

## FORMULAZIONE GALENICA DI MAGNESIO EFFERVESCENTE PER L'IPOMAGNESEMIA FAMILIARE CON IPERCALCIURIA E NEFROCALCINOSI (FHHNC)

Mario Cirino<sup>1</sup>, Giada Bennati<sup>1</sup>, Giulia Benericetti<sup>1</sup>, Alessandra Maestro<sup>1</sup>, Gilda Paternuosto<sup>1</sup>, Federico Pigato<sup>1</sup>, Monica Zanier<sup>1</sup>, Davide Zanon<sup>1</sup>  
1. S.C. Farmacia, I.R.C.C.S. materno infantile Burlo Garofolo, Trieste

### BACKGROUND:

L'ipomagnesiemia familiare con ipercalciuria e nefrocalcinosi (FHHNC) è una rara malattia autosomica recessiva che colpisce meno di 1 persona su 1.000.000. Si tratta di una patologia causata da mutazioni nei geni CLDN16 (FHHNC tipo 1) o CLDN19 (FHHNC tipo 2), che sono localizzati rispettivamente sui cromosomi 3q27 e 1p34.2. Non esistono terapie farmacologiche per questa condizione. Sebbene i sali di magnesio rappresentino un'importante classe di composti e hanno diverse azioni terapeutiche come integratore per la carenza di magnesio nella FHHNC, varie formulazioni sul mercato hanno una biodisponibilità diversa. Riportiamo il caso di un paziente affetto da FHHNC trattato, nel nostro Istituto Pediatrico, con alte dosi (mal tollerate) di prodotto industriale di magnesio pidolato e citrato di magnesio e potassio.

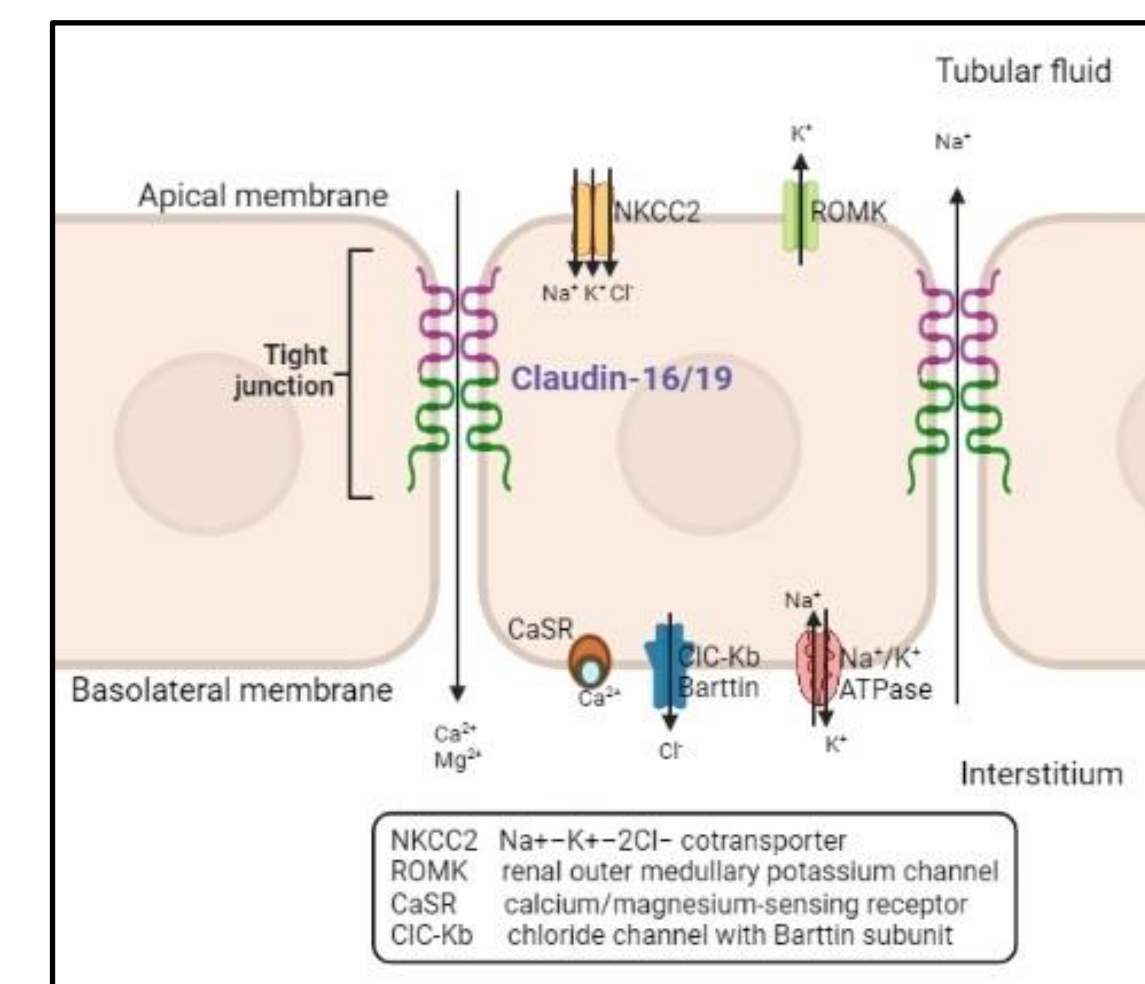
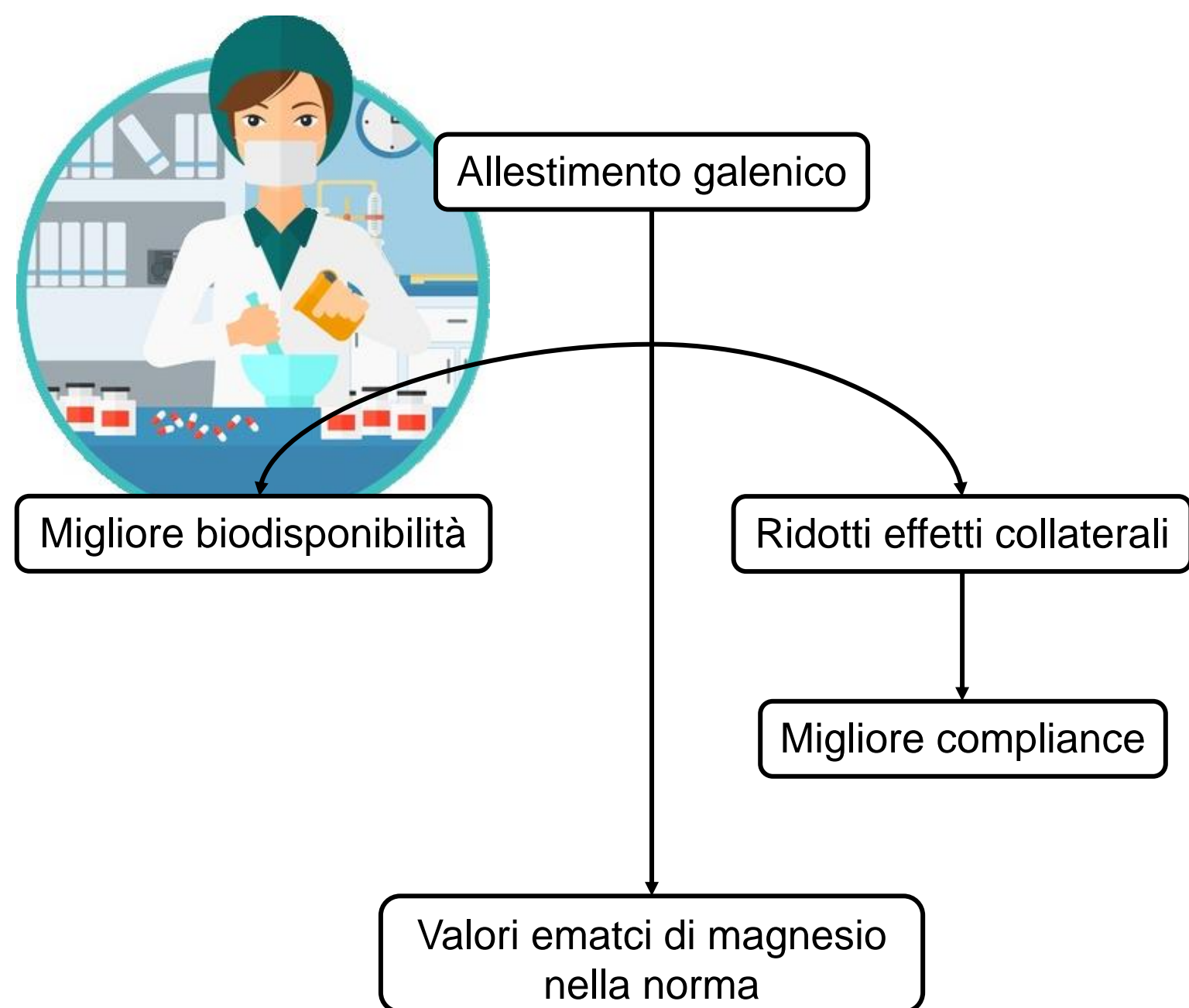


Fig. 1: Riassorbimento paracellulare di magnesio e calcio nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle attraverso Claudin-16 e Claudin-19.



### CASO/METODI:

Una donna con FHHNC di tipo1, diagnosticata dall'età di 14 mesi, riceve integrazione di preparati industriali di magnesio fin dalla diagnosi, manifestando comunque episodi di tetanie da diselettrolitemia e parestesie agli arti. Al follow-up di marzo 2021 la paziente vuole sospendere l'integrazione di magnesio per l'elevato numero di dosi giornaliere e l'elevata frequenza di episodi diarroici: assumeva quotidianamente 21 bustine di citrato di potassio e magnesio con 21 bustine di magnesio pidolato (quasi 6g di Mg<sup>2+</sup>) entrambi industriali. Scopo di questo studio è formulare un galenico con migliore biodisponibilità, minori effetti collaterali, mantenendo stabile il magnesio ematico. I sali organici e gli aminoacidi di magnesio hanno maggiore biodisponibilità e assorbimento enterale grazie a canali dipeptidici intestinali. I sali inorganici di magnesio, invece, provocano effetti lassativi osmotici peggiorando la qualità di vita del paziente.

### RISULTATI:

Ad aprile 2021, la Farmacia Ospedaliera sviluppa una polvere effervescente di magnesio citrato bibasico e magnesio bisglicinato. Il galenico viene titolato arrivando a 4 dosi da 1g di Mg<sup>2+</sup> al giorno. Al follow-up a giugno 2021, il clinico certifica buona aderenza al galenico con miglioramento della qualità di vita. Non si verificano più crampi né problemi gastrointestinali. Gli esami ematochimici confermano mantenimento dei parametri elettrolitici soprattutto del magnesio dopo il passaggio al galenico. Abbiamo anche sviluppato un questionario Visual Analog Scale (VAS) basato su PedsQL 4.0 per valutare la qualità della vita correlata alla salute (HRQOL). I risultati dei questionari, sottoposti a genitori e paziente, mostrano netto miglioramento della qualità di vita.

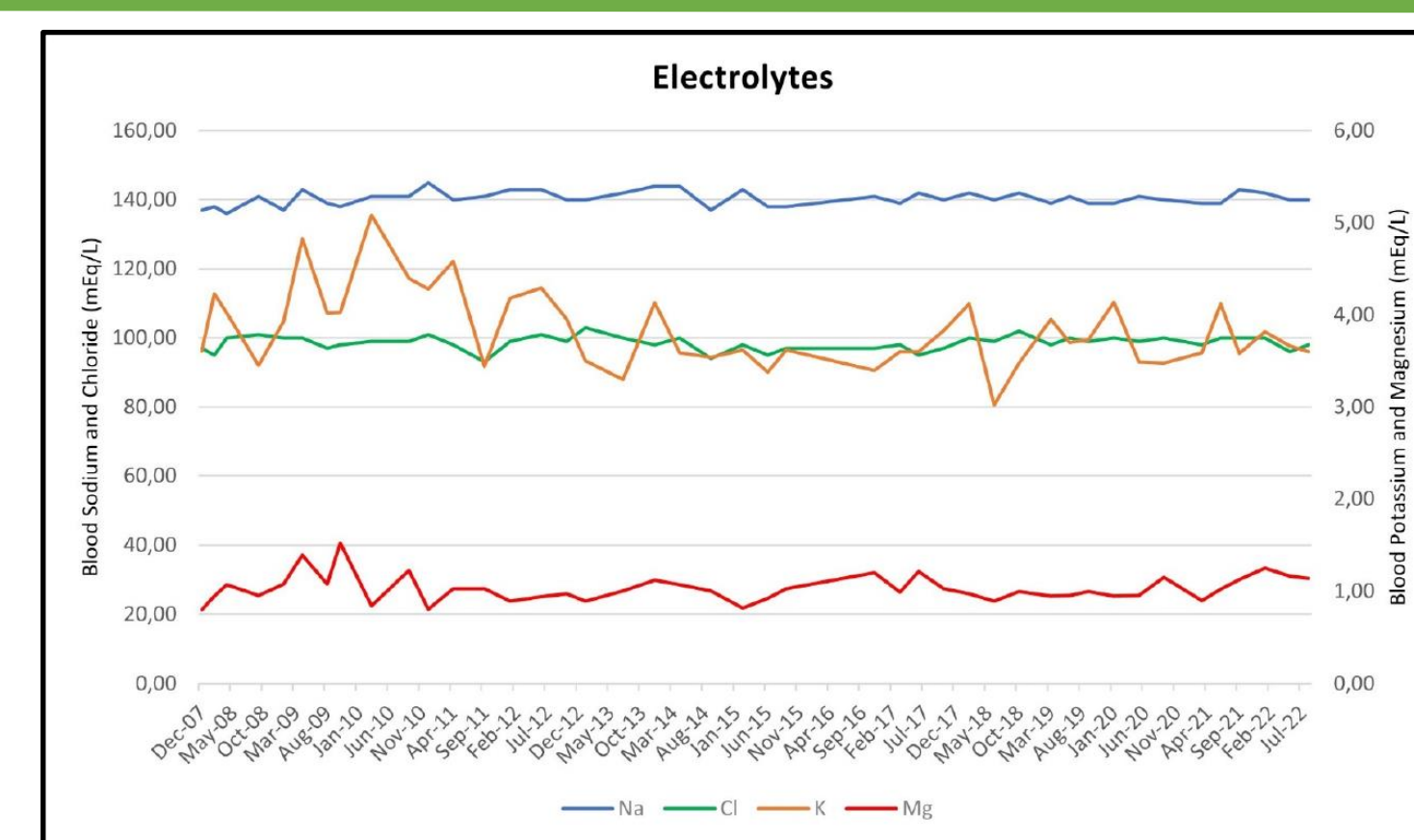


Fig. 2: livelli di elettroliti ematici

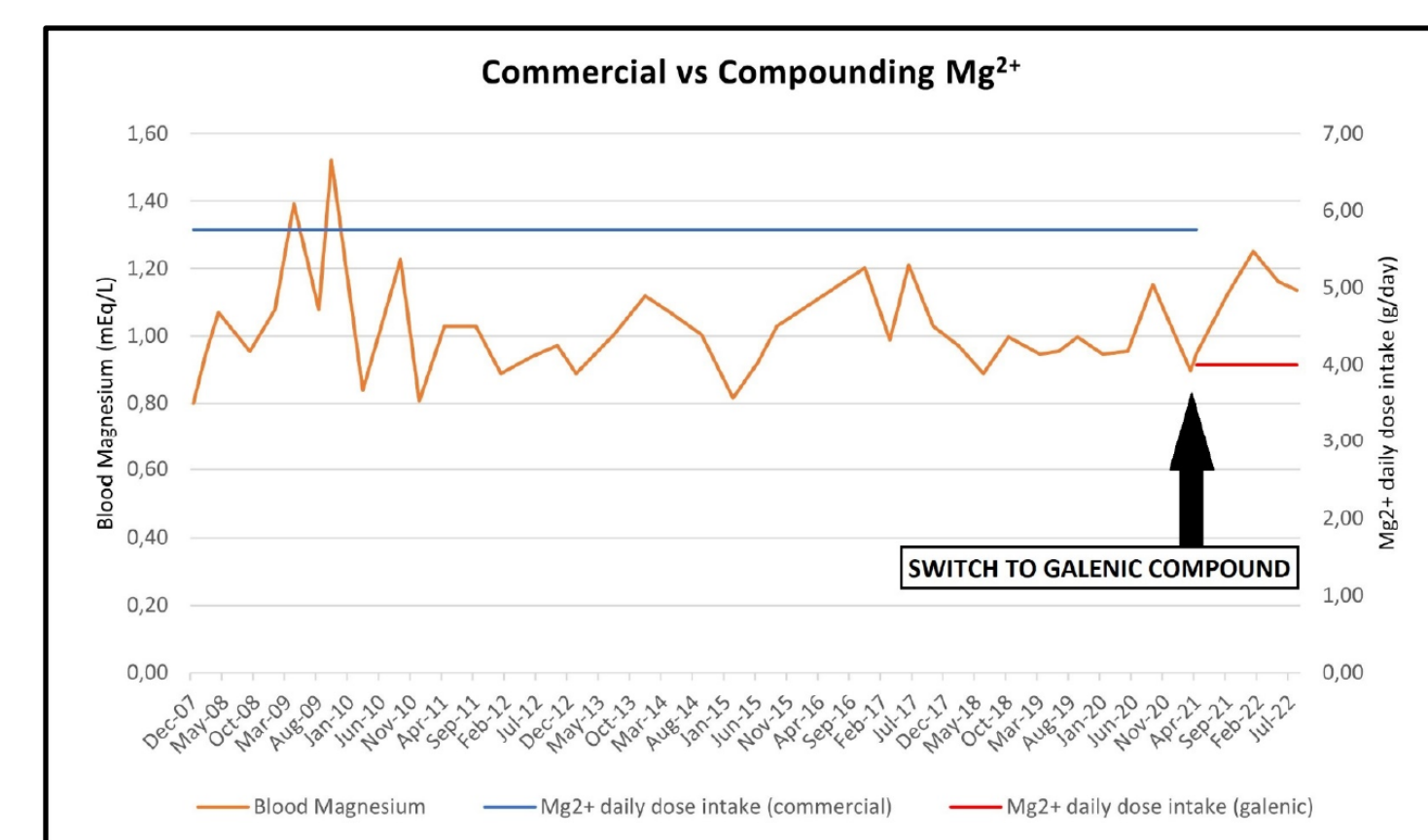


Fig. 3: livelli di magnesio nel sangue correlati alle dosi giornaliere di magnesio

VISUAL ANALOG SCALE TEST BEFORE THE THERAPEUTIC SWITCH TO THE GALENICO COMPOUND		Never	Almost never	Sometimes	Often	Almost always
<b>Parent</b>						
Was it hard for you to take the therapy?	0	1	2	3	4	X
Has your child forgotten to take the therapy?	0	1	X	3	4	
Did your child dislike having to take the therapy all the time?	0	1	2	X	4	
<b>Parent</b>						
Did you receive information about your child's general care?	0	1	2	X	4	
Did the staff respond to your child's needs?	0	1	X	3	4	
In general, was your child's health good?	0	X	2	3	4	
<b>Patient</b>						
Was it hard for you to take the therapy?	0	1	2	3	4	X
Have you ever forgotten to take the therapy?	0	1	2	X	4	
Did you dislike having to take the therapy all the time?	0	1	2	3	X	
<b>Patient</b>						
Did you receive information about your general care?	0	1	2	X	4	
Did the staff respond to your needs?	0	X	2	3	4	
In general, was your health good?	0	X	2	3	4	

VISUAL ANALOG SCALE TEST AFTER THE THERAPEUTIC SWITCH TO THE GALENICO COMPOUND		Never	Almost never	Sometimes	Often	Almost always
<b>Parent</b>						
Is it hard for your child to take the therapy?	X	1	2	3	4	
Does your child forget to take the therapy?	X	1	2	3	4	
Does your child dislike having to take the therapy all the time?	X	1	2	3	4	
<b>Parent</b>						
Do you receive information about your child's general care?	0	1	2	3	X	4
Does the staff respond to your child's needs?	0	1	2	3	X	4
In general, is your child's health good?	0	1	2	X	4	
<b>Patient</b>						
Is it hard for you to take the therapy?	X	1	2	3	4	
Do you forget to take the therapy?	X	1	2	3	4	
Do you dislike taking the therapy all the time?	X	1	2	3	4	
<b>Patient</b>						
Do you receive information about your general care?	0	1	2	3	X	4
Does the staff respond to your needs?	0	1	2	3	X	4
In general, is your health good?	0	1	2	3	X	4

Fig. 4 e 5: questionario VAS sottoposto al paziente e al genitore PRIMA e DOPO il passaggio al composto galenico.

### CONCLUSIONI:

Senza linee guida per la gestione dei pazienti con FHHNC, l'integrazione di magnesio sembra essere il trattamento più adatto. I composti organici di magnesio (citrato e bisglicinato) hanno elevata biodisponibilità e ridotti effetti collaterali, come confermato in questo caso. La Farmacia Ospedaliera può sviluppare un galenico che soddisfi le esigenze del paziente come aderenza terapeutica, qualità di vita ed efficacia terapeutica.

### BIBLIOGRAFIA:

- Vall-Palomar, M et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Pediatr. Nephrol.* 2021, 36, 3045–3055.
- Fiorentini, D. et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients* 2021, 13, 1136.
- Varni, J.W. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. <https://www.pedsq.org/index.html>