

Il punto su...

## Disordini elettrolitici associati al cancro (ipo-ipersodiemia, ipo-iperpotassiemia, ipo-iper magnesemia)

Vincenzo Minotti,  
Chiara Bennati

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

### RIASSUNTO

I pazienti oncologici frequentemente presentano disturbi elettrolitici. Le cause sono multifattoriali e possono dipendere sia dalla neoplasia di base che dai trattamenti specifici. A volte sono espressioni di una sindrome paraneoplastica che conferisce una prognosi più sfavorevole. Il pronto riconoscimento di queste alterazioni è la premessa necessaria per un corretto trattamento.

*Parole chiave.* Cancro, alterazioni elettrolitiche, chemioterapia.

### SUMMARY

**Electrolyte disorders associated with cancer (hyponatremia, hypernatremia, hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia, hypermagnesemia)**

Patients with malignancies commonly experience abnormalities in the serum electrolytes. The mechanisms encountered for these disorders have multifactorial origins. Both the underlying disease and the therapeutic interventions can contribute to the development of these disturbances. However, they also may signal the presence of paraneoplastic processes and portend a poor prognosis. In many instances, until they are corrected, these electrolyte disturbances can affect health and may limit treatment of the underlying neoplasia. Thus, their prompt recognition and corrective therapy is critical in the care of the patient with cancer.

*Key words.* Cancer, electrolyte abnormalities, chemotherapy.

### Alterazioni del sodio

#### Iponatriemia

L'iposodiemia è il più comune disordine elettrolitico nel paziente oncologico e studi riportano una prevalenza variabile dal 4% al 47%<sup>1</sup>. In circa il 14% dei casi di iposodiemia riscontrata nei pazienti ospedalizzati, la causa era legata ad una neoplasia sottostante<sup>2</sup>. L'iposodiemia nel malato oncologico è associata ad una maggiore morbilità e mortalità. Comunque, è ancora dibattuto se essa rappresenti di per sé un fattore prognostico sfavorevole o non sia piuttosto sempli-

cemente un marker legato alla particolare aggressività della malattia. Uno studio recente sembra avvalorare la seconda ipotesi sebbene altre esperienze abbiano dimostrato che una correzione del sodio prima della dimissione migliori la prognosi rispetto ai pazienti con persistente iposodiemia<sup>3</sup>. È comunemente definita come una concentrazione di sodio (Na) nel siero inferiore a 135 milliequivalenti/litro (mEq/L). Precisare la causa dell'iponatriemia è fondamentale in quanto consente il trattamento appropriato. Facendo riferimento alla volemia, ovvero al volume totale di sangue nell'organismo, si possono distinguere tre tipi di iponatriemia:

1. iponatriemia ipovolemica;
2. iponatriemia isovolemica o euvoolemica;
3. iponatriemia ipervolemica.

L'iponatriemia ipovolemica può essere secondaria a: perdite extrarenali (vomito, diarrea, peritonite, pancreatite, ustioni), ed è caratterizzata da valori di sodiuria (sodio nelle urine) <20 mmoli/L; perdite renali (diuretici, nefropatie, Morbo di Addison), abitualmente con valori di sodiuria >20 mmoli/L. L'iponatriemia isovolemica può verificarsi nelle seguenti condizioni: uso di diuretici, ipotiroidismo, deficit di glucocorticoidi, aumento del rilascio di vasopressina (ADH o ormone anti-diuretico), SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di vasopressina) e polidipsia primitiva (quando la quantità di liquidi assunti è superiore a quella che viene persa tramite l'escrezione urinaria). Infine l'iponatriemia ipervolemica riconosce le seguenti cause: cirrosi epatica, scompenso cardiaco congestizio, sindrome nefrosica, insufficienza renale (sia acuta che cronica).

#### Sintomi

I sintomi correlati all'iposodiemia sono aspecifici e per questo si possono erroneamente attribuire al tumore stesso o al suo trattamento. Essi sono prevalentemente neurologici e dipendono dalla gravità e dalla velocità con cui si modifica la concentrazione plasmatica del sodio. Le manifestazioni cliniche dipendono essenzialmente dallo stato di rigonfiamento cerebrale in conseguenza del richiamo osmotico di acqua all'interno delle cellule nervose. Fortunatamente, il cervello, servendosi di alcuni meccanismi di adattamento già efficienti dopo 48 ore, riesce spesso a minimizzare i sintomi, per cui non infrequentemente l'iponatriemia costituisce una sorpresa di laboratorio. In generale, può essere utile ricordare che la nausea e il malessere generale sono i primi sintomi, e si verificano quando la concentrazione del Na scende a valori compresi tra 125 e 130 mEq/L. Quando l'iponatriemia è grave (Na tra 115-120 mEq/L) e di rapida insorgenza (<48 ore), il cervello non è in grado di mettere in atto efficaci misure di

adattamento per cui si possono manifestare gravi sintomi neurologici quali confusione, irritabilità, convulsioni e coma.

### Iponatriemia da SIADH

La più comune causa di iponatriemia nel malato oncologico è la sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH). Questa sindrome si può associare a varie neoplasie e ad alcuni farmaci antitumorali, ma più comunemente la si osserva nel microcitoma polmonare dove l'iponatriemia si manifesta nel 10%-15% dei pazienti a fronte di un aumento nel plasma di ADH del 70%<sup>4</sup>. È controverso se lo sviluppo e la gravità dell'iponatriemia si correlano con il volume e l'estensione della malattia metastatica. In uno studio la presenza della SIADH non ha condizionato la risposta alla chemioterapia e la sopravvivenza globale, mentre altre esperienze hanno evidenziato una più elevata mortalità in quei pazienti con microcitoma che avevano una concentrazione di Na nel siero inferiore a 130 mEq/L. Dopo il microcitoma le neoplasie più frequentemente associate alla SIADH sono quelle della regione testa-collo, e si manifestano nel 3% dei casi. Al di fuori di queste 2 neoplasie, molti dati che riportano la SIADH correlata ad altri tipi di neoplasie possono essere confusi dalla presenza di alterazioni della funzionalità renale e surrenalica, e dai farmaci associati alla sindrome. La SIADH paraneoplastica è praticamente una diagnosi di esclusione e i criteri diagnostici essenziali sono riportati nella tabella I. Il primo tempo diagnostico riguarda la valutazione della volemia. Come sopra specificato, la SIADH rientra nelle iponatriemie cosiddette euvolemiche, quindi è necessario riconoscere innanzitutto le condizioni caratterizzate da sovraccarico di liquidi come lo scompenso cardiaco, la sindrome nefrosica e gravi epatopatie. D'altro canto è anche importante escludere le cause di iponatriemia ipovolemica che compare in seguito a perdite renali ed extrarenali di acqua e sodio. Accertata l'euvoemia, prima di attribuire un significato paraneoplastico alla iposodiemia è necessario soddisfare ancora due passaggi diagnostici: l'esclusione di altre cause di iponatriemia euvolemica (deficienza di glucocorticoidi, ipotiroidismo, nefropatie), di varie altre patologie non neoplastiche che possono coinvolgere il sistema nervoso centrale (infezioni, ictus, tumori, traumi) e l'apparato

respiratorio (infezioni, pneumotorace, asma, fibrosi polmonare, fibrosi cistica). Inoltre dobbiamo verificare che il paziente non stia assumendo farmaci notoriamente legati alla SIADH (ciclofosfamide, vincristina, cisplatino, morfina). Infatti, particolare cautela è necessaria nei confronti di pazienti che hanno una SIADH subclinica (valori di Na tra 130 e 135 mEq/L) in rapporto ad alcuni chemioterapici come la ciclofosfamide e il cisplatino. In questi casi l'iposodiemia può subire un peggioramento per l'idratazione necessaria a prevenire la cistite emorragica da ciclofosfamide, o come conseguenza del danno tubulare da cisplatino (nefropatia "salt-losing"). Anche i nuovi trattamenti antitumorali, se pur raramente, possono causare iposodiemia con meccanismi non sempre ben precisati: inibitori delle tirosinkinasi utilizzati nel carcinoma renale (sorafenib, pazopanib), inibitori di ALK (ceritinib) e i checkpoints inibitori (Ipilimumab, nivolumab) come conseguenza della tossicità endocrinologica (ipofisiti, insufficienza surrenalica, tiroiditi).

### Trattamento dell'iposodiemia

Il trattamento dell'iposodiemia nel malato oncologico non cambia rispetto a quello impiegato per tutte le altre cause e dipende dalla presenza dei sintomi, dalla durata e dallo stato della volemia. Se possibile, il controllo della causa sottostante rappresenta l'approccio più razionale e definitivo. Come principio generale, è utile ricordare che l'infusione di soluzione fisiologica è richiesta nei pazienti con una reale riduzione del volume del fluido extracellulare, contrariamente alle altre situazioni di iposodiemia dove è necessaria una restrizione idrica a 500ml/die e una diuresi di più di 500ml/die. In presenza di grave (Na <110mEq/L) o sintomatica iponatriemia insorta acutamente (<48 ore) dovrebbe essere impiegata una soluzione salina ipertonica al 3% (con o senza furosemide per prevenire il sovraccarico di liquidi) in grado di determinare un subitaneo miglioramento dei sintomi neurologici che si osserva già con piccoli rialzi del Na (4-5%). In pazienti sintomatici con iponatriemia protratta per più di 48 ore, la correzione dei livelli di Na serico deve avvenire lentamente (1,5-2mEq/L/h) e non deve superare i 10-12 mEq nelle 24 ore, al fine di scongiurare i rischi di una mielinolisi centrale pontina. Se il paziente è asintomatico, la correzione deve avvenire più lentamente (0,5 mEq/L/h). La restrizione dei liquidi costituisce una misura sufficiente a correggere una lieve e transitoria iponatriemia ma può essere mal tollerata dal paziente neoplastico e diventare problematica quando i protocolli terapeutici richiedono una idratazione. Una nuova classe di farmaci è rappresentata dai vaptani, antagonisti del recettore della vasopressina tipo 2 localizzato sulle membrane cellulari dei dotti collettori renali. Il Tolvaptan è un farmaco orale approvato dall'EMA per l'iponatriemia secondaria alla SIADH. L'efficacia del farmaco è stata valutata in 2 studi randomizzati doppio cieco (SALT1-2) in 448 pazienti non neoplastici con iponatriemia euvolemica o ipervolemica<sup>5</sup>. L'endpoint primario per entrambi gli studi era la variazione di concentrazione media giornaliera di sodio, espressa come AUC, dopo 4 e 30 giorni rispetto al basale. Tale concentrazione aumentava sensibilmente con il tolvaptan in entrambe le rilevazioni. La dose iniziale era di 15mg/die e poteva essere incrementata se necessario a 30 e

**Tabella I. Criteri essenziali per la diagnosi di SIADH.**

1. Riduzione dell'osmolarità del liquido extracellulare (<275 mOsm/Kg)
2. Euvoemia clinica, definita per l'assenza di segni di ipovolemia (ipotensione ortostatica, tachicardia, diminuzione del turgore cutaneo, secchezza delle mucose) o ipervolemia (edema sottocutaneo, ascite)
3. Osmolarità urinaria > 100 mOsm/Kg durante ipotonicità
4. Sodio urinario > 30 mEq/L con normale apporto di sale e acqua attraverso la dieta
5. Assenza di altre cause potenziali di ipoosmolarità euvolemica: ipotiroidismo, ipocortisolismo (morbo di Addison o insufficienza surrenalica secondaria) e uso di diuretici.

60mg/die, per un periodo massimo di 30 giorni. Tra gli endpoint secondari era prevista la valutazione dello stato di salute, misurata tramite la scala SF-12 dopo 30 giorni di trattamento; nella sottopopolazione con SIADH il punteggio della scala SF-12 per lo stato fisico aumentava in maniera significativa nel gruppo trattato con tolvaptan rispetto al placebo, mentre per lo stato mentale si osservava un miglioramento, ma senza raggiungere la significatività statistica. Anche nella SIADH paraneoplastica il tolvaptan è stato in grado di migliorare efficacemente l'iposodiemia, ma le esperienze pubblicate sinora sono aneddotiche o limitate a piccole casistiche<sup>6</sup>. Uno studio successivo, il SALTWATER, aveva il compito di valutare l'efficacia e la safety di Tolvaptan per un tempo più lungo, (700 giorni). Il 94% dei pazienti ha manifestato un evento avverso e nel 46,8% era correlato proprio al farmaco: sete, pollachiuria, affaticamento e secchezza delle fauci. Si sono verificati casi di sanguinamento gastrointestinale nel 9,5% dei pazienti cirrotici, trattati con tolvaptan, rispetto all'1,8% nei pazienti cirrotici trattati con placebo, per cui EMA non ha approvato l'utilizzo del farmaco in questi pazienti<sup>7</sup>. Il tolvaptan, in Italia in commercio in fascia C (EMA, AIFA), deve essere iniziato in ospedale ed è controindicato nei pazienti con iponatremia ipovolemica, in presenza di anuria, in quelli che non percepiscono lo stimolo alla sete e nelle situazioni in cui è richiesta una rapida correzione del Na.

### **Ipernatremia**

L'ipernatremia (Na >145mEq/L) si manifesta molto più raramente dell'iponatremia ma è gravata da una mortalità maggiore. Il meccanismo che sottende l'ipernatremia è la perdita eccessiva di acqua corporea in rapporto alla perdita di sodio. In ambito oncologico, a differenza dell'iponatremia, non ci sono situazioni di ipernatremia dipendenti strettamente dalla patologia neoplastica o da trattamenti specifici. I pazienti più vulnerabili sono gli anziani debilitati, in genere con alterazioni dello stato mentale, che vanno incontro a disidratazione e non sono in grado di assumere acqua in quantità adeguata al senso di sete. La disidratazione più frequentemente è conseguenza di una diarrea osmotica indotta da lattulosio, sorbitolo o malassorbimento di carboidrati, ma è anche possibile in seguito all'uso di diuretici osmotici come il mannitolo. Raramente si può verificare una ipernatremia ipovolemica dovuta ad assunzione di un fluido ipertonico con un limitato apporto di acqua. Per restare in ambito strettamente oncologico si può menzionare l'ipernatremia secondaria a diabete insipido centrale in seguito a distruzione neoplastica della neuroipofisi. Le manifestazioni cliniche nell'ipernatremia sono principalmente neurologiche e includono alterazioni dello stato mentale, astenia, ipereccitabilità neuromuscolare, deficit neurologici focali, e occasionalmente convulsioni e coma. Come con l'iponatremia, le manifestazioni cliniche dipendono dalla gravità e dalla rapidità d'insorgenza. L'ipernatremia cronica, grazie ai meccanismi di adattamento cerebrale, spesso è lievemente sintomatica, anche con incrementi di Na intorno ai 160-170 mEq/L. La correzione dell'ipernatremia deve avvenire con gradualità e la reidratazione va sempre eseguita lentamente nelle 24-72 ore, avendo cura di somministrare

circa metà del deficit di acqua corporea calcolato nelle prime 24 ore, e l'ulteriore 50% nelle successive 48 ore. Si cerca, in maniera speculare all'iponatremia, di ridurre il Na a non più di 10 mEq/L/die (0,4-0,5 mEq/L/hr).

## **Alterazioni del potassio**

### **Ipopotassiemia**

L'ipopotassiemia è il secondo più comune disturbo elettrolitico riscontrato nel malato neoplastico. In molti casi, la genesi è multifattoriale e include farmaci che causano una perdita renale mediante danno tubulare (cisplatino, ifosfamide, amfotericina B, antibiotici aminoglicosidici) così come la perdita di potassio per via gastrointestinale. Nell'era moderna delle "target therapy", anche alcuni inibitori delle tirosinkinasi possono causare disturbi elettrolitici. In 390 pazienti con neoplasia polmonare trattati con afatinib<sup>8</sup>, e in 290 con carcinoma renale trattati con pazopanib<sup>9</sup>, una ipopotassiemia di tutti i gradi è stata documentata rispettivamente in 34 (9%) e 28 (10%) pazienti. Poco è noto circa l'esatto meccanismo con cui gli inibitori delle tirosinkinasi causano disturbi elettrolitici. Molto probabilmente sono dovuti alla tossicità gastrointestinale e/o renale. Un farmaco introdotto in questi ultimi anni nel trattamento del carcinoma della prostata è l'abiraterone che agisce inibendo l'enzima CYP17, idrossilasi necessaria alla sintesi, a livello del testicolo, surreni e tessuto prostatico neoplastico, di ormoni androgenici. L'aumento dei livelli di mineralcorticoidi causato dall'inibizione del CYP17 a livello surrenalico può causare ipertensione, ritenzione di liquidi e ipopotassiemia. Non infrequentemente nel paziente neoplastico, l'ipopotassiemia si associa ad altri disturbi elettrolitici. Una riduzione di tutti gli elettroliti (potassio, magnesio, calcio, sodio) è stata osservata in una pool analisi di 25 studi randomizzati relativi a pazienti con varie neoplasie, con predominanza del carcinoma del colon, e trattati con chemio ± un anticorpo anti EGFR (cetuximab, panitumumab)<sup>10</sup>. Per quanto riguarda il potassio, l'incidenza di eventi ipokaliemici di grado 3/4 è stata riscontrata nel 6,7% (304 di 4543) contro il 3,7% del gruppo di controllo. Un'altra evenienza molto frequente che si accompagna a riduzione nel sangue di potassio, sodio e magnesio è legata al trattamento diuretico. L'ipercalemia può accompagnarsi ad una perdita renale di potassio indotta dagli alti livelli di calcio e dall'uso improprio dei diuretici. La tabella II elenca le varie condizioni di ipopotassiemia che si possono verificare nel paziente con neoplasia. Tra tutte, un cenno particolare alla sindrome da produzione ectopica di ACTH che si osserva più frequentemente nei carcinoidi bronchiali e nel microcitoma polmonare, ma è stata descritta anche nei tumori del timo, del pancreas e nel carcinoma midollare della tiroide. L'iperincretione di cortisolo conseguente alla aumentata produzione di ACTH è causa di ipopotassiemia spesso grave e di un quadro clinico specifico caratterizzato da un habitus cushingoide, iperpigmentazione cutanea, diabete, osteoporosi, iperlipidemia, ipertensione e alterazioni dello stato mentale. La strategia terapeutica della sindrome di Cushing è duplice: da un lato il trattamento della malattia di base, dall'altro il controllo dell'iperproduzione di cortisolo. Chemioterapia, radioterapia e chirurgia, variamente

**Tabella II. Cause di ipopotassiemia nel paziente con cancro.**

<b>Inadeguata assunzione di K+</b>	Scarso apporto nutrizionale; anoressia; cachessia
<b>Eccessive perdite gastrointestinali</b>	Vomito (chemioterapia), Diarrea (chemioterapia, terapie target, immunoterapia, neoplasie gastro-intestinali, chirurgia) Post chirurgia (ureterosigmoidostomia)
<b>Perdite renali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretici, ipercalcemia, ipomagnesemia, diuresi post ostruttiva, Farmaci (amfotericina B, aminoglicosidi, cisplatino, ifosfamide, TKI), aumentata escrezione urinaria di lisozima.</li> <li>• Eccesso di mineralcorticoidi (iperaldosteronismo primario ad adenoma e carcinoma surrenalico, tumori renina secernenti, sindrome ectopica di ACTH).</li> </ul>
<b>Passaggio all'interno della cellula ("intracellular shift")</b>	Pseudoipokaliemia, uso di fattori di crescita e terapia con vit. B12

integrate, possono essere impiegate per il trattamento delle neoplasie che causano più frequentemente la sindrome (microcitoma, carcinoma bronchiale, tumori del Timo) mentre il ketoconazolo e, in casi selezionati, la surrenectomia laparoscopica, sono misure terapeutiche rivolte al controllo dell'iperincretione di cortisolo. In ambito oncoematologico una significativa ipopotassiemia è strettamente associata ad alcune forme di leucemia mieloide acuta (M4 ed M5) e si riscontra nel 40%-60% di questi pazienti durante il decorso della malattia. La causa sembra da ricondurre a un danno tubulare indotto dalla abnorme produzione di lisozima. Si ricorda inoltre che nei pazienti ematologici con marcata leucocitosi (>100.000/ $\mu$ L), la fuga di K+ all'interno delle cellule ("intracellular shift") può causare una ipopotassiemia "spuria". I sintomi della ipopotassiemia variano ampiamente e cominciano a manifestarsi con valori plasmatici di potassio inferiori a 3mEq/L. Mialgie, miasteniche e crampi muscolari alle estremità inferiori sono comuni. Anche la muscolatura liscia può essere coinvolta con quadri di stipsi o franco ileo paralitico. In presenza di una grave deplezione di potassio si possono verificare situazioni preoccupanti come paralisi completa, ipoventilazione o raddomolisi. Palpitazioni o sincope sono evenienze possibili in rapporto all'aumentato rischio di aritmie. Il trattamento dell'ipotassiemia è simile a quello utilizzato nei pazienti non neoplastici e si articola su tre fronti:

1. la prevenzione di complicanze pericolose per la vita (aritmie, insufficienza respiratoria);
2. correzione del deficit di potassio;
3. trattamento della causa determinante la perdita di potassio.

La co-presenza di ipomagnesemia deve essere sempre ipotizzata e corretta se si vuole ottenere un ripristino efficace della ipopotassiemia attraverso la somministrazione di potassio per via orale o parenterale a seconda della gravità e urgenza della situazione.

### Iperpotassiemia

Una vera iperkaliemia nel paziente neoplastico è spesso legata a danno renale acuto o più raramente a insufficienza surrenalica dovuta a metastasi in entrambi i surreni. La eziologia dell'insufficienza renale acuta nel paziente neoplastico è multifattoriale e comprende compressione o infiltrazione neoplastica, chemioterapici nefrotossici (mitomicina C, gem-

citabina, composti del platino, metotrexate, ifosfamide, bifosfonati, interferon), ostruzione post-renale, sindrome da lisi tumorale, sepsi, e nefropatia da mezzo di contrasto. La sindrome da lisi tumorale è una complicanza potenzialmente fatale che si verifica spontaneamente o più frequentemente in seguito alle terapie di neoplasie caratterizzate da un elevato turnover cellulare come i linfomi e più raramente tumori solidi. La sindrome si presenta con una serie di reperti laboratoristici quali iperuricemia, iperkaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia che possono causare insufficienza renale acuta e aritmie. Infine, l'iperkaliemia può in alcuni casi essere l'espressione diretta della tossicità di alcuni farmaci come ad esempio il ketoconazolo o altri di più recente utilizzo come il pazopanib. Quest'ultimo, oltre all'ipotassiemia, in uno studio è stato associato anche ad un incremento del potassio in 59 (26%) di 225 pazienti con carcinoma renale trattati con pazopanib<sup>11</sup>. L'iperkaliemia può essere asintomatica finché non compaiono i segni di tossicità cardiaca. Le modificazioni iniziali dell'ECG consistono nell'accorciamento dell'intervallo QT e nella comparsa di onde T alte e appuntite. In presenza di concentrazioni di potassio più elevate (solitamente 5,5 mEq/L), l'iperkaliemia può causare aritmie nodali e ventricolari, accompagnate da complessi QRS slargati e intervalli PR prolungati. Nella fasi terminali si può sviluppare una fibrillazione ventricolare o un'asistolia. Potrebbero comparire sintomi neuromuscolari aspecifici, inclusi ipostenia indefinita e parestesie. Nell'iperkaliemia grave, i sintomi possono diventare drammatici (ipostenia grave, paralisi flaccida). Il trattamento dipende dalle alterazioni elettrocardiografiche e dal grado dell'iperkaliemia. In generale, si basa sull'azione protettiva del gluconato di calcio ev sulla membrana cellulare, lo spostamento del potassio all'interno delle cellule con glucosio, insulina e bicarbonati, e la rimozione dell'eccesso di potassio con diuretici, resine a scambio ionico o trattamento dialitico nel paziente con insufficienza renale.

### Alterazioni del magnesio

#### Ipomagnesemia

L'ipomagnesemia (Mg <1,3 mEq/L) nel paziente neoplastico è conseguente ai trattamenti più che alla malattia neoplastica. La somministrazione di cisplatino causa una perdita renale di magnesio e una ipomagnesemia è stata osservata

sino al 90% dei pazienti che hanno ricevuto una dose cumulativa maggiore di 300mg/m<sup>2</sup><sup>12</sup>. La perdita di magnesio si realizza con un meccanismo ancora non ben compreso. È stato ipotizzato un legame del cisplatino con le proteine che regolano il riassorbimento del magnesio a livello dei tubuli distali. Studi hanno evidenziato un potenziamento della nefrotossicità da cisplatino quando è già presente una ipomagnesemia e per questo si raccomanda un supplemento di magnesio nel giorno dell'infusione di cisplatino e nei 2-3 giorni successivi. Un danno tubulare si può osservare anche con altri farmaci come l'ifosfamide e l'amfotericina B. Un capitolo del tutto nuovo riguarda l'associazione stretta tra ipomagnesemia e la terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR<sup>13</sup>. Una recente metanalisi ha evidenziato un'incidenza di ipomagnesemia con cetuximab o panitumumab di ogni grado nel 17% e di grado severo nel 3,5%<sup>14</sup>. È emerso anche che negli studi con pazienti testa-collo l'incidenza è risultata più bassa rispetto alla popolazione di pazienti con carcinoma del colon. Probabilmente ciò è legato al fatto che i pazienti testa-collo ricevono un supplemento di magnesio durante la terapia con cisplatino. Una ipomagnesemia di tutti i gradi è stata riscontrata anche nel 30% dei pazienti con tumore polmonare trattati con chemioterapia ed un altro anticorpo anti EGFR (necitumumab). La maggior parte del magnesio urinario viene riassorbito passivamente nei tubuli contorti prossimali e nell'ansa ascendente di Henle. Ciononostante un ruolo determinante nell'omeostasi del magnesio è svolto dai tubuli contorti distali attraverso un processo di trasporto attivo del Mg<sup>2+</sup> da parte di canali chiamati TRPM6 ("transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6") che sono attivati dai recettori renali per EGF. Perciò, l'inibizione di EGFR da parte del cetuximab, panitumumab e necitumumab aumenta la frazione di escrezione renale di magnesio in conseguenza della ridotta attivazione dei canali del Mg<sup>2+</sup>. Un attento monitoraggio del magnesio è necessario in questi pazienti per evitare potenziali rischi come aritmie cardiache. Possibili sintomi sono costituiti da tremori, fascicolazioni, nistagmo, tetania, alterato stato mentale. In assenza di sintomi, una lieve ipomagnesemia (>1,2mg/dL) non richiede un trattamento mentre una ipomagnesemia di grado 2 (0,9-1,2 mg/dL) può essere trattata con supplementi orali o parenterali di magnesio. Comunque, dal momento che spesso questi anticorpi causano diarrea, è preferibile utilizzare la somministrazione endovenosa di magnesio. È da ricordare che i livelli di magnesio dopo l'infusione declinano rapidamente in rapporto all'inibizione del suo riassorbimento a livello dell'ansa di Henle e ciò richiede continue somministrazioni con dosi anche fino a 6-10 g al giorno. La somministrazione di calcio è appropriata visto che questi pazienti spesso sono ipocalcemicici. L'ipomagnesemia generalmente si risolve entro 4-6 settimane dalla fine del trattamento.

### Ipermagnesemia

In ambito oncologico non ci sono particolari situazioni a rischio di ipermagnesemia (Mg >2,2 mEq/L). Molti casi clinicamente significativi sono iatrogeni e in rapporto all'assunzione di massicce dosi di antiacidi o lassativi contenenti ma-

gnasio. Dal momento che l'escrezione renale costituisce l'unico mezzo per ridurre i livelli di magnesio, la presenza di insufficienza renale può rendere pericolose anche dosi terapeutiche di lassativi e antiacidi. I sintomi dell'ipermagnesemia sono rappresentati da crampi muscolari, paralisi, atassia e stato confusionale. La somministrazione di calcio favorisce la rimozione di magnesio dal sangue. Eliminare le fonti di magnesio esogeno e supportare l'attività cardiorespiratoria finché i livelli di magnesio non sono ridotti. Una aritmia maligna viene spesso corretta da 500-1000 mg di calcio cloruro (5-10 ml di calcio cloruro 10%) ripetibile se necessario. Se la funzionalità renale e cardiorespiratoria sono normali un diuretico come la furosemide favorisce la diuresi salina. Se l'ipermagnesemia è severa la dialisi è il trattamento di scelta ma questa può incrementare l'escrezione di calcio sviluppando ipocalcemia, peggiorando i sintomi e segni dell'ipermagnesemia. •

### Bibliografia

- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients: epidemiology, etiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-7.
- Gill G. Characteristics and mortality of severe hyponatremia-a hospital-based study. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 246-9.
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122: 857-65.
- List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1191-8.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2009-12.
- Kenz S. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Ann Oncol* 2011; 22: 2696.
- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-12.
- Miller Va, Hirsh V, Cadranell J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX- Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528-38.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1287-96.
- Qiaoli W, Yuxiao Qi, Di Zhang, et al. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumor Biol* 2015; 36: 3471-82.
- Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 475-80.
- Goren MP. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 186-9.
- Fahik M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2010; 17 (Suppl 1): S18-S30.
- Chen P, Wang L, Li H, Liu B, Zou Z. Incidence and risk of hypomagnesemia in advanced cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2013; 5: 1915-20.