sau numai ușor crescut [**Clasa IIb**]. Derivații activi ai vitaminei D nu trebuie administrați dacă există hipercalcemie sau hiperfosfatemie [**Clasa IIb**].

#### Recomandarea 18.

Nu există suficiente date pentru elaborarea unor recomandări privind administrarea de calcimimetice în terapia hiperparatiroidismului secundar bolii cronice de rinichi [**Clasa IIa**].

#### Recomandarea 19.

Acidoza metabolică amplifică anomaliile metabolismului fosfo-calic. De aceea, evaluarea echilibrului acido-bazic, prin măsurarea bi-



carbonatului seric este indicată la toți bolnavii cu BCR cu RFG mai mică de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>:

- cel puțin anual, la bolnavii cu RFG 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- cel puțin trimestrial, la bolnavii nedializați cu RFG mai mică de 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- cel puțin lunar, la bolnavii dializați [**Clasa IIa**].

#### **Recomandarea 20.**

Bicarbonatul seric trebuie menținut  $\geq 22$  mEq/L (22mmol/L) [**Clasa I**]. Dacă este necesar, vor fi administrate săruri alcaline pentru atingerea acestui obiectiv [**Clasa IIa**].

#### **Recomandarea 21.**

Pentru evaluarea riscului intoxicației cu aluminiu este recomandată determinarea aluminemiei bazale:

- cel puțin semestrial la bolnavii non-dializați expuși (tratați cu săruri de aluminiu);
- anual la toți bolnavii dializați;
- trimestrial la bolnavii dializați tratați cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> [**Clasa IIa**].

Testul cu desferioxamină trebuie efectuat dacă aluminemia bazală este între 60-200μg/L. La bolnavii cu expunere cunoscută la aluminiu, testul va fi efectuat și înaintea practicării paratiroidectomiei [**Clasa I**].

#### **Recomandarea 22.**

Măsurile de prevenire a intoxicației cu aluminiu constau în evitarea tratamentului cu săruri de aluminiu (antiacide gastrice cu aluminiu, sucralfat, chelatori de fosfați cu aluminiu) la bolnavii cu BCR și utilizarea unui dializant cu <10μg/L aluminiu [**Clasa I**].

#### **Recomandarea 23.**

Tratamentul intoxicației cu aluminiu trebuie aplicat tuturor bolnavilor cu aluminemie >60 μg/L, cu test pozitiv la DFO și semne clinice sugestive [**Clasa IIa**]. Constă în oprirea expunerii la aluminiu, creșterea eliminării prin dializă cu membrane high-flux și tratament cu doze mici de desferioxamină [**Clasa IIa**]. Desferioxamina este contraindicată dacă aluminemia depășește 200μg/L [**Clasa IIb**].

**Recomandarea 24.**

Rolul noilor agenți terapeutici propuși în tratamentul osteoporozei în populația generală (bifosfonați, calcitonină, substituție hormonală estrogenică, modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici) nu este bine cunoscut în boala osoasă renală. Sunt necesare studii clinice aprofundate înainte de introducerea lor în recomandările de tratament al hiperparatiroidismului secundar din BCR [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 25.**

Durata tratamentului prin hemodializă nu trebuie redusă la mai puțin de 4 ore/ședință, de trei ori pe săptămână [**Clasa IIb**]. Pentru tratamentul hiperfosfatemiei poate fi indicată creșterea frecvenței ședințelor de HD [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 26.**

La bolnavii tratați cu derivați activi ai vitaminei D și chelatori de fosfați pe bază de calciu, este indicat dializant cu 1,5mmol/L calciu, iar în absența acestor terapii este indicat dializant cu 1,75mmol/L calciu [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 27.**

Paratiroidectomia este indicată în caz de:

- hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie rezistente la tratament, în prezența iPTH mult crescut ( $>800\text{pg/mL}$ ) [**Clasa IIa**];
- complicații biomecanice: fracturi, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps [**Clasa IIa**];
- calcifilaxie (indicație absolută) [**Clasa IIa**];
- hiperplazie nodulară a glandelor paratiroide [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 28.**

Calcemia, fosfatemia, concentrația plasmatică a iPTH și bicarbonatul seric trebuie monitorizate regulat după transplantul renal (vezi **Tablelul IV**) [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 29.**

Fosfatemia trebuie menținută la bolnavii cu transplant renal între 2,5-4,5mg/dL (0,81-1,45 mmol/L) [**Clasa IIa**].

Bolnavii cu hipofosfatemie severă sub 1,5mg/dL (0,48mmol/L) trebuie tratați cu suplimente orale de fosfați până la atingerea valorilor

țintă, iar doza trebuie redusă dacă fosfatemia crește  $>4,5\text{mg/dL}$  [**Clasa IIa**]. În timpul administrării fosfaților, calcemia și fosfatemia trebuie măsurate săptămânal [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 30.**

La bolnavii cu grefă renală, tratamentul anomaliilor metabolismului mineral osos și al bolii osoase renale trebuie să respecte recomandările pentru boala cronică de rinichi (funcție de RFG) prezentate anterior [**Clasa IIa**].

**Recomandarea 31.**

Pentru a reduce pierderea de masă osoasă și riscul necrozei avasculare, terapia imunosupresivă post-transplant trebuie condusă cu doza minimă eficace de corticoizi [**Clasa I**]. Osteodensitometria osoasă (DEXA) ar trebui efectuată în momentul transplantului și, apoi, anual în primii 2 ani, iar la bolnavii cu scor T sub -2 poate fi luată în considerare terapia cu bifosonați [**Clasa IIa**].



**II. Fundamentarea recomandărilor  
de abordare a bolnavilor cu  
hiperparatiroidism secundar  
bolii cronice de rinichi**



Anomaliile metabolismului fosfo-calcic și osos apar precoce în cursul bolii cronice de rinichi, continuă pe parcursul pierderii progresive a funcțiilor renale și pot fi influențate de intervențiile terapeutice [1]. Debutul și severitatea bolii osoase renale și a anomaliilor metabolismului mineral osos pot fi corelate cu stadiul bolii cronice de rinichi (BCR;  **Tabelul I**), respectiv cu nivelul ratei de filtrare glomerulară (RFG) [2]:

- prevalența anomaliilor metabolismului mineral osos este ridicată la RFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- creșterea nivelului seric al parathormonului (PTH) este cel mai precoce semn al anomaliilor metabolismului mineral osos deoarece apare înaintea hiperfosfatemiei;
- hiperfosfatemia apare la bolnavi cu reducerea funcției renale, începând de la RFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- scăderea calcemiei poate să nu fie evidentă decât la bolnavi cu RFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Boala osoasă renală prin anomalii ale metabolismului mineral este clasificată în afecțiuni cu [2]:

- *turnover* osos crescut și PTH crescut - osteita fibro-chistică este leziunea caracteristică hiperparatiroidismului (HPTH) secundar;

**Tabelul I. Stadializarea bolii cronice de rinichi** (după K/DOQI [2])

Stadiu	Descriere	RFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Afectarea rinichiului cu RFG normală sau crescută	≥90
2	Afectarea rinichiului cu RFG ușor scăzută	60-89
3	RFG moderat scăzută	30-59
4	RFG sever scăzută	15-29
5	Decompensarea rinichiului	<15 sau dializă

Boala cronică de rinichi este definită drept afectarea rinichiului sau scăderea ratei de filtrare glomerulară sub 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, persistente peste 3 luni. Afectarea rinichiului este definită prin anomalii structurale sau *marker*-i de afectare, inclusiv anomalii ale probelor de sânge, urină și ale investigațiilor imagistice renale.

### Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

- *turnover* osos redus și PTH normal/scăzut - cuprinde:
  - osteomalacia - determinată de deficitul de vitamină D, intoxicația cu aluminiu, acidoza metabolică;
  - boala osoasă adinamică - determinată de intoxicația cu aluminiu sau, probabil, de supresia excesivă a PTH prin tratament cu vitamina D și calciu.

În afara tulburărilor metabolismului mineral, boala osoasă a bolnavilor cu boală cronică de rinichi poate fi produsă și prin alte mecanisme, cum este amiloidoza  $\beta$ 2-microglobulinică, care poate determina leziuni osteo-articulare specifice.



## EVALUAREA HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

### Evaluarea biochimică

**Recomandarea 1: Parametrii biochimici ai metabolismului fosfo-calcic/osos trebuie măsurați periodic, în dinamică, la toți bolnavii cu disfuncție renală dovedită și RFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1,2].**  
[Clasa I]

#### Parametri biochimici ai metabolismului mineral osos

Pentru evaluarea metabolismului mineral osos este necesară determinarea următorilor parametri biochimici [3,4]:

1. Calcemie:
  - calciu ionic, măsurat direct cu electrod specific, reflectă cel mai fidel modificările biologice semnificative ale calcemiei;
  - calciu seric total poate fi utilizat pentru a calcula calciul ionic în funcție de albuminemie și de bicarbonatul seric, dar această „surogat” al calciului ionic este imprecis [5];
2. Fosfatemie;
3. Fosfatază alcalină serică:
  - totală - dacă există valori crescute ale fosfatazei alcaline totale trebuie măsurate  $\gamma$ -glutamil-transpeptidaza (pentru excluderea bolilor hepatice) și izoenzima osoasă a fosfatazei alcaline [5];
  - izoenzima osoasă (bAP) - determinare RIA;
4. PTH intact (iPTH) - determinat prin metodă imunoradiometrică;
5. 25(OH)D<sub>3</sub> plasmatică;
6. Aluminiul plasmatic:
  - bazal;
  - după 5mg/kg desferioxamină (test pozitiv: creștere  $\geq 50\mu\text{g/L}$  față de aluminemia bazală);
7. Feritinemie.

**Recomandarea 2: Cei mai utili parametri sunt calcemia (calciul ionic determinat direct), fosfatemia și iPTH [2].**  
[Clasa IIa]

**Tabelul II. Frecvența monitorizării parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos în BCR**

Situția clinică	predializă		dializă	tratament	tratament
	de rutină		de rutină	cu vit. D	cu DFO
	RFG (mL/min)				
	30-60	<30			
<b>Parametru</b>					
Calcemie	anual	la 3 luni <sup>a)</sup>	lunara <sup>a)</sup>	săpt./ <sup>c)</sup> d) bilunar	lunar <sup>a)</sup>
Fosfatemie	anual	la 3 luni	lunar	săpt./ <sup>d)</sup> bilunar	lunar
Fosfatază alcalină serică	anual	la 3 luni	lunar	lunar	la 2 luni
iPTH	anual	la 3 luni	trim.	la 3-4 săpt/ lunare <sup>e)</sup>	la 2 luni
25(OH)D <sub>3</sub>	sem.	sem.	-	-	-
Aluminemie	sem <sup>b)</sup>	sem. <sup>b)</sup>	anual	trim.	lunar <sup>f)</sup>
Feritinemie	sem.	sem.	trim.	trim.	la 2 luni

DFO - desferioxamină

<sup>a)</sup> preferabil, nivelul calciului ionizat seric, când este posibil;

<sup>b)</sup> aluminemia bazală - la bolnavii cu risc crescut (terapie cu chelatori de fosfați cu aluminiu);

<sup>c)</sup> nivelul calciului ionizat seric (când nu este disponibil, va fi utilizată calcemia totală corectată);

<sup>d)</sup> la bolnavii dializați: săptămânal în faza de inițiere a terapiei cu derivați activi de vitamină D<sub>3</sub> și de ajustare a dozelor, bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și apoi lunar; la bolnavii cu BCR stadiile 3 și 4: bilunar în faza de inițiere a terapiei cu derivați activi de vitamină D<sub>3</sub> și de ajustare a dozelor, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și apoi cel puțin trimestrial;

<sup>e)</sup> la 3-4 săptămâni - în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale; lunar - pe parcursul terapiei de întreținere (dacă doza de vitamină D<sub>3</sub> și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial); la bolnavii cu BCR stadiile 3 și 4, iPTH va fi măsurat cel puțin trimestrial pe parcursul terapiei de întreținere;

<sup>f)</sup> testul la desferioxamină trebuie practicat înaintea inițierii terapiei și trebuie repetat la o lună după terminarea curei terapeutice de 3 luni pentru evaluarea eficienței.

**Recomandarea 3: Frecvența monitorizării parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos depinde de stadiul bolii cronice de rinichi și de situația clinică (Tabelul II) [1,3,6,7,8].**

#### **Frecvența monitorizării**

- a) Bolnavi în predializă, fără tratament cu derivați ai vitaminei D:
- parametri uzuali - calcemie, fosfatemie, fosfatază alcalină serică - anual pentru RFG 30-60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sau la 3 luni pentru RFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1];
  - parametri specifici:
    - PTH intact - anual pentru RFG 30-60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sau la 3 luni pentru RFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1];
    - 25(OH)D<sub>3</sub>, feritinemie - semestrial;
- b) Bolnavi dializați, fără tratament cu derivați ai vitaminei D:
- parametri uzuali - calcemie, fosfatemie, fosfatază alcalină serică - lunar [1,3];
  - parametri specifici:
    - PTH intact, feritinemie - trimestrial [1,3];
    - aluminemie - anual;
- c) Bolnavi în predializă sau dializați sub tratament cu derivați ai vitaminei D:
- în prima lună după inițierea terapiei/modificarea dozei la bolnavi dializați vor fi determinate săptămânal calcemia (calciul ionizat) și fosfatemia [6,7], iar după 3-4 săptămâni iPTH; pentru BCR stadiile 3 și 4, calcemia și fosfatemia trebuie măsurate bilunar;
  - în faza de întreținere a tratamentului vor fi determinate:
    - calcemia (calciul ionizat) și fosfatemia bilunar la dializați, respectiv lunar pentru BCR stadiile 3 și 4 în primele 3 luni, apoi lunar la dializați și cel puțin trimestrial la predializați [1];
    - iPTH și fosfataza alcalină - lunar [3,8]; dacă doza de vitamină D<sub>3</sub> și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial; la bolnavii cu BCR stadiu 3 și 4, iPTH va fi măsurat cel puțin trimestrial;
    - feritinemia și aluminemia - trimestrial [3];

- d) Bolnavi cu IRC dializați sub tratament cu desferioxamină [3]:
- calcemie, fosfatemie, aluminemie - lunar;
  - iPTH, fosfatază alcalină, feritinemie - la 2 luni.

**Factori care influențează interpretarea modificărilor parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos**

Calcemia. Determinarea calcemiei totale este influențată de o serie de factori precum: serinemie, ritmul circadian (trebuie recoltat dimineața, *a jeun*), staza venoasă prelungită (corect, sub 60 secunde) și poziția pacientului (valori scăzute dacă se recoltează după decubit dorsal prelungit). Pentru bolnavii cu nivel anormal al serinemiei trebuie aplicată o formulă de corecție [9,10]:

Calcemie corectată (mg/dL) = Calcemie măsurată (mg/dL) +  $[0,8 \times (4 - \text{Serinemie în g/dL})]$

Determinarea calciului ionizat este influențată de modificările de pH sanguin [10]. Pentru a reduce posibilele erori determinate de modificările de pH, sângele trebuie:

- recoltat în condiții de repaus;
- recoltat în seringi umplute complet sau în tuburi cu barieră de gel;
- transportat și procesat imediat (în caz de întârziere trebuie ținut la gheață până la efectuarea determinării).

Parathormonul. O importanță deosebită în interpretarea concentrației plasmatice a PTH intact revine tehnicii de laborator utilizate. Metoda RIA inițială (cu un singur anticorp) este nespecifică, deoarece recunoaște regiunea mediană sau C-terminală a moleculei PTH, astfel încât identifică și fragmentele carboxi-terminale și mediane ale PTH, lipsite de activitatea biologică specifică hormonului intact, dar care se acumulează în insuficiența renală cronică datorită reducerii filtrării glomerulare. Sunt necesare tehnici mai specifice pentru PTH intact (1-84), precum cea imunoradiometrică (IRMA) sau imunochemilumino-metrică (ICMA), cu doi anticorpi [11].

Aceste tehnici utilizează [12]:

- un anticorp atașat unei faze solide (plastic), direcționat împotriva unui epitop din regiunea carboxi-terminală a moleculei, realizând captura hormonului din proba de plasmă;
- un anticorp marcat (radioactiv sau cu agent chemiluminescent) îndreptat împotriva unui epitop din regiunea amino-terminală,

care permite detectarea peptidelor suficient de lungi pentru a lega ambii anticorpi.

Anticorpul de detecție în tehnicile IRMA de primă generație (Nichols Advantage Intact) este direcționat împotriva unui epitop localizat în secvența de aminoacizi 15-34, astfel încât identifică atât PTH intact cât și fragmentele mari carboxi-terminale (în majoritate 7-84 PTH). De aceea, au fost introduse tehnici noi, în care anticorpul de detecție recunoaște numai primii 6 aminoacizi ai porțiunii N-terminale (Scan-tibodies, BioIntact PTH-Nichols), ceea ce le conferă specificitate ridicată pentru molecula intactă 1-84 a PTH [12,13]. Concentrația iPTH măsurat prin tehnicile IRMA de a doua generație este cu 40-50% mai mică decât valorile obținute prin metodele din prima generație [12]. Deoarece tehnicile imunometrice de a doua generație au devenit numai recent disponibile, majoritatea studiilor care au stat la baza elaborării ghidurilor terapeutice pentru hiperparatiroidismul secundar au utilizat metodele din prima generație, iar valorile țintă recomandate ale iPTH corespund acestor metode (Nichols).

- Valorile PTH intact seric între 100-300pg/mL (2-3 x N) nu sunt predictive pentru gradul *turnover*-ului osos la bolnavii dializați [14].
- Valorile iPTH >300pg/mL sunt sugestive pentru *turnover* osos crescut. Sensibilitatea diagnosticului de *turnover* osos crescut este sporită dacă valorile izoenzimei osoase a fosfatazei alcaline sunt crescute (bAP>20ng/mL) [3].
- Valorile iPTH <100pg/mL sunt asociate mai frecvent cu *turnover* osos scăzut [3,8], totuși au o valoare predictivă pozitivă redusă (45%) [3]. Valoarea predictivă crește dacă se asociază nivel redus al bAP (<27U/L) [3]. De asemenea, asocierea iPTH <150pg/mL cu calcemie >10mg/dL crește sensibilitatea diagnosticului de *turnover* osos scăzut [8].

Deoarece fragmentele C-PTH tind să se acumuleze la bolnavii cu boală cronică de rinichi și au capacitatea de a antagoniza efectele calcemic și stimulator asupra *turnover*-ului osos ale iPTH, raportul 1-84 PTH/C-PTH a fost propus ca indicator diagnostic [13]:

- un raport >1 indică *turnover* osos normal/crescut cu o sensibilitate de 100%;

- un raport  $<1$  indică *turnover* osos scăzut cu o sensibilitate de 87,5%.

**Aluminiul.** Valorile acceptate ale aluminiului (Al) plasmatic la bolnavii dializați sunt  $<20\mu\text{g/L}$  ( $<0,7\mu\text{mol/L}$ ) [1,3,5]. Bolnavii cu aluminemie repetat între  $20\text{-}60\mu\text{g/L}$  ( $0,7\text{-}2,2\mu\text{mol/L}$ ) trebuie evaluați prin test la desferioxamină pentru excluderea intoxicației cu Al [5]. Bolnavii cu valori repetat peste  $60\mu\text{g/L}$  ( $2,2\mu\text{mol/L}$ ) au, deseori, intoxicație cu Al, iar testul la desferioxamină este util pentru a estima severitatea acesteia [5]. În cazul valorilor crescute ale aluminemiei, determinarea bazală trebuie repetată la 2 săptămâni după întreruperea surselor potențiale de aluminiu (dializant contaminat, chelatori de fosfați) [5]. Testul la desferioxamină nu trebuie practicat dacă Al seric este mai mare de  $200\mu\text{g/L}$ , datorită riscului de neurotoxicitate [1]. Interpretarea răspunsului la desferioxamină depinde de statusul fierului [3,5]:

- în caz de deficit de fier, apar creșteri importante ale aluminemiei în absența intoxicației cu Al;
- în caz de feritinemie  $>1000\mu\text{g/L}$ , testul la desferioxamină poate fi fals-negativ.

Testul la desferioxamină trebuie, de asemenea, corelat cu iPTH [3]:

- un test pozitiv asociat cu iPTH  $>650\text{pg/mL}$  semnifică încărcare cu Al, dar susceptibilitate redusă la boala osoasă indusă de aluminiu;
- un test pozitiv asociat cu iPTH  $<650\text{pg/mL}$  crește probabilitatea bolii osoase induse de aluminiu, riscul fiind maxim dacă iPTH este  $<150\text{pg/mL}$ .

## Evaluarea imagistică

### Evaluarea imagistică a scheletului osos

#### Investigații radiologice

<b>Recomandarea 4:</b>	<b>Radiografiile osoase nu sunt indicate pentru</b>
<b>[Clasa III]</b>	<b>evaluarea bolii osoase renale,</b>
<b>[Clasa IIa]</b>	<b>dar sunt utile pentru detectarea calcificărilor</b>
	<b>țesuturilor moi (vasculare și periarticulare)</b>
<b>[Clasa I]</b>	<b>și a bolii osoase prin amiloidoză <math>\beta_2</math>-microglobulinică [1].</b>

Resorbția osoasă poate fi evidențiată pe radiografiile unor segmente osoase (mai ales mâini, craniu, clavicule) în faza avansată a osteitei fibroase. Principalele semne radiologice de boală osoasă renală datorată hiperparatiroidismului includ: resorbția subperiostală, subțierea corticalei, striatii corticale longitudinale, acro-osteoliza, neoostoza periostală, creșterea masei osului spongios asociată cu osteoscleroză care realizează aspectul dungat de „tricou de rugby” al corpurilor vertebrale, osteoscleroza diploei cu aspect de „sticlă mată” al craniului. Anomaliile radiologice de osteită fibroasă sunt identificate cel mai precoce și cel mai ușor pe radiografia de mâini [15].

Alte manifestări ale osteodistrofiei renale sunt asociate cu anomalii radiologice osoase sugestive [15]:

- zonele Looser pe ramurile ischio-pubiene ale bazinului și colul femural sau pseudofracturile coastelor sugerează osteomalacie și boală osoasă indusă de aluminiu;
- chisturile osoase (zone radiotransparente mari) în oasele carpuului, humerus, oasele șoldului și clavicule sugerează amiloidoza  $\beta$ 2-microglobulinică.

Cu toate acestea, numai investigațiile radiologice osoase și densitometria osoasă nu permit diferențierea formelor patogenice de boală osoasă asociată bolii cronice de rinichi [2].

#### **Tehnici imagistice complementare pentru scheletul osos**

**Recomandarea 5:** Investigațiile imagistice complementare ale scheletului osos nu sunt indicate de rutină.  
[Clasa III]  
[Clasa IIa] Pot fi utile în unele cazuri particulare, ghidat de situația clinică, pentru evaluarea complicațiilor osoase din BCR (fracturi și bolnavi cu factori de risc pentru osteoporoză) și pentru evaluarea indicației de paratiroidectomie.  
[Clasa IIa] Este preferată densitometria minerală osoasă măsurată prin absorbțimetrie duală cu raze X (DEXA) [1].

Scintigrama osoasă cu Tc99m-difosfonat evidențiază aspecte caracteristice pentru osteita fibroasă (captare difuz crescută a radiotrasoru-

lui, predominant la nivelul craniului) și pentru boala osoasă indusă de aluminiu (captare redusă a radiotrasorului în schelet asociată cu creșterea captării în țesuturile moi și, posibil, hipercaptare focală corespunzător zonelor Looser). Identifică precoce osteonecroza de cap femural la bolnavii cu transplant renal [15].

Osteodensitometria osoasă la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și al antebrățului permite evaluarea densității minerale osoase [15]. Sunt analizate scorul T (numărul de deviații standard față de masa osoasă medie a populației tinere de referință - 30 de ani) și scorul Z (numărul de deviații standard față de masa osoasă medie a populației de aceeași vârstă, sex și rasă). Scorul T între -1 și -2,5 indică osteopenie, iar un scor T mai mic de -2,5 definește osteoporoză.

Tomografia computerizată poate fi utilă la bolnavii cu probleme vertebrale complexe în scopul diferențierii spondilartropatiei amiloidice de spondilitele bacteriene și de condrocalcinoza discurilor intervertebrale [15].

Rezonanța magnetică nucleară oferă informații colaterale utile prin evidențierea tumefacției țesuturilor moi în spondilite și a leziunilor active din spondilartropatia amiloidică. Poate identifica precoce osteonecroza de cap femural la bolnavii cu transplant renal [15].

#### **Evaluarea imagistică a glandelor paratiroide**

**Recomandarea 6: Ecografia glandelor paratiroide este indicată [Clasa IIa] la bolnavii cu BCR și hiperparatiroidism secundar sever care nu răspunde la tratamentul medical cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> timp de 3 luni [4], situație în care trebuie suspectată hiperplazia nodulară a paratiroidelor, cu indicație de paratiroidectomie.**

Ecografia este cea mai simplă și mai utilă metodă de apreciere a dimensiunilor și formei glandelor paratiroide, elemente care sunt corelate cu prezența hiperplaziei nodulare [4]. Deși la dimensiuni mai mari de 1cm ale glandelor răspunsul la terapia medicală a hiperparatiroidismului este puțin probabil, nu există în prezent dovezi certe care să susțină indicația de paratiroidectomie atunci când paratiroidele au diametrul >1cm.



Ecografia Doppler color furnizează, în plus, informații despre vascularizația glandelor paratiroide ceea ce poate indica prezența hiperplaziei nodulare (sugerată de vascularizația bogată în interiorul glandei).

Alte tehnici imagistice pentru evaluarea glandelor paratiroide nu sunt recomandate de rutină înaintea paratiroidectomiei. Dacă postoperator persistă semne de hiperparatiroidism sau acestea reapar la distanță în timp după intervenție, trebuie suspectată existența unor glande paratiroide ectopice, supranumerare, a căror vizualizare necesită tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, scintigrafie sau arteriografie selectivă [4,15].

### Evaluarea morfologică a scheletului osos (biopsia osoasă)

Se recoltează os trabecular din creasta iliacă. Sunt analizate: grosimea corticalei, activitatea celulară din corticală și învelișul endoosteal [16]. Presupune dublă marcarea prealabilă cu tetraciclină, pentru evaluarea ratelor de formare și de mineralizare a osteoidului. Constatările trebuie cuantificate utilizând histomorfometria (vezi **Tabelul III**). Standardizarea tehnicilor de procesare și analizare a fragmentelor prelevate este un deziderat încă nerealizat [1,16].

**Tabelul III. Parametri histomorfometrici frecvent utilizați în diagnosticul osteodistrofiei renale (după K/DOQI [1])**

Parametri tridimensionali	Valori normale
1. Volum osos/volum tisular	16-23%
2. Grosimea osteoidului	4-20 $\mu$ m
3. Suprafața osteoidului/suprafața osului	1-39%
4. Suprafața osteoblaștilor/suprafața osului	0,2-10%
5. Suprafața osteoclaștilor/suprafața osului	0,15-1,2%
6. Frecvența activării	0,49-0,72/an
7. Volumul fibrozei/volumul tisular	0
8. Timpul de mineralizare	<50 zile

- Valorile scăzute ale parametrului 1 indică osteopenie;  
- Valorile crescute ale parametrilor 2-7 indică osteită fibroasă;  
- Valori crescute ale parametrilor 2 și 8 și scăzute ale parametrului 6 indică osteomalacie;  
- Valori scăzute ale parametrilor 2-6 și absența fibrozei indică boală osoasă dinamică.

Sunt necesare și colorații speciale pentru evaluarea depozitelor osoase de aluminiu (suprafața aluminiu-positivă <5% este nesemnificativă, în timp ce >25% este intens pozitivă) sau a celor de amiloid (roșu de Congo, imunohistochimie). Numai pe această bază, poate fi realizată clasificarea corectă a bolii osoase renale în [1]:

- *osteitis fibrosa* (consecutivă hiperparatiroidismului);
- boală osoasă renală cu leziuni mixte;
- osteomalacie (asociată sau nu intoxicației cu aluminiu);
- boală osoasă adinamică (asociată sau nu intoxicației cu aluminiu).

**Recomandarea 7: Biopsia osoasă din creasta iliacă (analiză histomorfometrică, dublă colorație cu tetracilină, colorație pentru aluminiu) este modalitatea diagnostică cea mai bună a tipului de boală osoasă renală.**

**[Clasa I]**

**[Clasa IIa]** Nu este indicată de rutină, dar este recomandată la pacienții cu RFG <15mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>, în următoarele situații [1,2,3]:

- înaintea paratiroidectomiei, la bolnavii cu expunere semnificativă la aluminiu;
- înaintea paratiroidectomiei, la diabetici cu expunere redusă/moderată la aluminiu;
- înaintea terapiei îndelungate cu desferioxamină (mai ales în doze mari);
- la bolnavii simptomatici cu valori intermediare ale iPTH (100-300pg/mL);
- la bolnavii simptomatici cu hiperfosfatemie sau hipercalcemie persistente pentru a confirma boala osoasă cu *turnover* redus (intoxicație cu aluminiu sau alte forme).

**OBIECTIVELE TRATAMENTULUI HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR**

**Recomandarea 8: Tratamentul hiperparatiroidismului secundar are ca scop atingerea următoarelor valori țintă ale principalilor parametri ai metabolismului mineral osos:**

- fosfatemie [1,17,18,19]:
  - [Clasa I] - 2,7-4,6mg/dL (0,87-1,49mmol/L) când RFG este >15mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
  - [Clasa I] - 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L) când RFG este <15mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- calcemie: 9,2-9,6mg/dL (2,3-2,4mmol/L) [18];
- [Clasa IIa] • calciul ionizat: 4,6-5,4mg/dL (1,15-1,35 mmol/L) [1,10];
- [Clasa I] • produs fosfo-calcic (Ca x P): <55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> [1,17,18];
- iPTH:
  - [Clasa IIa] - 40-110pg/mL (4,4-12,1pmol/L) la RFG de 15-60mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1];
  - [Clasa I] - 150-300pg/mL (16,5-33pmol/L) la RFG mai mic de 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1,6,20,21]

## MIJLOACELE TERAPEUTICE ÎN HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR

### Restricția dietetică de fosfați

**Recomandarea 9:** Controlul dietetic al hiperfosfatemiei este prima măsură terapeutică indicată și trebuie aplicată din stadiile precoce ale BCR, când RFG scade sub 30-40mL/min [22,23].

**[Clasa IIa]**

**[Clasa I]** Dacă fosfatemia și/sau iPTH sunt crescute peste valorile țintă corespunzătoare stadiului BCR, aportul de fosfați trebuie redus la 800-1000 mg/zi (adaptat necesarului proteic)[1].

Are eficacitate moderată datorită complianței inegale a bolnavilor și datorită faptului că secțiile de dializă nu sunt, de obicei, încadrate cu dieteticieni [23,24].

În absența restricției dietetice de fosfați celelalte metode de control al fosfatemiei sunt ineficiente [9,25,26]. Alimentele cu conținut crescut de fosfați cuprind [26,27]: carnea (mai ales vițel, vânat, viscere, paté), pește (hering, sardină, macrou, scrumbie, scoici, creveți, pastă de pește), produse lactate (lapte praf, lapte condensat, brânză cedar, iaurt, înghețată), cereale (musli), pâine integrală, tărâțe, produse de soia, nuci, alune, semințe, ciocolată, băuturi răcoritoare acidulate de tip Coca Cola, Pepsi Cola, bere (vezi **Anexa 2, Tabelul VII**).

Dieta săracă în fosfor implică o dietă hipoproteică, iar restricțiile foarte severe trebuie evitate pentru a nu favoriza malnutriția [28]. Este indicată o dietă cu 1-1,2g proteine/kg/zi la bolnavii hemodializați [17, 23]. Trebuie menționat că alimente proteice cu valoare nutrițională echivalentă au un conținut diferit de fosfor. De aici rezultă necesitatea individualizării dietei hipoproteice pentru a asigura aportul proteic și energetic adecvat, însă cu nivelul cel mai redus de fosfor [23]. În acest sens, sunt de preferat alimentele cu un raport între conținutul în fosfor (mg)/conținut în proteine (g) sub 12, sunt acceptabile cele cu raport fosfor/proteine 13-17 și trebuie evitate alimentele cu acest raport peste 17 [26]. Câteva exemple de alimente cu raport fosfor/proteine sub 17 sunt [27]: piept de pui, curcan, ton, șuncă, ouă, cremvurști, brânză de vaci, orez, fulgi de porumb, citrice, afine, căpșuni, pepene verde.

## Chelatorii de fosfați

**Recomandarea 10: Chelatorii intestinali de fosfați sunt indicați**  
[Clasa IIa] dacă fosfatemia și iPTH nu pot fi controlate prin dietă.  
Sărurile de calciu:  
[Clasa I] • sunt eficiente pentru reducerea fosfatemiei;  
[Clasa IIa] • sunt prima alegere la bolnavii cu RFG de 15-60mL/min pe 1,73m<sup>2</sup>.  
[Clasa IIa] Atât chelatorii cu calciu cât și cei fără calciu sau aluminiu pot fi utilizați de primă intenție, la RFG <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1].

### Chelatori de fosfați cu aluminiu

Au eficacitate ridicată [22,23,24]. Datorită riscului de intoxicație cu aluminiu, administrarea lor a fost drastic limitată.

**Recomandarea 11: Chelatorii intestinali ai fosfaților cu aluminiu**  
[Clasa III] nu sunt indicați în tratamentul îndelungat al hiperfosfatemiei [24,28].  
[Clasa IIb] În caz de hiperfosfatemie >7mg/dL necontrolabilă prin alte metode, pot fi indicați în cură scurtă (4 săptămâni) [1], în doză de 2-3g/zi [24], urmată de alți chelatori ai fosfaților [22].

### Săruri de calciu

**Recomandarea 12: Sărurile de calciu sunt medicamentul de elec-**  
[Clasa IIa] **ție** dintre chelatorii de fosfați [19,22,24].  
[Clasa IIb] Doza totală de calciu elemental din chelatorii fosfaților cu calciu nu trebuie să fie >1,5g/zi [1].  
[Clasa III] Sărurile de calciu nu trebuie administrate bolnavilor dializați cu hipercalcemie >10,2mg/dL (2,54mmol/L) sau cu iPTH <150 pg/mL [1].

Au eficacitate mai redusă comparativ cu sărurile de aluminiu [23].  
Sunt utilizate carbonatul și acetatul de calciu. Acetatul de calciu are o capacitate de legare a fosforului de 1,04±0,11mg fosfor/mg de calciu absorbit, aproape dublă față de cea a carbonatului de calciu care leagă

0,57±0,15mg fosfor/mg de calciu absorbit [27]. Totuși, deoarece carbonatul de calciu conține 40% calciu elemental, iar acetatul de calciu 25% calciu elemental, doza totală necesară controlului hiperfosfatemiei este similară pentru cele două săruri de calciu [27]. Doza indicată este de 3-6g/zi pentru ambele preparate [22,23,24,27]. Deși au fost prescrise doze de până la 10-15g/zi [21,22], depășirea dozei de 6g/zi este grevată de riscul reacțiilor adverse (episoade de hipercalcemie, apariția calcificărilor vasculare), cel puțin când se asociază cu vitamina D [22,24].

Întrucât acetatul de calciu are o afinitate mai mare pentru fosforul din dietă și furnizează cu 50% mai puțin calciu absorbabil decât carbonatul de calciu, pare relativ mai eficient decât acesta [19,29]. Totuși, nu au fost evidențiate diferențe semnificative din punct de vedere al prevalenței hipercalcemiei între cele două preparate [21]. Eficacitatea CaCO<sub>3</sub> drept chelator intestinal de fosfați este dependentă de pH-ul gastric (scade pe măsura creșterii de pH), astfel încât asocierea cu antisecretoriile gastrice îi reduce eficiența. Din același motiv, administrarea imediat înaintea mesei îi crește capacitatea de legare a fosforului la un nivel asemănător acetatului de calciu [27].

Utilizarea citratului de calciu este contraindicată deoarece favorizează absorbția intestinală de aluminiu [22,24] (**Anexa 2, Tabelul VIII**).

#### **Chelatori de fosfați fără aluminiu sau calciu**

Chelatorii de fosfați cu calciu, administrați ca primă opțiune terapeutică bolnavilor dializați, sunt eficienți în doze relativ mari, ceea ce amplifică riscul de hipercalcemie și calcificări vasculare [23,25]. Aceste reacții adverse sunt mai frecvente când doza zilnică depășește 3g carbonat de calciu [23], precum și la bolnavii care urmează tratament simultan cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> [22,25]. Utilizarea chelatorilor intestinali de fosfați cu aluminiu este limitată datorită efectelor toxice ale acumulării aluminiului în organism: osteomalacie, anemie microcitară, encefalopatie [22]. Chelatorii de fosfați fără aluminiu sau calciu au fost introduși în terapie pentru a evita riscurile intoxicației cu aluminiu și ale calcificărilor tisulare.

Sevelamer hidroclorid (poli-alilamin-hidroclorid) este o rășină (polimer cationic) non-absorbabilă cu greutate moleculară mare, care are

o capacitate de legare a fosforului intestinal aproximativ echivalentă cu cea a carbonatului de calciu, însă incidența hipercalcemiei și a calcificărilor vasculare este semnificativ mai mică [30,31,32]. În studii experimentale pe animale a fost evidențiată capacitatea de a lega 80mg fosfor per 1g sevelamer [1]. Are avantajul suplimentar de a reduce colesterolul și LDL plasmatic [22,24,25] (**Anexa 3**).

**Recomandarea 13: Sevelamer este recomandat, selectiv, la bolnavii cu calcificări metastatice sau cu episoade frecvente de hipercalcemie [19,20].**  
**[Clasa IIa] La bolnavii dializați cu hiperfosfatemie persistentă sub dietă și săruri de calciu, poate fi indicată asocierea sevelamerului [1].**

Doza uzuală este de 0,8-1,6g x 3/zi, administrat imediat înaintea meselor, fără a depăși 8g/zi. Doza de inițiere [33]:

- 0,8g de 3 ori pe zi:
  - la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este <8mg/dL;
  - la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu dacă doza acestora era <3g/zi;
- 1,6g de 3 ori pe zi:
  - la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este >8mg/dL;
  - la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu dacă doza acestora era >3g/zi.

Ajustarea dozei se realizează în funcție de fosfatemie [33]:

- >6mg/dL - se crește fiecare doză cu 0,4-0,8g;
- între 4-6mg/dL - se menține aceeași doză;
- <4mg/dL - se scade fiecare doză cu 0,4-0,8g.

Alți chelatori sunt în fază de studii clinice: lantanum carbonat, hidroxid de fier polinuclear [25].

**Lantanum carbonat.** Lantanum, un metal rar cu GM 139kDa, formează în soluție un acid cationic trivalent cu afinitate ridicată pentru fosfor (capacitate de legare a fosforului *in vitro* de 97%).

Absorbția din tractul gastro-intestinal este minimă și nu este eliminat pe cale renală. Frațiunea de lantanum absorbită este eliminată în majoritate prin bilă [34]. În studii experimentale pe animale, capacitatea

de legare a fosforului este independentă de pH și este echivalentă hidroxidului de aluminiu și superioară carbonatului de calciu și sevelamerului [35].

Nu există date suficiente pentru a elabora recomandări privind utilitatea acestor chelatori fără aluminiu și calciu în tratamentul hiperparatiroidismului secundar.

Prescrierea chelatorilor intestinali de fosfați trebuie individualizată.

Trebuie administrați în timpul meselor (preferabil imediat după masă decât înainte, pentru a nu afecta apetitul) [22]. Doza trebuie adaptată conținutului în fosfor al alimentelor ingerate (nu este recomandabilă prescrierea a trei doze egale în cursul zilei, deoarece numai una sau două dintre mese conțin suficient fosfor pentru a justifica administrarea chelatorilor de fosfați) [22,23].

Deoarece pot influența și absorbția altor medicamente, este indicat un interval de cel puțin 1,5 ore între administrarea chelatorilor de fosfați și alte medicamente.

### Suplimentarea cu calciu

<b>Recomandarea 14: Suplimentarea cu calciu este indicată dacă [Clasa IIa]</b>	<p>există hipocalcemie (calcemie corectată sub 8,4mg/dL [2,1mmol/L]) asociată cu [1,22,36]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• simptome (parestezii, semn Chvostek, bronhospasm, laringospasm, tetanie și/sau convulsii);</li> <li>• iPTH crescut peste valorile țintă recomandate pentru stadiul bolii renale cronice.</li> </ul>
<b>[Clasa IIb]</b>	<p>Aportul total de calciu (dietetic + săruri de calciu) nu trebuie să depășească 2g calciu elemental/zi [1,22].</p>

Pot fi utilizate carbonatul sau acetatul de calciu, dar trebuie administrate între mese. Absorbția gastro-intestinală presupusă a calciului este de 30-40% din doza de calciu administrată.

### Vitamina D și derivații săi activi

Administrarea vitaminei D active (calcitriol) sau a analogilor săi este o metodă esențială pentru corectarea hipocalcemiei și reducerea nivelului plasmatic al PTH [28].



**Recomandarea 15: Indicațiile administrării vitaminei D/derivațiilor săi activi sunt:**

[Clasa IIa]

- substituție hormonală (înlocuirea deficitului de vitamină D activă), deci tratament profilactic al hiperparatiroidismului secundar. Este indicat când iPTH crește peste valorile țintă recomandate pentru stadiul bolii renale cronice și când există concentrații scăzute ale 25(OH)D<sub>3</sub> (<30ng/mL). Necesită doze relativ mici de vitamină D activă [1,36];

[Clasa I]

- supresia farmacologică a hiperfuncției glandelor paratiroide, deci tratament al hiperparatiroidismului secundar. Necesită doze mai mari de vitamină D activă [36].

**Mod de administrare**

Derivații vitaminei D pot fi administrați [36]:

- „continuu” (zilnic) - mimează modalitatea continuă de sinteză a calcitriolului în rinichi;
- intermitent (1-3 prize pe săptămână, doze mai mari) - asigură concentrații plasmatiche ridicate, cu saturarea mai pronunțată a receptorilor vitaminei D din organele țintă.

Studiile clinice care au comparat eficacitatea celor două modalități de administrare nu au avut rezultate concludente [22,36,37].

**Calea de administrare**

- orală - este preferată administrarea seara la culcare pentru a limita absorbția calciului indusă de derivații vitaminei D [38];
- intravenoasă - ar induce scăderea acută a iPTH, înaintea modificării calciului ionizat.

Studiile comparative nu au demonstrat superioritatea căii intravenoase de administrare [37]. Aceasta este, în mod cert, indicată în caz de malabsorbție intestinală și la bolnavii non-complianți [36].

**Preparate**

Ergocalciferol (calciferol). Vitamina D<sub>2</sub> (25-hidroxitamina D) are o absorbție intestinală bună (85%) și o distribuție tisulară importantă,

în special la nivelul țesutului adipos, dar și în ficat, rinichi, oase, intestin. Timpul de înjumătățire este de 960 ore (40 zile) și se elimină pe cale fecală după transformarea hepatică în metaboliți inactivi (95%) și renală. Doza variază funcție de severitatea deficitului de vitamină D (vezi **Strategia de abordare**).

Dihidrotahisterol este un analog oral al vitaminei D<sub>2</sub>, care necesită activare *in vivo* prin hidroxilare hepatică. Nu necesită hidroxilare la nivel renal. Are o eficacitate similară calcitriolului pentru tratamentul osteodistrofiei renale. Datorită duratei de acțiune prelungite (**Anexa 2, Tabelul IX**), are risc crescut de episoade hipercalcemice mai frecvente și de lungă durată. O doză de 400μg DHT este echivalentă cu doza de calcitriol de 1μg [39].

Calcifediol este un derivat de sinteză al vitaminei D<sub>3</sub> (25-OH-colecalciferol) care necesită hidroxilare renală pentru transformarea în calcitriol. Are timp de înjumătățire de 18-21 zile, iar depozitarea în țesutul gras este mai redusă decât pentru vitamina D<sub>3</sub> datorită liposolubilității mai slabe. Utilizarea sa la bolnavii cu BCR, pentru prevenirea hiperparatiroidismului secundar are la bază următoarele considerente [40]:

- deși are afinitate mai redusă decât calcitriolul, poate activa direct receptorii tisulari ai vitaminei D;
- 1α-hidroxilaza este prezentă și în alte celule decât cele renale (osteoclaste, celule musculare netede);
- în insuficiența renală activitatea 1α-hidroxilazei renale este dependentă de substrat, astfel încât creșterea concentrației serice a 25(OH)D<sub>3</sub> poate induce creșterea producției renale a calcitriolului [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>].

Poate fi indicat în stadiile predialitice ale BCR, în caz de carență a vitaminei D [scăderea 25(OH)D<sub>3</sub> din ser], în doză de 10-25μg (2-5 picături)/zi. Prezintă risc de hipercalcemie mai frecventă și prelungită față de calcitriol.

Colecalciferol. Vitamina D<sub>3</sub> non-hidroxilată este stocată în țesutul adipos și muscular. Pentru activare suferă o dublă hidroxilare la nivel hepatic și, respectiv, renal. Timpul plasmatic de înjumătățire este de ordinul câtorva zile.

Pentru menținerea unui nivel plasmatic normal al 25(OH)D<sub>3</sub> pot fi necesare doze de 25-100μg (1.000-4.000UI)/zi care, la subiecții sănătoși, nu au modificat semnificativ calcemia și calciuria [41].

Riscul de hipercalcemie este similar preparatelor prezentate anterior. Calcitriol este metabolitul natural cel mai activ al vitaminei D<sub>3</sub>, cu o concentrație plasmatică normală la adult de 30-40pg/mL. Principalele proprietăți farmacologice sunt redată în **Tabelul IX**. Dozele de calcitriol și alfa-calcidol sunt echivalente. O doză de 0,5μg calcitriol este aproximativ echivalentă cu doza de 2,5μg doxercalciferol [42].

Doza de inițiere:

- la bolnavi în stadii predialitice: 0,125-0,25μg/zi *per os* [6,36];
- la bolnavi dializați: 1-3μg de 3 ori/săptămână (la ședința de HD) *iv* sau *per os* [5,6].

Ajustarea dozei: creșteri cu 0,5-1μg/ședința de HD la 2-4 săptămâni, până la atingerea obiectivului terapeutic (iPTH = 300pg/mL), fără a produce hipercalcemie sau hiperfosfatemie [5,6]. De obicei, nu se depășește doza de 4μg la o administrare [6]. Ajustarea dozelor trebuie să se bazeze pe nivelul iPTH [5,6].

1α-hidroxicalcidol (alfa-calcidol) este un pro-medicament transformat în 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> după 25-hidroxilare în ficat. Biotransformarea poate fi afectată în prezența bolilor hepatice sau după administrarea unor medicamente care interferează cu citocromul P450 [36]. La 10 ore după injectarea *iv* a unei doze de 4μg, este atinsă o concentrație maximă de calcitriol de 100pg/mL [7]. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 15-30 ore.

Doza de inițiere:

- la bolnavi în stadii predialitice: 0,25-0,5μg/zi *per os* [1];
- la bolnavi dializați: 0,25μg/zi pe cale orală; 1μg/ședința de HD pe cale *iv*, de 3 ori/săptămână [7,43].

Ajustarea dozei la bolnavii dializați - în funcție de calciul ionizat:

- nivel normal - se menține doza;
- nivel crescut (>1,35mmol/L) - se reduce doza cu 1μg/săptămână;
- nivel scăzut (sub 1,15mmol/L) - se crește doza cu 1μg/săptămână.
- doza poate fi treptat crescută cu câte 1μg/săptămână (sub controlul săptămânal al calciului ionizat) pentru a atinge iPTH de 300pg/mL. Nu va fi depășită doza de 4μg/ședința de HD [7,43].

**Analogii „non-hipercalcemici” ai vitaminei D** au fost introduși în terapeutică în scopul de a disocia acțiunea asupra calcemiei de acțiunea asupra PTH. Diferă de calcitriol prin legarea de proteine, rata catabolismului sau modificări conformaționale ligand-dependente ale receptorului vitaminei D [36].

Oxalcitriol

Doza de inițiere [44]:

- 10μg/ședința de HD iv dacă iPTH >500pg/mL;
- 5μg/ședința de HD iv dacă iPTH este mai mic de 500pg/mL.

Ajustarea dozei: creșteri treptate cu 2,5μg/ședința de HD până la atingerea obiectivului terapeutic, fără hipercalcemie sau hiperfosfatemie. În caz de hipercalcemie, doza va fi redusă cu 2,5μg/ședința de HD. Doza maximă utilizată a fost 15-20μg/ședința de HD [44].

Doxercalciferol are caracteristicile farmacologice redată în **Tabelul IX**. Doza de inițiere:

- la bolnavi în stadii predialitice: 2,5μg×3/săptămână per os [1];
- la bolnavi dializați:
  - 5-10μg/ședința de HD *per os*, sau 2-4μg/ședința HD iv ×3 pe săptămână pentru iPTH >600pg/mL [1,20,45];
  - 5μg/ședința de HD *per os* sau 2μg/ședința HD iv × 3 pe săptămână pentru iPTH <600pg/mL [1].

Doza de întreținere [6]:

- 5-8μg/ședința HD pentru iPTH >600pg/mL;
- 3-4μg/ședința HD pentru iPTH <600pg/mL.

Doza trebuie ajustată pentru a menține iPTH între valorile țintă terapeutice, fără hipercalcemie sau hiperfosfatemie [20]. Ajustarea dozei trebuie realizată la intervale de cel puțin 4 săptămâni, astfel [45]:

- iPTH >300pg/mL - se crește doza cu 0,5-2μg;
- iPTH = 150-300pg/mL - se menține doza;
- iPTH <150pg/mL - se întrerupe administrarea o săptămână, apoi se reia cu o doză redusă cu 0,5-2μg.

Paricalcitol are caracteristicile farmacologice din **Tabelul X**. Pare a avea un efect mai redus asupra absorbției intestinale a calciului comparativ cu calcitriolul, ceea ce ar explica riscul mai mic de dezvoltare a hipercalcemiei [46].

Doza de inițiere [1]:

- 6-10µg/şedinţa HD iv ×3/săptămână pentru iPTH >600pg/mL;
- 2,5-5µg/şedinţa HD iv ×3/săptămână pentru iPTH <600pg/mL.

Ajustarea dozei: creştere cu 0,04µg/kg la fiecare 2 săptămâni până se obţine reducerea iPTH cu 30% [20], fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16µg ×3/săptămână [9].

**Recomandarea 16: Nu există, încă, dovezi concludente care să susţină superioritatea analogilor „non-hipercalcemici” ai vitaminei D comparativ cu calci-triolul sau alfa-calcidolul [22,36,37].**

#### **Reacţii adverse şi monitorizarea tratamentului cu vitamină D**

Principalele reacţii adverse ale derivaţilor vitaminei D sunt hipercalcemia, hiperfosfatemia şi boală osoasă adinamică, prin supresia excesivă a PTH. Pentru a diminua riscul de inducere a bolii osoase adinamice, dozele de vitamina D<sub>3</sub> trebuie reduse când nivelul iPTH se apropie de valorile ţintă terapeutice (150-300pg/mL), înainte însă de a le atinge [8]. Dacă sub tratament cu derivaţi de vitamină D se dezvoltă boală osoasă adinamică, administrarea trebuie întreruptă [8]. Dozarea iPTH trebuie repetată la 2-4 săptămâni după sistarea terapiei pentru că, deseori, nivelul acestuia creşte brusc [8]. În această situaţie terapia se reia cu doză mai mică decât ultima utilizată.

Monitorizarea tratamentului la bolnavii dializaţi include dozarea calcemiei (de preferinţă, calciul ionizat) şi fosfatemiei săptămânal, iar a iPTH după 3-4 săptămâni în prima lună după iniţierea unei noi doze. Pe parcursul terapiei de întreţinere calcemia şi fosfatemia trebuie determinate bilunar, iar iPTH - lunar [8].

Dacă monitorizarea săptămânală nu este posibilă (stadii predialitice ale BCR, bolnavi trataţi prin dializă peritoneală continuă ambulatorie), trebuie preferate schemele de tratament conservatoare, cu doze mici pe cale orală [6].

**Recomandarea 17: Terapia cu derivaţi activi ai vitaminei D nu este indicată la bolnavi cu iPTH normal sau numai uşor crescut [8,47].**

**[Clasa IIb] Derivaţii activi ai vitaminei D nu trebuie administraţi dacă există hipercalcemie sau hiperfosfatemie [36].**

### Calcimimeticile

Activează în mod specific receptorul pentru calciu de la nivelul glandei paratiroide și al altor organe (rinichi, os), crescându-i sensibilitatea la calciul extracelular [37,48]. Inhibă sinteza și secreția PTH, precum și proliferarea celulară, astfel încât scad nivelul iPTH și pot preveni dezvoltarea hiperplaziei glandei paratiroide. Stimulează secreția calcitoninei [46]. Prezintă risc de hipocalcemie [48].

Utilizarea acestei noi clase de medicamente este în faza studiilor clinice [22]. Efectele calcimimeticelor se instalează în câteva ore (acțiunea maximă este la 4-6 ore după administrare) și sunt intermitente (supresia activității durează cca. 12 ore). Variațiile concentrației PTH pe parcursul a 24 ore pot fi benefice asupra fiziologiei osoase, spre deosebire de supresia susținută indusă de derivații vitaminei D [49].

**Recomandarea 18: Nu există suficiente date pentru elaborarea unor recomandări privind administrarea de calcimimetice în terapia hiperparatiroidismului secundar bolii cronice de rinichi.**

### Alte intervenții terapeutice medicamentoase

#### Combaterea acidozei metabolice

**Recomandarea 19: Evaluarea echilibrului acido-bazic prin măsurarea bicarbonatului seric este indicată la toți bolnavii cu BCR cu RFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, cu următoarea periodicitate [1]:**

- [Clasa IIa]** - cel puțin anual la bolnavii cu RFG 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- [Clasa IIa]** - cel puțin trimestrial la bolnavii nedializați cu RFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>;
- [Clasa IIa]** - cel puțin lunar la bolnavii dializați.

Acidoza metabolică apare de obicei când RFG scade sub 30mL/min pe 1,73m<sup>2</sup> și progresează paralel cu declinul funcțional renal [1]. Efectul global al acidozei metabolice cronice asupra metabolismului osos este de creștere a rezorbției osoase [5] prin mecanisme multiple [1]: stimularea osteoclastelor, inhibarea activității osteoblastelor, modificarea compoziției osului (reducerea apatitei), alterarea interrelațiilor

homeostatice dintre calciul ionizat sanguin, PTH și vitamina D<sub>3</sub> activă. În plus, reduce hidroxilarea vitaminei D în tubul proximal, contribuind la reducerea absorbției intestinale a calciului [1].

Dacă este prezentă, acidoza metabolică trebuie tratată inițial prin creșterea dozelor de carbonat de calciu (care are și efect alcalinizant) și, dacă nu este suficient, prin administrarea de bicarbonat de sodiu *per os* [5]. Bicarbonatul de sodiu conține 11,9mEq bicarbonat/gram, iar doza recomandată este de 2-4g/zi (cca 24-48mEq/zi). La bolnavii dializați este indicată creșterea concentrației de bicarbonat în dializant [5].

Administrarea alcalinizantelor care conțin citrat poate crește absorbția intestinală de aluminiu, astfel încât sunt contraindicate la bolnavii expuși la săruri de aluminiu [1].

**Recomandarea 20: Bicarbonatul seric trebuie menținut  $\geq 22$  mEq/L [Clasa I] (22mmol/L). [Clasa IIa] Dacă este necesar, vor fi administrate și săruri alcaline [1].**

### Prevenirea și tratamentul intoxicației cu aluminiu

Acumularea de aluminiu poate apare la bolnavii dializați sau cu boală cronică de rinichi cu RFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup> (BCR stadiile 4 și 5) deoarece excreția renală a aluminiului absorbit din tractul intestinal sau administrat parenteral (prin dializant sau alte căi) este redusă, iar eliminarea prin dializă este inadecvată întrucât 90% din aluminiul plasmatic este legat de proteine [1].

**Recomandarea 21: Pentru evaluarea riscului intoxicației cu aluminiu este recomandată determinarea aluminemiei bazale [1]:**

- cel puțin semestrial la bolnavii non-dializați expuși (tratați cu săruri de aluminiu);
- anual la toți bolnavii dializați;
- trimestrial la bolnavii dializați tratați cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub>.

**[Clasa I] Testul cu desferioxamină trebuie efectuat dacă aluminemia bazală este între 60-200μg/L. La bolnavii cu expunere cunoscută la aluminiu, testul va fi efectuat și înaintea practicării paratiroidectomiei [1,5].**

Testul cu desferioxamină (DFO) constă în administrarea unei perfuzii iv cu 5mg/kg DFO în ultima oră a unei ședințe de hemodializă la care a fost măsurată pre-dialitic aluminemia bazală. După 2 zile (înaintea următoarei hemodialize) va fi repetată determinarea aluminemiei, iar creșterea acesteia cu  $\geq 50\mu\text{g/L}$  definește un test pozitiv [1,5]. Testul nu trebuie practicat la bolnavii cu aluminemie bazală  $>200\mu\text{g/L}$  [1].

**Recomandarea 22: Măsurile de prevenire a intoxicației cu aluminiu constau în evitarea tratamentului cu săruri de aluminiu (antiacide gastrice cu aluminiu, sucralfat, chelatori de fosfați cu aluminiu) la bolnavii cu BCR și utilizarea unui dializant cu  $<10\mu\text{g/L}$  aluminiu [1].**

Acumularea tisulară a aluminiului este responsabilă de unele manifestări clinice distincte: encefalopatie de dializă (dezorientare, tulburări de vorbire, convulsii, tulburări de conștiență deseori intermitente și agravate tranzitor după dializă), neurotoxicitate acută (tulburări de conștiență până la comă și convulsii brusc instalate, cu evoluție spre deces), boală osoasă adinamică (dureri osoase, fracturi, slăbiciune musculară proximală apărute insidios), anemie microcitară fără deficit de fier [1]. Diagnosticul bolii osoase induse de aluminiu este sugerat de asocierea testului pozitiv la DFO cu un nivel plasmatic al iPTH  $<150\text{pg/mL}$  ( $16,5\text{pmol/L}$ ), dar diagnosticul cert este furnizat numai de biopsia osoasă care arată creșterea colorației pentru aluminiu la suprafața osului  $>15-25\%$  [1,22].

Odată demonstrată acumularea aluminiului, este indicată îndepărtarea acestuia prin următoarele metode:

- evitarea expunerii suplimentare la aluminiu (interzicerea oricărui preparat cu aluminiu, utilizarea unui dializant cu  $<2\mu\text{g/L}$  aluminiu) [22];
- creșterea eliminării aluminiului prin membrane de dializă high-flux și/sau dializă intensivă (6 zile/săptămână) [1,22];
- agent chelator care mobilizează aluminiul din țesuturi, crescând concentrația sa plasmatică și, consecutiv, eliminarea prin dializă datorită gradientului mai mare sânge-dializant. Este indicată desferioxamină 2,5-5mg/kg/săptămână timp de 6 luni, dacă aluminemia bazală este  $<200\mu\text{g/L}$  [1,22].



<b>Recomandarea 23: Tratamentul intoxicației cu aluminiu trebuie</b>
<b>[Clasa IIa]</b> aplicat tuturor bolnavilor cu aluminemie >60 μg/L, cu test pozitiv la DFO și semne clinice sugestive [1].
<b>[Clasa IIa]</b> Constă în oprirea expunerii la aluminiu, creșterea eliminării prin dializă cu membrane high-flux și tratament cu doze mici de desferioxamină [22].
<b>[Clasa IIb]</b> Desferioxamina este contraindicată dacă aluminemia depășește 200μg/L [1].

### Medicamente care inhibă osteoresorbția

Inhibitorii osteoclastelor - bifosfonații și calcitonina - utilizați cu succes în tratamentul osteoporozei post-menopauză în populația generală, pot, teoretic, ameliora boala osoasă cu *turnover* crescut din BCR [50]. Bifosfonații sunt analogi stabili ai pirofosfatului care acționează, în principal, prin promovarea apoptozei osteoclastelor, astfel încât reduc resorbția osoasă și remodelarea osoasă consecutivă [51]. Bifosfonații (alendronat, pamidronat) și-au dovedit eficiența în creșterea densității minerale osoase, reducerea incidenței fracturilor, prevenirea osteoporozei induse de corticoizi și tratarea hipercalcemiei induse de metastaze osoase la pacienții fără BCR. Totuși, datorită eliminării predominant pe cale renală și a retenției prelungite la nivelul osului, administrarea lor la bolnavii uremici a fost evitată, fiind rezervați pentru terapia episoadelor de hipercalcemie [51].

Studii recente sugerează beneficiul terapiei cu bifosfonați la bolnavii dializați cu HPTH sever, mai ales sub aspectul controlului hipercalcemiei, ceea ce ar permite administrarea unor doze mai mari de derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> [51]. Pot fi recomandați bolnavilor candidați pentru terapia chirurgicală a HPTH și celor care asociază scăderea densității minerale osoase [46]. De asemenea, pot fi utili bolnavilor cu grefă renală funcțională și osteoporoză dovedită la osteodensitometrie (scor T mai mic de -2,5).

Datorită efectului hipocalcemic ar putea induce creșterea iPTH [46]. Au absorbție intestinală redusă, astfel încât necesită administrarea pe stomacul gol (cu 1 oră înainte de masă). Produc deseori iritație diges-

tivă (mai ales esofagiană). Sunt disponibili pentru administrare orală și parenterală (pamidronat).

Calcitonina este un hormon natural produs de celulele C tiroidiene, cu acțiune hipocalcemiantă prin inhibiția osteoclastelor. Date experimentale *in vitro* au sugerat stimularea concomitentă a funcției osteoblastelor [1]. Are eficacitate demonstrată în boala Paget a osului, osteoliza neoplazică, osteoporoza cu *turnover* crescut. În studii animale, a dovedit o toxicitate redusă.

Este disponibilă pentru administrare parenterală (subcutanat, intramuscular, intravenos) și, mai recent, nazală. Biodisponibilitatea după administrare intranasală este de 50-100% comparativ cu injectarea intravenoasă [1]. Poate fi recomandată pentru tratamentul osteoporozei bolnavilor cu transplant renal.

### **Terapie hormonală**

Estrogenii și androgenii. Pacienții cu boală cronică de rinichi au deseori deficit al hormonilor sexuali. Terapia de substituție hormonală este eficientă pentru creșterea masei osoase la bolnavii cu deficit estrogenic sau androgenic și poate fi luată în considerare mai ales la bolnavii cu transplant renal [1].

Deoarece hipoestrogenismul este asociat cu accentuarea resorbției osoase (estrogenii antagonizează acțiunea PTH la nivelul osului), administrarea estrogenilor exogeni ar putea menține densitatea minerală osoasă la bolnavii uremici pre- și post-transplant [46,52]. Totuși, reducerea catabolismului estradiolului în insuficiența renală ar putea afecta farmacocinetica estrogenilor exogeni, ceea ce coroborat cu riscul crescut al complicațiilor cardiovasculare și al neoplasmului mamar raportat la femei în post-menopauză tratate cu estrogen + progestin [52], impune prudență în recomandarea de rutină a substituției estrogenice.

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici acționează selectiv asupra receptorilor pentru estrogeni în funcție de localizarea tisulară a acestora: au efect antagonist la nivelul glandei mamare și uterului, însă acționează ca agoniști la nivelul osului. Această selectivitate le conferă, teoretic, un avantaj față de terapia hormonală cu estrogeni în sensul că permit menținerea masei osoase cu un risc mai mic de apa-

riție a neoplasmelor genitale [52]. Au fost raportate rezultate promițătoare după tratament cu raloxifen pentru osteoporoză la bolnave uremice post-menopauză, tratate prin hemodializă [52], însă efectele pe termen lung la bolnavii uremici nu au fost suficient studiate.

**Recomandarea 24: Rolul noilor agenți terapeutici propuși în tratamentul osteoporozei în populația generală (bifosonați, calcitonină, substituție hormonală estrogenică, modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici) nu este bine cunoscut în boala osoasă renală. Sunt necesare studii clinice aprofundate înainte de introducerea lor în recomandările de tratament al hiperparatiroidismului secundar BCR [1].**

#### Procedura de dializă

Fosfatemia este influențată de modalitatea de epurație extrarenală: dializa peritoneală continuă ambulatorie asigură un control mai bun decât hemodializa (HD) [23].

Dializa convențională nu poate controla singură hiperfosfatemia [53], deoarece eliminarea de fosfat prin dializă este inferioară ingestiei: eliminarea prin hemodializă este de aproximativ 800mg pe ședință (2.400mg/săptămână), iar prin dializă peritoneală continuă ambulatorie este de 300-400mg/zi (2.100-2.800mg/săptămână) în timp ce ingestia uzuală, la o dietă cu 1-1,2g proteine/kg/zi, este de 800-1.200 mg/zi (5.600-9.600mg/săptămână) [25,27].

Eliminarea intradialitică a fosfaților depinde direct proporțional de durata și frecvența ședințelor de hemodializă. Îndepărtarea fosforului este insuficientă în caz de <12 ore HD/săptămână.

**Recomandarea 25: Durata HD nu trebuie redusă sub 4 ore/ședință, de trei ori pe săptămână [23].**  
**[Clasa IIa] Pentru tratamentul hiperfosfatemiei poate fi indicată creșterea frecvenței ședințelor de HD [1,22,24].**

Deoarece eliminarea de fosfat prin hemodializă este preponderent conductivă, depinzând critic de gradientul de concentrație sânge-dia-

lizant, cea mai mare parte a excreției fosfatului are loc în primele două ore ale ședinței HD [17,27]. Ca urmare, prelungirea ședinței de hemodializă nu este o modalitate eficientă de a măări excreția de fosfați, fiind de preferat creșterea numărului ședințelor [22].

Concentrația calciului în dializant influențează bilanțul calciului [22, 29]:

- 1,25mmol/L - bilanț negativ;
- 1,5mmol/L - bilanț nul (echilibru);
- 1,75mmol/L - bilanț pozitiv.

Utilizarea îndelungată a dializantului cu calciu foarte scăzut (1,25 mmol/L) nu este indicată pentru că stimulează secreția de PTH [22]. Poate fi recomandată, pe timp limitat, pentru tratamentul hipercalcemiei [5,36].

**Recomandarea 26:** La bolnavii tratați cu derivați activi ai vitaminei D și chelatori de fosfați pe bază de calciu, este indicat dializant cu 1,5mmol/L calciu, iar în absența acestor terapii este indicat dializant cu 1,75mmol/L calciu [22,54].

### Paratiroidectomia

Este ultima resursă terapeutică pentru hiperparatiroidismul secundar sever [22].

**Recomandarea 27:** Paratiroidectomia este indicată în caz de:

[Clasa IIa] • hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie rezistente la tratament, în prezența iPTH mult crescut (>800pg/mL) [1,22,55];

[Clasa IIa] • complicații biomecanice: fracturi, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps [22,55];

[Clasa IIa] • calcifilaxie (indicație absolută) [22,55];

[Clasa IIa] • hiperplazie nodulară a glandelor paratiroidice [4].

Evaluarea pre-operatorie necesită investigații imagistice (ecografie de paratiroide, ecografie Doppler color, scintigrafie, tomografie computerizată, RMN) [4,5,55].

Indicația de paratiroidectomie trebuie luată în considerație dacă cel puțin una dintre glandele paratiroide depășește 0,5cm<sup>3</sup> (sau 1cm în diametru), mai ales dacă nivelul iPTH nu scade după o cură scurtă (6-8 săptămâni) cu derivați activi ai vitaminei D [4,5,55]. La bolnavii la care  $\geq 3$  dintre glandele paratiroide sunt mărite sau prezintă hiperplazie nodulară (ecografic), indicația de paratiroidectomie este unanim acceptată [4]. Înaintea intervenției trebuie exclusă intoxicația cu aluminiu (determinarea aluminemiei, biopsie osoasă) [5,22].

Dacă numai 1 sau 2 glande paratiroide sunt mărite poate fi indicată [4]:

- distrucția selectivă a glandei prin injectare percutană selectivă de etanol [4,22,56];
- injectare directă de calcitriol în glandă [4].

Aceste tehnici pot restabili responsivitatea la terapia medicală a hiperparatiroidismului [4].

Metode:

- paratiroidectomie subtotală [22,53,55];
- paratiroidectomie totală cu autotransplant de țesut recoltat din zonă non-nodulară a glandei (din glanda cea mai mică) [22, 53,55];
- paratiroidectomie totală fără autotransplant [22,55].

Nu există un consens în privința recomandării preferențiale a uneia sau alteia dintre metode [55]. Paratiroidectomia totală este indicată la bolnavii cu calcinoză metastatică fulminantă [22]. Nu trebuie practică la bolnavii care sunt candidați pentru transplant renal [22,55]. După această procedură există riscul dezvoltării bolii osoase dinamice [22]. Recomandările privind tratamentul chirurgical a hiperparatiroidismului secundar sever asociat BCR și monitorizarea pre-/post-paratiroidectomie sunt detaliate în **Anexa 4**.

#### **Hiperparatiroidismului secundar la bolnavii cu transplant renal**

Cu toate că transplantul renal corectează majoritatea anomaliilor caracteristice uremiei, osteodistrofia renală persistă la peste 90% dintre bolnavii transplantați. Pierderea de masă osoasă în perioada precoce post-transplant agravează osteopenia și osteoporoza la acești pacienți [1]. Morbiditatea asociată cu hiperparatiroidismul persistent după transplant mai include: hipercalcemie, hipofosfatemie, apariția litiazei renale și calcificări tisulare [1,46].

**Recomandarea 28:** Calcemia, fosfatemia, concentrația plasmatică a iPTH și bicarbonatul seric trebuie monitorizate regulat după transplantul renal (Tabelul IV) [1].

Hipercalcemia apare la 20% dintre bolnavii cu transplant în primul an și are evoluție spontan regresivă la 70% dintre aceștia [46]. Este determinată de normalizarea producției vitaminei D<sub>3</sub> active și de refacerea sensibilității organelor țintă la PTH [1]. Factorii predispozanți cuprind durata dializei premergător transplantului și hiperplazia preexistentă a glandelor paratiroide [46]. Hipofosfatemia apare la 50-80% dintre bolnavi în primele 3 luni după transplant și este datorată hiperfosfaturiei de cauze multiple (HPTH persistent, imunosupresoare, diuretice, reducerea absorbției intestinale, reducerea transportului tubular proximal al fosfaților) [1].

**Recomandarea 29:** Fosfatemia trebuie menținută la bolnavii cu transplant renal între 2,5-4,5mg/dL (0,81-1,45 mmol/L).

[Clasa IIa] Bolnavii cu hipofosfatemie severă <1,5mg/dL (0,48mmol/L) trebuie tratați cu suplimente orale de fosfați până la atingerea valorilor țintă, iar doza trebuie redusă dacă fosfatemia crește >4,5mg/dL.

[Clasa IIa] În timpul administrării fosfaților, calcemia și fosfatemia trebuie măsurate săptămânal [1].

**Tabelul IV. Frecvența monitorizării unor parametri biochimici ai metabolismului mineral osos după transplantul renal (după K/DOQI [1])**

Parametru	Perioada de timp după transplantul renal <sup>a</sup>	
	primele 3 luni	3-12 luni
Calcemie	la 2 săptămâni	lunar
Fosfatemie	la 2 săptămâni <sup>b</sup>	lunar
iPTH plasmatic	lunar	trimestrial
Bicarbonat seric	la 2 săptămâni	lunar

<sup>a</sup> după un an de la transplant, monitorizarea hiperparatiroidismului secundar va fi efectuată corespunzător stadiului BCR (vezi **Tabelul II**);

<sup>b</sup> în prima săptămână post-transplant, fosfatemia trebuie măsurată zilnic.

După un transplant renal funcțional, nivelul seric al iPTH scade treptat în 3-12 luni [1]. Persistența hiperparatiroidismului secundar este însă posibilă, favorizată de durata dializei înainte de intervenție, de nivelurile crescute ale iPTH și calcemiei în momentul transplantului. Prevalența necesității paratiroidectomiei la bolnavii transplantați este de cca 5% [1]. A fost sugerată temporizarea tratamentului chirurgical al HPTH până la 1 an post-transplant pentru a evalua tendința la regresie spontană. Principalele indicații ale paratiroidectomiei sunt: hipercalcemie persistentă >11,5mg/dL (2,87mmol/L) la 1 an după transplant, calcifilaxie, agravarea rapidă a calcificărilor vasculare, boală osoasă simptomatică indusă de hiperparatiroidism [1,46].

**Recomandarea 30:** La bolnavii cu grefă renală, tratamentul anormaliilor metabolismului mineral osos și al bolii osoase renale trebuie să respecte recomandările pentru boala cronică de rinichi (funcție de RFG) prezentate anterior [1].

Necroza avasculară a capului femural este o complicație osoasă relativ frecvent întâlnită în primii doi ani după transplant, aparent independentă de HPTH [46], favorizată de terapia cu doze mari de glucocorticoizi [1].

**Recomandarea 31:** Pentru a reduce pierderea de masă osoasă și riscul necrozei avasculare, terapia imunosupresivă post-transplant trebuie condusă cu doza minimă eficace de corticoizi [1].

[Clasa IIa] Osteodensitometria osoasă (DEXA) ar trebui efectuată în momentul transplantului și, apoi, anual în primii 2 ani, iar la bolnavii cu scor T sub -2 poate fi luată în considerare terapia cu bifosfonați [1].





### **III. Strategia de abordare a bolnavilor cu hiperparatiroidism secundar bolii cronice de rinichi**



## STRATEGII TERAPEUTICE

Mijloacele de prevenire și tratare ale hiperparatiroidismului secundar trebuie aplicate din stadiile predialitice ale BCR. Principalele metode sunt suplimentarea cu calciu, controlul hiperfosfatemiei și suplimentarea cu vitamină D [22].

### La bolnavi cu BCR în stadii predialitice Profilaxia hiperparatiroidismului secundar

#### Obiective

- valori ale iPTH în funcție de stadiul bolii cronice de rinichi:
  - 40-70pg/mL (4,4-7,7pmol/L)  
la RFG 30-59mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1];
  - 70-110pg/mL (7,7-12,1pmol/L)  
la RFG 15-29mL/min/1,73m<sup>2</sup> [1];
  - de 2-3 ori mai mari decât normalul, când bolnavul ajunge în stadiul uremic [22,28,37];
- calcemie în limitele normale ale laboratorului [1,28];
- fosfatemie între 2,7-4,6mg/dL (0,87-1,49mmol/L) [1];
- produs fosfo-calcic sub 55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> [28];
- concentrație serică a 25(OH)D<sub>3</sub> >30ng/mL (75nmol/L) [40].

#### Intervenții (Anexa 5)

1. Monitorizare calcemie, fosfatemie, produs fosfo-calcic, iPTH, 25(OH)D<sub>3</sub> și aluminiu plasmatic [28] (vezi **Evaluarea hiperparatiroidismului secundar**).
2. Dacă 25(OH)D<sub>3</sub> este sub 30ng/mL (75nmol/L) se administrează ergocalciferol în doză dependentă de severitatea deficitului [1]:
  - 25(OH)D<sub>3</sub> <5ng/mL: 50.000UI/săptămână *per os* 12 săptămâni, apoi lunar, până la 6 luni;
  - 25(OH)D<sub>3</sub>=5-15ng/mL: 50.000UI/săptămână *per os* 4 săptămâni, apoi lunar, până la 6 luni;
  - 25(OH)D<sub>3</sub>=16-30ng/mL: 50.000UI/lună *per os* până la 6 luni. Este necesară monitorizarea lunară a calcemiei și fosfatemiei. Administrarea trebuie întreruptă când calciul seric total corectat depășește 10,2mg/dL. Determinarea concentrației serice a 25(OH)D<sub>3</sub> va fi repetată după 6 luni [1].

3. Dacă există hipocalcemie se administrează 1-1,5g/zi calciu elemental *per os* (carbonat de calciu între mese) [22].
4. Dacă există hiperfosfatemie ( $>1,5\text{mmol/L}$  sau  $>4,6\text{mg/dL}$ ) se indică restricție dietetică de fosfați + administrare de carbonat de calciu 3-6g/zi, în timpul meselor, cu scopul de a normaliza fosfatemia. Nu sunt recomandați chelatorii de fosfat cu aluminiu [28].
5. Când iPTH începe să crească, este recomandată administrare de carbonat de calciu [22,36]. Concentrația  $25(\text{OH})\text{D}_3$  trebuie măsurată și trebuie corectat eventualul deficit cu dozele menționate de ergocalciferol [36].
6. Dacă iPTH se menține constant peste limita țintă recomandată pentru stadiul bolii cronice de rinichi și dacă fosfatemia și calcemia sunt normale (spontan sau după intervenție terapeutică), iar  $25(\text{OH})\text{D}_3 >30\text{ng/mL}$ , este indicată terapie cu calcitriol 0,125-0,25 $\mu\text{g/zi}$  sau doze echivalente de alfa-calcidol *per os* [22,28]. Administrarea derivaților activi ai vitaminei D este absolut contraindicată în prezența hipercalcemiei și/sau hiperfosfatemiei [36]. În timpul tratamentului cu derivați ai vitaminei D, calcemia și fosfatemia trebuie monitorizate la 2 săptămâni în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, cel puțin trimestrial. Administrarea va fi întreruptă dacă apare hipercalcemie sau hiperfosfatemie și vor fi instituite măsurile de corectare. Terapia va fi reluată după corectarea anomaliilor cu doză redusă la jumătate.
7. Nivelul bicarbonatului seric trebuie măsurat la 3 luni pentru RFG  $<30\text{mL/min/1,73m}^2$  și anual pentru RFG  $30-60\text{mL/min/1,73m}^2$ . Trebuie menținut peste  $22\text{mEq/L}$ . Dacă este necesar, vor fi administrate săruri alcaline (bicarbonat de sodiu 2-4g/zi) [1].

### **La bolnavi cu BCR dializați**

#### **Tratamentul hiperparatiroidismului secundar**

#### **Obiective**

1. Valori iPTH: 150-300pg/mL (16,5-33pmol/L) [1,20,21];
2. Fosfatemie: 3,5-5,5g/dL (1,13-1,78mmol/L) [1,17,18,19];
3. Calcemie totală corectată: 9,2-9,6mg/dL (2,3-2,4mmol/L) [18];
4. Calciu ionizat seric: 4,6-5,4mg/dL (1,15-1,35mmol/L) [1,10];
5. Produs fosfo-calcic  $<55\text{mg}^2/\text{dL}^2$  [1,17,18].

**Intervenții (Anexa 6)**

1. Monitorizare calcemie, fosfatemie, fosfatază alcalină, iPTH, ferritinemie, aluminiu plasmatic și echilibru acido-bazic. Recoltarea sângelui va fi efectuată imediat înaintea începerii ședinței de HD [5,17].
2. La bolnavii normocalcemici (9,2-9,6mg/dL) este recomandat dializant cu conținut în calciu de:
  - 1,5mmol/L pentru hemodializă;
  - 1,25mmol/L pentru dializa peritoneală [5].
3. Dacă există acidoză metabolică (bicarbonat seric <22mEq/L) este recomandată creșterea bicarbonatului în dializant. Dacă nu este suficient, se adaugă bicarbonat de sodiu *per os* [5].
4. Dacă există hiperfosfatemie (>5,5mg/dL sau >1,78mmol/L) sunt recomandate:
  - controlul dietei și reducerea ingestiei de fosfați [5,17,36];
  - evaluarea eficienței dializei (trebuie excluse reducerea duratei HD, recircularea, debitul sanguin inadecvat). Pot fi recomandate creșterea frecvenței ședințelor de HD, hemodiafiltrarea [5,17,36];
  - administrarea sau creșterea dozelor de chelatori de fosfați: carbonat de calciu în timpul meselor [5,36]. Va fi monitorizată calcemia și, dacă există tendință la hipercalcemie, este indicată reducerea calciului în dializant (1,5mmol/L sau, pentru perioade scurte - 1,25mmol/L) [5];
  - cură scurtă cu doze mici de hidroxid de aluminiu - în caz de hiperfosfatemie severă peste 7mg/dL [5];
  - întreruperea administrării derivaților activi ai vitaminei D [5,22,36].
5. Dacă există hipercalcemie peste 9,6-10,2mg/dL sau peste 2,4-2,54mmol/L) sunt indicate:
  - reducerea calciului în dializant (1,5mmol/L sau, pentru perioade scurte - 1,25mmol/L) [5,36];
  - întreruperea administrării derivaților activi ai vitaminei D [5,22,36];
  - reducerea dozei sau întreruperea administrării chelatorilor de fosfați cu calciu [5,36];

### Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

- evaluarea indicației de administrare a chelatorilor de fosfați fără aluminiu sau calciu (sevelamer) [8];
  - evaluarea unor cauze extrarenale (metastaze osoase, mielom multiplu, boli granulomatoase, imobilizare) și tratarea acestora (bifosfonați, steroizi etc) [5];
  - evaluarea diagnosticului de boală osoasă adinamică (biopsie osoasă, dozare iPTH și aluminemie) [5] și măsuri în consecință;
  - în caz de criză hipercalcemică (urgență medicală) - poate fi indicată dializă cu dializant fără calciu, sub monitorizare continuă EKG [5];
  - în caz de hipercalcemie persistentă și calcifilaxie datorate hiperparatiroidismului neresponsiv la tratament este indicată paratiroidectomie [5].
6. Dacă iPTH este constant  $>300\text{pg/mL}$  și fosfataza alcalină crescută:
- vor fi aplicate măsurile adecvate pentru normalizarea calcemiei și fosfatemiei [5];
  - după normalizarea calcemiei și fosfatemiei este indicată administrarea derivaților activi ai vitaminei D în doză inițială dependentă de nivelul iPTH [1,5]:
    - $<600\text{pg/mL}$ : calcitriol  $0,25\mu\text{g/zi}$  sau  $0,5\text{-}1,5\mu\text{g/ședință HD}$ ;
    - $>600\text{pg/mL}$ : calcitriol  $0,5\mu\text{g/zi}$  sau  $1,5\text{-}3\mu\text{g/ședință HD}$ ;
    - doza va fi dublată progresiv la 2-4 săptămâni interval până la scăderea iPTH spre valorile țintă terapeutice sau până la apariția hipercalcemiei și/sau creșterii  $\text{Ca} \times \text{P} > 55\text{mg}^2/\text{dL}^2$ ;
    - parametrii biochimici ai metabolismului mineral osos vor fi monitorizați după ritmul menționat la **Evaluarea hiperparatiroidismului secundar**;
  - ghidarea terapiei asociate cu derivați activi ai vitaminei D și carbonat de calciu este realizată în funcție de valorile calcemiei și fosfatemiei [1,7]:
    - a) fosfatemie între  $3,5\text{-}5,5\text{mg/dL}$  cu calcemie:
      - $9,2\text{-}9,6\text{mg/dL}$  - se păstrează aceleași doze;
      - $<9,2\text{mg/dL}$  - se crește doza de vit. D sau carbonat de calciu;
      - $>9,6\text{mg/dL}$  - se întrerupe vitamina D și se reduce calciul în dializant;

- b) fosfatemie <3,5mg/dL cu calcemie:
    - $\leq 9,2-9,6$ mg/dL - se crește doza de vitamină D;
    - $>9,6$ mg/dL - se reduce doza de carbonat de calciu și/sau se reduce calciul în dializant;
  - c) fosfatemie >5,5mg/dL cu calcemie:
    - $\leq 9,2-9,6$ mg/dL - se scade doza de vitamină D cu 25-50% și se crește doza de carbonat de calciu sau se asociază sevelamer;
    - $>9,6$ mg/dL - se întrerupe vitamina D;
  - dacă iPTH scade sub 300pg/mL [8]:
    - se întrerupe administrarea derivaților activi ai vit. D;
    - se repetă dozarea iPTH după 2-4 săptămâni;
    - în cazul creșterii iPTH este indicat tratament continuu cu derivați activi ai vitaminei D în doză redusă (calcitriol 0,25μg/săptămână);
  - dacă nu se obține scăderea iPTH trebuie verificată complianța bolnavului. Eventual, va fi indicat tratament sub supravegherea personalului medical [5];
  - dacă persistă iPTH crescut și/sau apar hipercalcemie sau hiperfosfatemie rezistente la tratament sunt indicate [5]:
    - investigarea imagistică a glandelor paratiroide;
    - evaluarea indicației de paratiroidectomie;
    - excluderea intoxicației cu aluminiu înaintea practicării paratiroidectomiei.
7. Dacă iPTH este între valorile țintă terapeutice (150-300pg/mL) cu fosfataza alcalină normală/crescută și:
- calcemie normală cu fosfatemie crescută - se aplică măsurile recomandate pentru hiperfosfatemie [5];
  - calcemie, fosfatemie normale - este recomandat tratament cu carbonat de calciu și doze mici de derivați activi ai vitaminei D. La nevoie, va fi ajustată concentrația calciului în dializant ( $\leq 1,5$ mmol/L) [5]. Monitorizarea și ghidarea terapiei vor respecta recomandările enunțate anterior.
8. Dacă iPTH este <150pg/mL (<16,5pmol/L) cu fosfataza alcalină scăzută/normală și:
- calcemie, fosfatemie normale - este recomandată asigurarea

### Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

- aportului nutrițional proteic adecvat și continuarea terapiei cu chelatori de fosfați [5];
- calcemie crescută cu fosfatemie normală - sunt indicate măsurile menționate pentru hipercalcemie (în special reducerea tranzitorie a calciului în dializant, cu monitorizarea iPTH și revenirea la dializant cu 1,5mmol/L când iPTH începe să crească) [5,47];
  - calcemie normală/crescută cu fosfatemie crescută - sunt indicate măsurile menționate pentru hiperfosfatemie și hipercalcemie [5];
  - evaluare pentru diagnosticul de boală osoasă dinamică (aluminemie, biopsie renală) [5]:
    - a) trebuie evitate [8,47]:
      - dializant cu calciu crescut; este recomandat dializant cu 1,25mmol/L calciu pentru o scurtă perioadă de timp;
      - administrarea derivaților activi ai vitaminei D;
      - dozele mari de chelatori de fosfați pe bază de calciu;
    - b) terapia intoxicației cu aluminiu (dacă există) [5,47].
9. În caz de intoxicație cu aluminiu sunt indicate:
- sistarea surselor de aluminiu - chelatori de fosfați, dializant (va fi folosit dializant cu Al <2μg/L) [8,22,47];
  - membrane high-flux (pentru intoxicație moderată, la bolnavi asimptomatici) [22,47];
  - tratament cu desferioxamină (rezervat pentru bolnavi simptomatici - slăbiciune și dureri musculare, dureri osoase severe, fracturi) [4,8,47]:
    - 2,5-5mg/kg o dată pe săptăm. în perfuzie iv lentă, în 150mL soluție fiziologică sau glucoză 5%, în ultima oră a ședinței de HD - timp de 3 luni;
    - după o lună de pauză se repetă testul la desferioxamină;
    - dacă persistă supraîncărcarea cu Al se repetă cura de tratament de 3 luni;
10. După paratiroidectomie bolnavii dezvoltă hipocalcemie și, uneori, hipofosfatemie care necesită [1,22,55,57]:
- monitorizarea calcemiei (calciu ionizat) la 4-6 ore în primele 48-72 ore postoperator și, apoi de 2 ori/zi până la stabilizare:



- dacă nivelul calciului ionizat scade sub 3,6mg/dL (corespunzător unei calcemii totale corectate de 7,2mg/dL) trebuie administrată perfuzie cu gluconat de calciu în ritm de 1-2mg calciu elemental/kg/oră (o fiolă de 10mL calciu gluconic 10% conține 90mg de calciu elemental). Perfuzia cu calciu trebuie treptat redusă după normalizarea și stabilizarea calciului ionizat;
- monitorizare EKG în faza imediat post-operatorie (primele 24-48 de ore);
- suplimentare pe cale orală cu săruri de calciu (când este posibil) în doză individualizată: începând cu 1-2g×3/zi până la 12g/zi. Administrarea trebuie făcută între mese;
- administrarea derivaților activi ai vitaminei D în doză dependentă de gradul hipocalcemiei (2-6μg/zi, calcitriol);
- dozele de calciu și vitamina D sunt ajustate treptat în funcție de parametrii biochimici ai metabolismului mineral osos. Suplimentarea cu aceste preparate trebuie menținută indefinit;
- suplimentare de fosfați pe cale orală, când există hipofosfatemie semnificativă;
- monitorizare frecventă pe parcursul tratamentului (la 3-7 zile) a calcemiei, fosfatemiei și fosfatazei alcaline.



## IV. Anexe



## ANEXA 1.

PARAMETRII METABOLISMULUI MINERAL OSOS ȘI FRECVENȚA  
RECOMANDATĂ A MONITORIZĂRII ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Tabelul V. Parametrii metabolismului fosfo-calcic/osos [1,58]

	Metodă	Valori normale	Sistem metric	Factor conversie	SI
<b>Calciu</b> (ser)	colorimetrică	8,5-10,5mg/dL	mg/dL	0,25	mmol/L
<b>Calciu ionic</b> (ser)	electrod ion-selectiv	4,6-5,4mg/dL	mg/dL	0,25	mmol/L
<b>Fosfat</b> (ser)	spectrofotometrică	2,6-4,5mg/dL	mg/dL	0,32	mmol/L
<b>Fosfatază alc.</b> (ser)	kinetică	30-115UI/L	UI/L	0,02	kat/L
<b>PTH intact</b> (ser)	imunometrică	10-60pg/mL	pg/mL	0,11	pmol/L
<b>25(OH)D</b> (ser/plasmă)	imunometrică	8-42ng/mL	ng/mL	2,5	nmol/L
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b> (ser/plasmă)	imunometrică	18-62pg/mL	pg/mL	2,4	pmol/L
<b>Aluminiu</b> (plasmă)	spectrometrie de absorbție atomică	<20μg/L*	μg/L	0,035	μmol/L

\* la bolnavi dializați;

PTH - parathormon;

SI - sistem internațional;

Conversia între unitățile de măsură se realizează conform formulei:

unitate Sistem metric x Factor de conversie = unitate SI.

**Tabelul VI. Frecvența monitorizării  
a) la bolnavi cu BCR stadiul 3 și 4**

Situație clinică	Calciu <sup>(a)</sup> seric	Fosfați serici	iPTH seric	25(OH)D <sub>3</sub> serică	Aluminiu plasmatic
RFG = 30-59	anual	anual	anual	sem.	sem. <sup>(b)</sup>
RFG = 15-29	trim.	trim.	trim.	sem.	sem. <sup>(b)</sup>
Terapie vit. D <sub>3</sub>	bilunar/ lunar <sup>(c)</sup>	bilunar/ lunar <sup>(c)</sup>	lunar/ trim. <sup>(d)</sup>	sem. <sup>(e)</sup>	sem.

RFG: rată de filtrare glomerulară (mL/min/1,73m<sup>2</sup>);

- a) preferabil calciul ionizat; dacă nu este posibil, calcemia totală corectată;  
b) aluminemia bazală va fi determinată numai la bolnavii cu risc de expunere (ex. - chelatori intestinali de fosfați cu aluminiu);  
c) bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și cel puțin trimestrial ulterior;  
d) la 3-4 săptămâni după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;  
e) va fi măsurat în caz de tratament cu precursori ai vitaminei D<sub>3</sub> active.

**b) la bolnavi dializați**

Situație clinică	Calciu <sup>(a)</sup> seric	Fosfați serici	iPTH seric	Feritină serică	Aluminiu plasmatic
De rutină	lunar	lunar	trim.	trim.	anual
Terapie vit. D <sub>3</sub>	<sup>b)</sup> săpt./ bilunar	<sup>b)</sup> săpt./ bilunar	<sup>c)</sup> lunar	trim.	trim.
Terapie DFO	lunar	lunar	la 2 luni	la 2 luni	<sup>d)</sup> lunar

DFO: desferioxamină;

- a) preferabil calciul ionizat; dacă nu este posibil, calcemia totală corectată;  
b) săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;  
c) la 3-4 săptămâni în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale; lunar, pe parcursul terapiei de întreținere; dacă doza de vitamină D<sub>3</sub> și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;  
d) testul la DFO trebuie practicat înaintea inițierii terapiei și trebuie repetat la 1 lună după terminarea curei de 3 luni pentru evaluarea eficienței.

**c) la bolnavi cu transplant renal**

Luni de la transplant	Calciu <sup>(a)</sup> seric	Fosfați serici	iPTH seric	Bicarbonat seric
0-3 luni	bilunar	<sup>b)</sup> bilunar	lunar	bilunar
3-12 luni	lunar	lunar	trim.	lunar
>12 luni	corespunzător stadiului BCR reziduale			

- a) preferabil calciul ionizat; dacă nu este posibil, calcemia totală corectată;  
b) în prima săptămână post-transplant, fosfatemia trebuie măsurată zilnic.

## ANEXA 2.

ELEMENTE TERAPEUTICE ÎN HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR  
BOLII CRONICE DE RINICHI

## a) Dieta

Tabelul VII. Conținutul în fosfați și proteine al unor alimente [1.26]

Aliment	Cantitate	Fosfor mg	Proteine g	mg fosfor/ g proteine
Lapte integral	100g	92	3.3	27.8
Lapte praf	100g	1020	35	29.1
Smântână	100g	63	2.4	26.3
Iaurt	125g	107	4	26.8
Brânză de vaci	100g	266	30	8.9
Brânză topită	100g	795	13.2	60.2
Brânză parmezan	100g	840	35.6	23.6
Camembert 45%	100g	350	21	16.7
Mozzarella	100g	239	19.9	12.1
Brie	100g	188	22.6	8.31
Ou	1 buc	86	6	14.3
Piept de pui	100g	196	27	7.3
Curcan	100g	210	28	7.5
Mușchi de vită	100g	203	25	8.1
Mușchi de miel	100g	190	22	8.6
Pulpă de porc	100g	146	22	6.4
Ficat de vită	100g	392	23	17
Șuncă	100g	239	19	12.6
Șalău	100g	198	18.2	10.9
Păstrăv	100g	242	19.5	12.4
Sardină	100g	258	19.4	13,3
Ton	100g	200	21.5	9.3
Fasole boabe	100g	429	21.3	20.1
Fasole verde	100g	38	2.4	15.8
Ciuperci	100g	123	2.7	45.5
Cartofi	100g	50	2	25
Semințe floarea soarelui	30g	322	6	53.7
Alune	100g	333	14.1	23.6
Cola	350mL	44	0	~
Bere	350mL	43	1	43

## Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

**Tabelul VIII. Caracteristicile principalilor chelatori intestinali de fosfați (modificat după [1])**

Preparat	% Ca elemental	% Ca absorbit	mg Ca absorbit	mg P legat/ Ca absorbit	Capacitate de legare P	Observații
Carbonat de calciu	40	20-30	0,57mg P/1mg Ca	39mg P/1g	Risc de hipercalcemie; Necesită monitorizare Ca seric și produs Ca x P	
Acetat de calciu	25	<sup>a)</sup> 21/40	1,04mg P/1mg Ca	45mg P/1g	-	
Citrat de calciu	21	22	?	?	Nerecomandat (crește absorbția Al)	
Hidroxid de aluminiu	-	-	-	15,3mg P/tb	Utilizare drastic limitată	
Sevelamer hidroclohid	-	-	-	<sup>b)</sup> 80mg P/1g	Indicat selectiv, la bolnavi cu hipercalcemie/calceficări	

Ca: calciu; P: fosfor; Ca x P: produs fosfo-calcic; Al: aluminiu; tb: tabletă; <sup>a)</sup> - 40% la administrarea între mese; <sup>b)</sup> - studii pe animale

**Tabelul IX. Preparate de vitamina D - proprietăți farmacologice și doze**

Preparat	Activare <i>in vivo</i>	T1/2	Efect calcemic	Doză de inițiere recomandată în BCR	std 3 și 4	std 5 (iPTH <600)	std 5 (iPTH >600)
Ergocalciferol	nu	40zile	?	<sup>a)</sup> 50.000U/săpt, po	-	-	-
Colecalciferol	H/R	7zile	10-30zile	1.000U/z, po	-	-	-
Calcitriol	nu	16-22h	3-5zile	0,25μg/zi, po	0,5-1,5μg/HD, po/iv	1-3μg/HD, po/iv	-
alfa-calcidol	H	15-30h	?	0,25μg/zi, po	0,25-1μg/HD, po/iv	1-3μg/HD, po/iv	-
Doxercalciferol	H	32-37h	?	2,5μg x 3/săpt, po	5μg/HD po,	5-10μg/HD po,	-
					2μg/HD iv	2-4μg/HD iv	
Paricalcitol	nu	16h	?	-	2,5-5μg/HD iv	6-10μg/HD iv	-

BCR: boală cronică de rinichi; H: hepatică; R: renală; h: ore; po: *per os*; iv: intravenos; ?: necunoscut/nedeterminat; HD: hemodializă; <sup>a)</sup> - variabil funcție de deficitul vitaminei D (vezi Strategia de abordare)



**ANEXA 3.**

**RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA SEVELAMER HIDROCLORID  
LA BOLNAVII DIALIZAȚI**

**Indicații**

Administrarea sevelamer este recomandată pentru tratamentul hiperfosfatemiei la bolnavii dializați ca opțiune de rezervă, în asociere cu sau în locul sărurilor de calciu [9,19]. Urmărește menținerea fosfatemiei între valorile țintă recomandate (3,5-5,5mg/dL), cu evitarea hipercalcemiei. Este indicat, în special, la bolnavii cu speranță de viață crescută și cu șanse mici de efectuare a unui transplant renal precoce [32]. Înlocuirea sărurilor de calciu cu sevelamer nu este indicată de rutină [19].

**Criterii de inițiere a terapiei [1,22,32,57]**

1. Calcificări metastatice extinse;
2. Episoade repetate de hipercalcemie (>10,2mg/dL);
3. Hiperfosfatemie >5,5mg/dL și produs fosfo-calcic mai mare de 55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, persistente în pofida tratamentului adecvat;
4. Hiperfosfatemie >7mg/dL necontrolată după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu;
5. Hiperfosfatemie la bolnavi cu iPTH <150pg/mL la două determinări consecutive, situație în care sărurile de calciu sunt contraindicate din cauza riscului de boală osoasă adinamică.

**Strategii**

**Etapele selecției bolnavilor și ale intervențiilor terapeutice**

1. Monitorizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic după ritmul menționat la **Evaluarea hiperparatiroidismului secundar**.
2. La bolnavii cu hipercalcemie >10,2mg/dL sunt indicate [5,22,36]:
  - întreruperea administrării derivaților activi ai vitaminei D<sub>3</sub> și/sau chelatorilor de fosfați cu calciu;
  - evaluarea și tratarea unor eventuale cauze extrarenale de hipercalcemie;

### Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

- repetarea determinărilor calcemiei și fosfatemiei săptămânal;
  - dacă persistă hipercalcemia este indicată reducerea calciului în dializant la 1,5mmol/L (unde este posibil);
  - administrarea de sevelamer este indicată dacă:
    - se asociază hiperfosfatemie >5,5mg/dL și calcemia se menține >9,6mg/dL la 4 săptămâni după instituirea măsurilor de mai sus;
    - hipercalcemia >10,2mg/dL reapare după reluarea terapiei cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> în doză redusă cu 25-30% față de doza precedentă episodului hipercalcemic care a impus întreruperea administrării;
    - hipercalcemia >10,2mg/dL reapare după reluarea administrării sărurilor de calciu în doză redusă cu 25-30% față de doza precedentă;
3. La bolnavii cu hiperfosfatemie >5,5mg/dL și produs fosfo-calcic >55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> sunt indicate [5,17,36]:
- anamneză dietetică și reducerea ingestiei de fosfați la 800 mg/zi;
  - verificarea complianței la terapia cu săruri de calciu și a corectitudinii administrării (în timpul meselor);
  - evaluarea eficienței dializei (vor fi excluse debitul sanguin inadecvat, recircularea la nivelul fistulei arterio-venoase și nerespectarea programului de dializă);
  - întreruperea administrării derivaților activi ai vitaminei D<sub>3</sub>;
  - hidroxid de aluminiu timp de 4 săptămâni (dacă fosfatemia >7mg/dL);
  - repetarea determinărilor calcemiei și fosfatemiei săptămânal;
  - administrarea de sevelamer este indicată dacă:
    - fosfatemia se menține >5,5mg/dL și produsul fosfo-calcic >55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> la 4 săptămâni după instituirea măsurilor de mai sus;
    - doza de carbonat de calciu necesară pentru controlul fosfatemiei este mai mare de 4-6g/zi;
    - apare hipercalcemie sub doza eficientă de carbonat de calciu;
    - hiperfosfatemia este asociată cu iPTH <150pg/mL;

- hiperfosfatemia reapare după reluarea terapiei cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> în doză redusă cu 25-30% față de doza precedentă;
4. La bolnavii cu iPTH persistent crescut >300pg/mL în pofida tratamentului adecvat cu săruri de calciu și derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub>, sunt indicate:
- administrarea de sevelamer timp de 3 luni;
  - monitorizarea săptămânală a calcemiei și fosfatemiei, cu ajustarea dozelor pentru a le menține în limitele valorilor țintă terapeutice;
  - repetarea iPTH după 3 luni:
    - dacă iPTH = 150-300pg/mL, se continuă terapia;
    - dacă iPTH >300pg/mL, este indicată investigarea imagistică a glandelor paratiroide și evaluarea indicației de paratiroidectomie; va fi oprită administrarea de sevelamer;
    - dacă iPTH <150pg/mL, se întrerupe administrarea sărurilor de calciu și a derivaților activi ai vitaminei D<sub>3</sub>.

### **Mod de administrare și posologie**

Sevelamer hidroclohid este administrat pe cale orală în timpul meselor sau imediat înainte de masă, în doză de 0,8-1,6g/zi [33].

**Doza de inițiere este de [33]:**

- 0,8g de 3 ori pe zi:
  - la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este <8mg/dL;
  - la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu dacă doza acestora era <3g/zi;
- 1,6g de 3 ori pe zi:
  - la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este >8mg/dL;
  - la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu dacă doza acestora era >3g/zi.

**Ajustarea dozei se realizează în funcție de fosfatemie [33]:**

- >6mg/dL - se crește fiecare doză cu 0,4-0,8g;
- între 4-6mg/dL - se menține aceeași doză;
- <4mg/dL - se scade fiecare doză cu 0,4-0,8g.

Deoarece are și capacitate de legare a lipidelor [32] și ar putea interfera cu absorbția intestinală a vitaminelor liposolubile, este indicat un interval de minim 1,5 ore între priza de sevelamer și administrarea derivaților activi ai vitaminei D<sub>3</sub>.

**Monitorizarea tratamentului cu sevelamer****a) Parametri clinici:**

- tulburări gastro-intestinale - chestionarea bolnavului și examen clinic la fiecare ședință de hemodializă;
- evaluarea stării de nutriție - lunar.

**b) Parametri paraclinici:**

- calcemie - determinare săptămânală până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub>, apoi determinare lunară;
- fosfatemia - determinare săptămânală până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub>, apoi determinare lunară;
- fosfatază alcalină serică - lunar;
- iPTH - determinare trimestrială (dacă nu se asociază tratament cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub>);
- colesterolemie - determinare lunară;
- trigliceridemie - determinare lunară;
- LDL-colesterol și HDL-colesterol - trimestrial;
- proteinemie și albuminemie - lunar;
- probe de coagulare (protrombinemie) - lunar.

ANEXA 4.

**RECOMANDĂRI PRIVIND TRATAMENTUL CHIRURGICAL  
AL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR LA BOLNAVII DIALIZAȚI**

**Evaluarea indicației de paratiroidectomie**

**Criterii de selecție a bolnavilor**

1. Hipercalcemie  $>10,2\text{mg/dL}$  și/sau hiperfosfatemie  $>5,5\text{mg/dL}$  rezistente la tratament, în prezența iPTH mult crescut (valori peste  $800\text{pg/mL}$ ) [1];
2. Calcifilaxie (ulcerații cutanate profunde, dureroase, asociate cu calcificări ale arteriolelor subcutanate) în prezența iPTH crescut  $>500\text{pg/mL}$  - indicație absolută, de urgență [1,5,59];
3. iPTH persistent crescut  $>500\text{pg/mL}$  asociat cu [60,61]:
  - fracturi în os patologic;
  - miopatie proximală neexplicată;
  - ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps;
  - calcificări metastatice;
  - depresia măduvei osoase hematoformatoare (anemie rezistentă la epoiectinum, pancitopenie), în absența altor cauze;
  - dureri osoase și prurit severe;
4. Hiperplazie nodulară a glandelor paratiroide (sugerată dacă cel puțin una dintre glandele paratiroide depășește  $0,5\text{cm}^3$ , sau  $1\text{cm}$  în diametru la ecografie) [4,59].

Valorile izolat crescute ale iPTH nu sunt, prin ele însele, indicație de tratament chirurgical, dar sunt indicatori prognostici ai răspunsului terapeutic [59]. Nu toți bolnavii cu calcifilaxie au niveluri crescute ale iPTH și paratiroidectomia nu trebuie practică în absența documentării hiperparatiroidismului [1].

**Etapele selecției bolnavilor și ale intervențiilor terapeutice**

1. Dacă iPTH este crescut peste  $500\text{-}800\text{pg/mL}$ , asociat cu manifestările clinice și biochimice menționate:
  - se aplică măsuri de normalizare a calcemiei: reducerea calciului în dializant la  $1,5\text{mmol/L}$  ( $1,25\text{mmol/L}$  pentru o peri-

### Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi

- oadă scurtă), reducerea/întreruperea dozei de chelatori de fosfați cu calciu sau înlocuirea lor cu chelatori fără aluminiu sau calciu, evaluarea și tratarea unor cauze extrarenale de hipercalcemie [5];
- se aplică măsuri de normalizare a fosfatemiei: reducerea aportului dietetic, creșterea frecvenței dializei, chelatori de fosfați (cură scurtă de hidroxid de aluminiu, săruri de calciu, chelatori fără aluminiu sau calciu în caz de hipercalcemie asociată) [5];
  - după normalizarea calcemiei și fosfatemiei, cu produs fosfo-calcic  $<55\text{mg}^2/\text{dL}^2$ , se administrează derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> în puls-terapie orală sau intravenoasă (calcitriol sau alfa-calcidol 2-5μg/ședința de hemodializă) timp de 8 săptămâni [1,5]:
    - calcemia și fosfatemia trebuie determinate cel puțin la 2 săptămâni interval [1];
    - tratamentul trebuie întrerupt dacă fosfatemia  $>5,5\text{mg/dL}$ , calcemia  $>10,2\text{mg/dL}$  sau produsul fosfo-calcic mai mare de  $55\text{mg}^2/\text{dL}^2$ ; vor fi ajustate măsurile de combatere a hipercalcemiei și hiperfosfatemiei [1,5];
    - după corectarea valorilor, va fi reluată administrarea vitaminei D<sub>3</sub> în doză redusă cu 25-50% [1,5];
    - dacă apar repetate episoade de hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie poate fi luată în considerare administrarea unui analog „non-hipercalcemic” al vitaminei D - doxercalciferol 5-10μg/ședința de hemodializă, administrat pe cale orală [1];
    - iPTH va fi determinat lunar [1];
    - rezistența la tratament - este definită drept [5]:
      - a) reducerea cu  $\leq 50\%$  a iPTH după 2 luni de tratament;
      - b) hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie persistente;
      - c) simptome clinice persistente;
  - dacă hiperparatiroidismul este refractar la tratament, este indicată paratiroidectomia [1,59,60].
2. Explorarea imagistică a anomaliilor osoase caracteristice hiperparatiroidismului secundar sever:

- radiologică:
    - radiografie de mâini și picioare (semne de osteită fibroasă, calcificări ale arterelor periferice);
    - radiografie de bazin;
    - radiografie de coloană lombară (profil);
    - radiografie toracică antero-posterioară;
    - radiografii ale segmentelor afectate (fracturi, calcificări metastatice);
  - densitometria minerală osoasă prin absorbtometrie duală cu raze X (DEXA).
3. Explorarea imagistică a glandelor paratiroide:
- ecografia glandelor paratiroide (dacă este posibil, cu tehnica Doppler color) este utilă pentru aprecierea hiperplaziei nodulare și este indicată la bolnavii cu hiperparatiroidism sever refractar la tratamentul cu derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> [4];
  - alte tehnici imagistice pentru evaluarea glandelor paratiroide (tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, scintigrafie sau arteriografie selectivă) nu sunt recomandate de rutină înaintea paratiroidectomiei [1].
4. Excluderea intoxicației cu aluminiu [5]:
- determinarea aluminemiei bazale;
  - dacă aluminemia este între 60-200μg/L, va fi practicat testul la desferioxamină;
  - dacă testul la desferioxamină este pozitiv și la bolnavii cu risc crescut de intoxicație cu aluminiu, trebuie practică biopsia osoasă din creasta iliacă [5,62];
  - în prezența intoxicației cu aluminiu vor fi sistate sursele de aluminiu, va fi administrat tratament cu desferioxamină și nu va fi practică paratiroidectomia [5].

### Alegerea tehnicii chirurgicale și îngrijirea preoperatorie

#### Tehnici chirurgicale

Există trei tehnici principale de paratiroidectomie (PTx) [1,22,55,60]:

- paratiroidectomie subtotală;
- paratiroidectomie totală cu autotransplant heterotopic de țesut recoltat dintr-o zonă non-nodulară a glandei (din glanda cea mai

mică, fără noduli vizibili macroscopic; dacă este posibil - după examinare histologică);

- paratiroidectomie totală fără autotransplant.

Toate aceste tehnici oferă rezultate satisfăcătoare și nici una nu pare a avea superioritate, astfel încât alegerea tehnicii depinde de experiența echipei chirurgicale [1].

Paratiroidectomia subtotală sau totală cu autotransplant sunt utilizate cu scopul de a evita hipoparatiroidismul sever post-operator asociat cu boală osoasă adinamică și necesitatea suplimentării îndelungate de calciu și vitamina D [62,63]. Rezultatele obținute sunt similare pentru cele două tehnici și ambele prezintă riscul recurenței HPTH autonom, deoarece persistența insuficienței renale stimulează proliferarea celulelor paratiroide restante [60,63]. Rata de recurență sau persistență a HPTH este similară, între 5-15% din cazuri [60]. Țesutul paratiroidian transplantat poate fi plasat în regiunea pectorală sau la braț (în mușchiul brahioradial, la membrul superior fără fistulă arterio-venoasă [61]). Această din urmă localizare are avantajul unei reintervenții mai ușoare în cazul recurenței, precum și al determinării iPTH din cele două vene cubitale, ceea ce permite:

- evaluarea funcționării grefei precoce post-operator: un gradient >1,5 între cele două brațe este atins la 2-3 săptămâni după intervenție și indică reluarea funcției țesutului transplantat [61];
- diferențierea sursei secreției PTH în caz de recurență între țesutul autotransplantat și țesut restant în regiunea cervicală sau ectopic [59,60].

Paratiroidectomia totală fără autotransplant are risc redus de recurență, deși au fost raportate niveluri detectabile de iPTH chiar după această tehnică [60]. Principalul dezavantaj constă în hipoparatiroidismul post-operator cu dificultate de menținere a calcemiei și dezvoltarea leziunilor osoase adinamice [60,63]. De asemenea, crește riscul intoxicației cu aluminiu care poate fi prevenită prin evitarea sărurilor de aluminiu (inclusiv sucralfat) și utilizarea unui dializant fără aluminiu [60]. Au fost raportate rezultate bune cu această tehnică, iar anomaliile osoase histologice asociate hipoparatiroidismului nu au fost cert corelate cu simptomatologia osoasă la bolnavii dializați (cel puțin în absența intoxicației cu aluminiu) [62,63].



Cu toate că nu există consens în privința tehnicii chirurgicale optime, pot fi făcute unele recomandări pentru selecția bolnavilor la care una dintre intervenții este preferabilă:

- paratiroidectomia subtotală sau totală cu autotransplant este prima alegere la bolnavii candidați pentru transplant renal (deoarece recurența HPTH după transplant este rară, iar menținerea calcemiei în limite normale în absența paratiroidelor este dificilă) [1,60,63];
- paratiroidectomia totală este indicată la bolnavii cu calcinoză metastatică fulminantă [22,62]. De asemenea, este eficace și adecvată la bolnavii cu HPTH sever care nu au indicație de transplant renal [60].

### **Îngrijirea pre-operatorie**

Pentru prevenirea hipocalcemiei marcate care apare imediat post-operator mai ales la bolnavii cu hiperparatiroidism sever, cu boală osoasă clinic manifestă, este indicată administrarea derivaților activi de vitamină D<sub>3</sub> (calcitriol, alfa-calcidol) timp de 3-5 zile pre-operator în doză de 1-4μg/zi. Aceasta este posibilă fără riscuri chiar în prezența hipercalcemiei [57].

Pentru a evita riscul hipofosfatemiei severe post-operatorii este indicată întreruperea chelatorilor intestinali de fosfați cu 2-3 zile înaintea paratiroidectomiei.

### **Monitorizarea și îngrijirea postoperatorie**

#### **Evoluția clinică și paraclinică post-paratiroidectomie**

Paratiroidectomia influențează semnificativ simptomele clinice și parametrii biochimici de hiperparatiroidism. Pruritul și iritabilitatea diminuează marcat în primele zile post-operator, iar durerile osteo-articulare și slăbiciunea musculară sunt ameliorate net după aproximativ o săptămână [61,62].

Majoritatea bolnavilor dezvoltă imediat post-operator hipocalcemie tranzitorie, în unele cazuri severă (posibil complicată cu convulsii) care necesită suplimentare intravenoasă/orală de calciu și calcitriol [62]. În mod obișnuit, calcemia se stabilizează la valori normale după aproximativ 3-4 săptămâni, iar necesarul de vitamină D<sub>3</sub> scade pro-

gresiv. Hipocalcemia persistentă sau recurentă este mai frecventă după PTx totală fără autotransplant.

În primele zile post-operator apare, deseori, hipofosfatemie care numai în unele cazuri necesită suplimentare orală de fosfați [55]. Hipofosfatemia moderată poate persista 3-6 luni [61]. Hipocalcemia și hipofosfatemia sunt consecința preluării rapide a calciului și fosforului de către oase și sunt mai severe la bolnavii cu osteită fibroasă avansată [55]. Fosfataza alcalină serică crește inițial, apoi scade treptat [61]. Nivelul iPTH seric scade brusc în prima zi post-operator, iar apoi crește treptat din a doua - a treia săptămână după PTx [61]. Recurența hiperparatiroidismului este posibilă după câțiva ani. Secreția pulsatilă a PTH este parțial restabilită la 2 ani după PTx totală cu autotransplant, dar capacitatea de adaptare la variațiile calciului ionizat rămâne profund alterată [64].

Modificările osoase și calcificările ectopice sunt numai parțial influențate. Deformările osoase și calcificările vasculare nu sunt ameliorate post-PTx [59,61]. Calcificările țesuturilor moi dispar în câteva luni post operator [59]. Semnele radiologice de osteită fibroasă dispar, de regulă, după operație. Conținutul mineral osos evaluat prin absorbtimetrie duală cu raze X crește treptat, inițial în osul trabecular și apoi în corticală, însă fără a se obține normalizarea densității minerale osoase [61].

### **Faza precoce post-operatorie**

Post-operator, tuturor bolnavilor paratiroidectomizați le sunt recomandate:

1. Monitorizarea calcemiei (calciu ionizat) la 4-6 ore în primele 48-72 ore și, apoi, de două ori pe zi, până la stabilizare [1,57]:
  - dacă nivelul calciului ionizat scade sub 3,6mg/dL (corespunzător unei calcemii totale corectate <7,2mg/dL) trebuie administrată perfuzie cu gluconat de calciu în ritm de 1-2mg calciu elemental/kg/oră (o fiolă de 10mL calciu gluconic 10% conține 90mg de calciu elemental). Ritmul perfuziei trebuie ajustat pentru menținerea calciului ionizat în limite normale (4,6-5,4mg/dL) [1];
  - perfuzia cu calciu trebuie treptat redusă după normalizarea și stabilizarea calciului ionizat [1];

- dacă este posibilă medicația orală, trebuie administrat carbonat de calciu 1-2g×3/zi între mese și calcitriol 2 g/zi. Dozele trebuie ajustate pentru a menține calciul ionizat în limite normale [1,55].
- 2. Monitorizare EKG în primele 24-48 de ore [55].
- 3. Monitorizarea fosfatemiei - zilnic până la stabilizare:
  - dacă bolnavul urma tratament cu chelatori de fosfați pre-operator, administrarea acestora trebuie redusă sau întreruptă în funcție de nivelul fosfatemiei [1];
  - când există hipofosfatemie semnificativă este necesară suplimentare de fosfați pe cale orală [1,55].
- 4. Determinarea iPTH:
  - în prima zi post-operator - permite aprecierea eficienței intervenției chirurgicale:
    - scăderea marcată, până la valori nedetectabile, confirmă îndepărtarea adecvată a țesutului paratiroidian [61];
    - iPTH >60pg/mL definește HPTH persistent care poate fi explicat de existența unor glande paratiroide supranumerare (eventual ectopice, mai frecvent în mediastin) sau de excizia insuficientă a țesutului paratiroidian [61]. Necesită explorare imagistică suplimentară (scintigramă paratiroidiană cu <sup>99m</sup>Tc-sestamibi sau cu <sup>11</sup>C-metionină, rezonanță magnetică nucleară, tomografie computerizată);
  - la 2-3 săptămâni post-operator - pentru evaluarea funcționalității autotransplantului heterotopic paratiroidian [61].
- 5. Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos va continua după stabilizarea valorilor:
  - calcemie și fosfatemie: la 3-7 zile timp de o lună, apoi la 2 săptămâni până la 3 luni;
  - fosfatază alcalină serică: în prima zi post-operator și la 7 zile timp de o lună, apoi lunar;
  - iPTH: în prima zi, după 2-3 săptămâni post-operator și la 3 luni.

Frecvența monitorizării principalilor parametri biochimici ai metabolismului mineral osos recomandată în primele 3 luni după paratiroidectomie este prezentat în **Tabelul X**.

**Tabelul X. Frecvența monitorizării parametrilor biochimici ai metabolismului mineral osos în primele 3 luni post-PTx**

Interval după PTx	primele 2-3 zile	până la o lună	lunile 2-3
Calcemie <sup>a)</sup>	la 4-6 ore	la 3-7 zile <sup>b)</sup>	la 14 zile
Fosfatemie	zilnic	la 3-7 zile <sup>c)</sup>	la 14 zile
Fosfatază alcalină serică	în prima zi	la 7 zile	lunar
iPTH	în prima zi	o determinare în săptămâna 3	la 3 luni

a) calciul ionizat seric (dacă este posibil), sau calcemie totală corectată;

b) până la stabilizarea valorilor, determinările vor fi efectuate de 2 ori pe zi;

c) până la stabilizarea valorilor, determinările vor fi efectuate zilnic.

### Faza tardivă post-operatorie

#### Monitorizare

După 3 luni post-paratiroidectomie bolnavul trebuie monitorizat din punct de vedere al metabolismului mineral osos conform frecvenței indicate la **Evaluarea hiperparatiroidismului secundar** [1]:

- lunar: calcemie, fosfatemie, produs fosfo-calcic, fosfatază alcalină;
- iPTH - trimestrial.

Trebuie aplicat tratament cu suplimentare de calciu, chelatori de fosfați și derivați activi ai vitaminei D<sub>3</sub> pentru a menține parametrii biochimici între limitele țintă terapeutice [59,62].

Explorarea radiologică osoasă (radiografii de mâini, de bazin, de coloană lombară și ale segmentelor afectate) și DEXA trebuie repetate la 6 și 12 luni post-operator. Ulterior, explorarea imagistică scheletică va fi efectuată conform indicațiilor generale pentru bolnavul dializat: radiografie de mâini anual, iar celelalte investigații imagistice - ghidat de situația clinică.

#### Recurența hiperparatiroidismului secundar

Incidența hiperparatiroidismului recurent crește treptat după paratiroidectomie, dacă există țesut paratiroidian restant (intenționat sau accidental): aproximativ 10% la 3 ani, 20% la 5 ani și 30% la 7 ani post-operator. Incidența este semnificativ mai mare dacă a fost grefat țesut paratiroidian din zonă cu hiperplazie nodulară [61].

Sursa hipersecreției de parathormon poate fi [60]:

- țesut paratiroidian autotransplantat;

- țesut paratiroidian restant în regiunea cervicală sau mediastin;
- implant de țesut paratiroidian în țesuturile vecine;
- metastaze ale unui carcinom paratiroidian.

Corectarea riguroasă a calcemiei și fosfatemiei, precum și suplimentarea adecvată cu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pot preveni sau întârzia recurența HPTH, însă reintervenția chirurgicală este, uneori, necesară [63]. Înaintea reintervenției este recomandată explorare pentru localizarea țesutului paratiroidian [1,63]:

- studiu funcțional prin scintigrafie cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi;
- explorare anatomică prin RMN, TC sau ecografie;
- explorare invazivă cu determinare selectivă venoasă a iPTH recoltat din venele mari sub control radiologic sau ecografic - pentru cazurile în care explorările imagistice nu au permis localizarea.

Dacă nivelul circulant al iPTH nu este foarte crescut ( $>1000\text{pg/mL}$ ) și dacă autotransplantul heterotopic a fost plasat în musculatura brațului, determinarea gradientului iPTH între cele două brațe sau măsurarea iPTH circulant după blocada ischemică a membrului superior purtător al grefei paratiroidiene oferă informații privind sursa PTH [59,60].

