



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Iparatiroidismo cronico: conseguenze a lungo termine

**Assunta Santonati
UOSD Endocrinologia
Az. Osp. San Giovanni Addolorata**



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con isoggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario



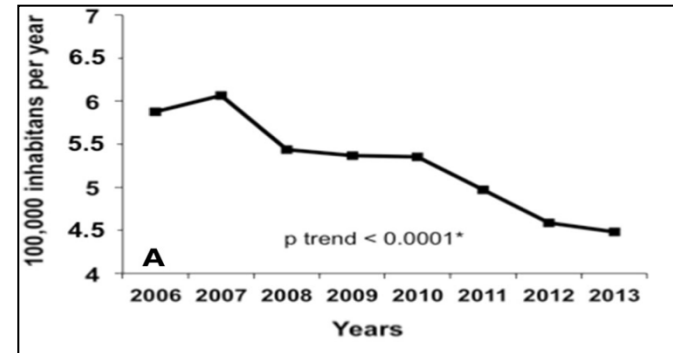
Epidemiologia dell'ipoparatiroidismo in Italia: Registro di 8 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- ❖ Ipoparatiroidismo in pazienti ospedalizzati in Italia nel periodo 2006 -2013 (8 anni)
- ❖ Media di 3461/anno a decrescere
- ❖ 99,1% post-chirurgico, altro 0,9% (Di George, Mitochondriale, APS)
- ❖ Tasso di ospedalizzazione 5.9/100,000 a decrescere, con una media di 5.3/100000
- ❖ Alta prevalenza dell'ipoparatiroidismo nelle donne (71–88%)





Roma, 9-12 novembre 2017

Le condizioni più rischiose



ITALIAN CHAPTER



- ❖ Tiroidectomia totale (in particolare gli interventi più demolitivi per neoplasie con svuotamento linfatico)
- ❖ Exeresi paratiroidea per iperparatiroidismo
- ❖ Tiroidectomia totale per Morbo di Graves (per aumentata vascolarizzazione del parenchima)

Secondo il numero di paratiroidi che rimangono in situ:

- ✓ il 16% per una o due ghiandole preservate
- ✓ il 6% per tre ghiandole
- ✓ il 2,5% per quattro ghiandole preservate



La Tiroidectomia **near-total** con residuo < 1 g su ogni lobo riduce l'incidenza dell'ipoparatiroidismo transitorio

The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 133, 180-185, February 2003



Incidenza



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

L'ipoparatiroidismo si manifesta in maniera

Transitoria:

- da poche ore a 1-2 giorni dall'intervento, raramente più tardivamente
- frequenza nelle varie casistiche tra 4.9–7.3%, di questi circa il 60-70% si risolve entro 4/6 settimane.

Permanente

- 0.12–4.6% dei casi
- si protrae per oltre 6 mesi dopo l'intervento

Gravità della patologia ed esperienza del chirurgo (almeno 100 tiroidectomie/anno)

Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008

Brandi ML. Genetics of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2011;34:27–34





Roma, 9-12 novembre 2017

COSTI



ITALIAN CHAPTER

Studio longitudinale di popolazione condotto da Rochester Epidemiology Project in Rochester, Minnesota

Valutate tutte le persone residenti nella Contea di Olmsted nel 2009 con qualsiasi diagnosi di ipoparatiroidismo

Valutati i costi di tutte le spese mediche per ogni anno dal 2006 al 2008

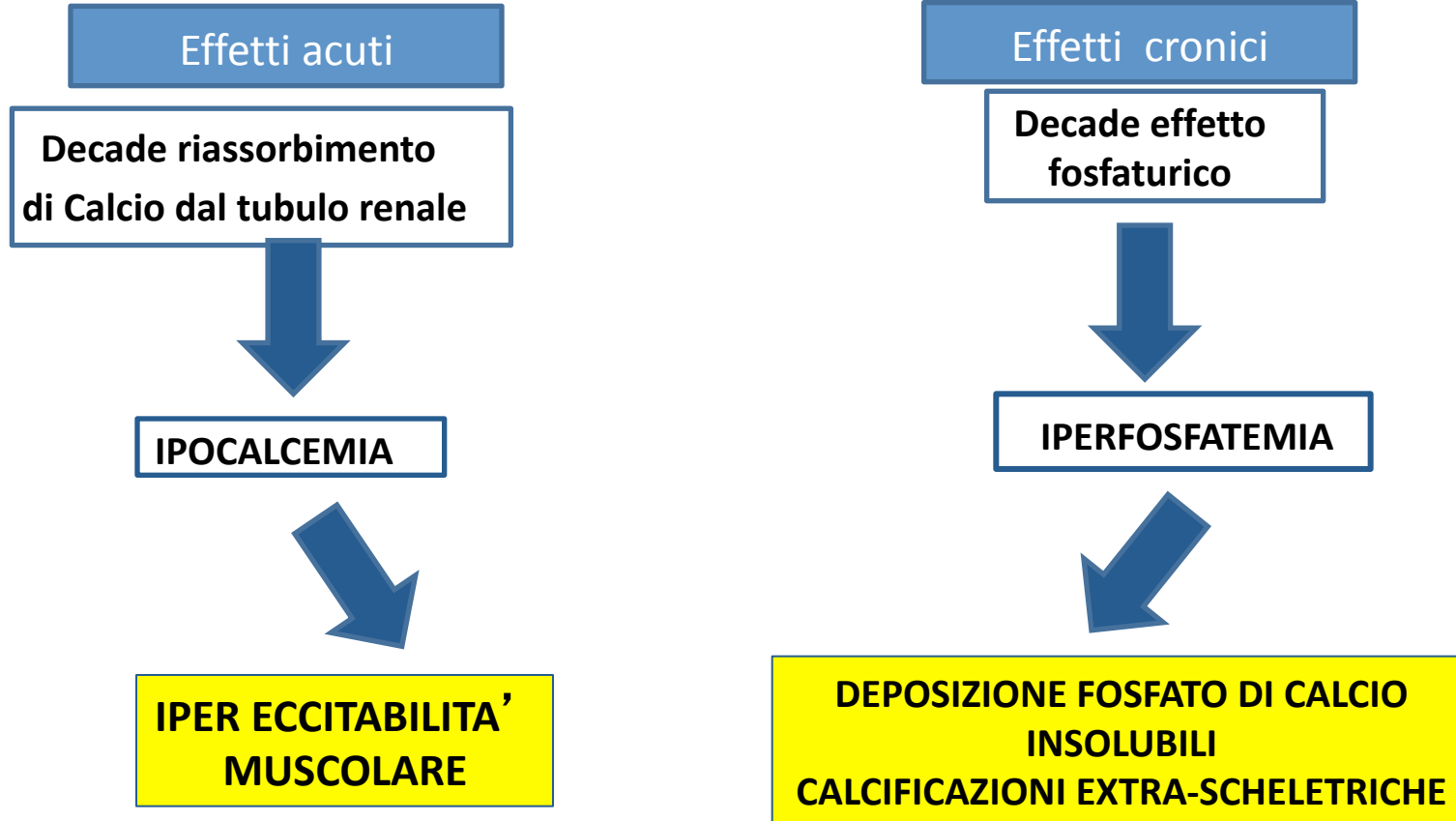
Il confronto con i controlli ha dimostrato che la spesa media per le cure dei pazienti con ipoparatiroidismo era circa tre volte > rispetto ai controlli



Leibson C, Clarke BL, Ransom JE, Lagast H. Medical care costs for persons with and without prevalent hypoparathyroidism: a populationbased study. *J Bone Miner Res* 2011



Carenza di PTH





La diagnosi non è difficile quando.....



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

The patient may come to the **dermatologist** with rashes, particularly eczema and impetigo herpetiformis, alopecia, and nail changes, to the **gastroenterologist** with abdominal pains, to the **physiotherapist** with a frozen shoulder, to the **ophthalmologist** with cataracts, to the **neurologist** with fits and papilledema, to the **laryngologist** with attacks of crowing, or to the **psychiatrist** with an anxiety state or a depressive neurosis. Or she may come to none of these specialists but remain a constant visitor to her doctor's surgery complaining of little other than lassitude and of never having felt well since her operation

Parathyroid Insufficiency. *Lancet* 1961;**278**:1441–2



Qualità della Vita

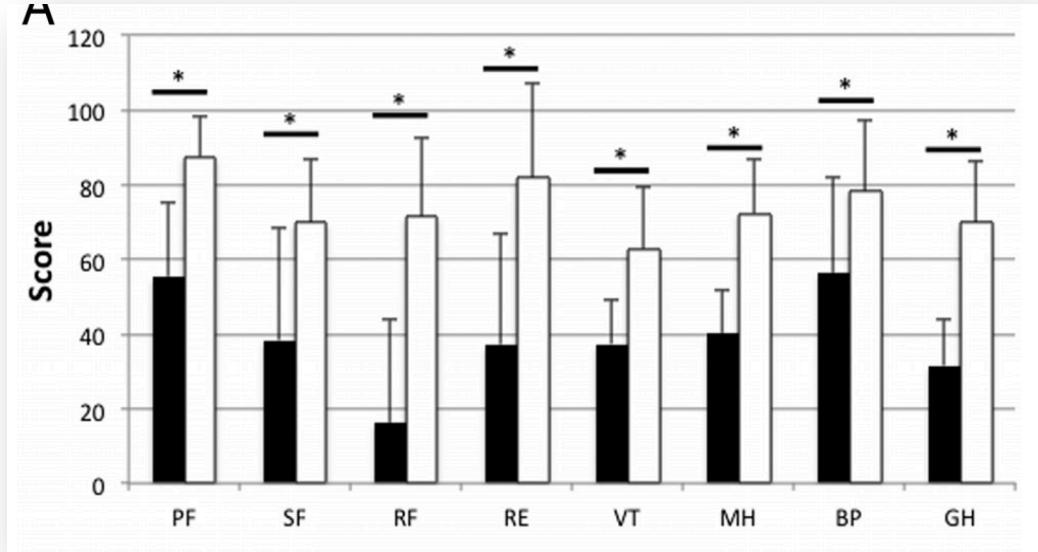
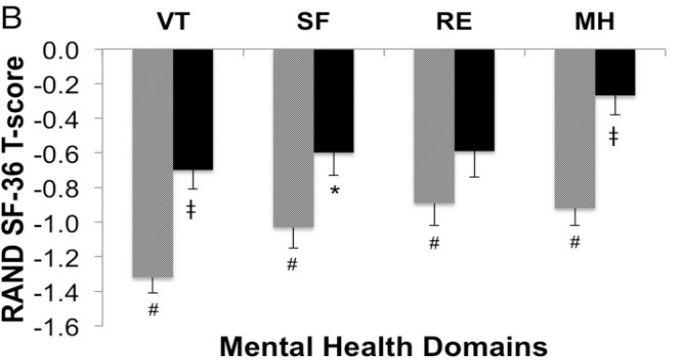
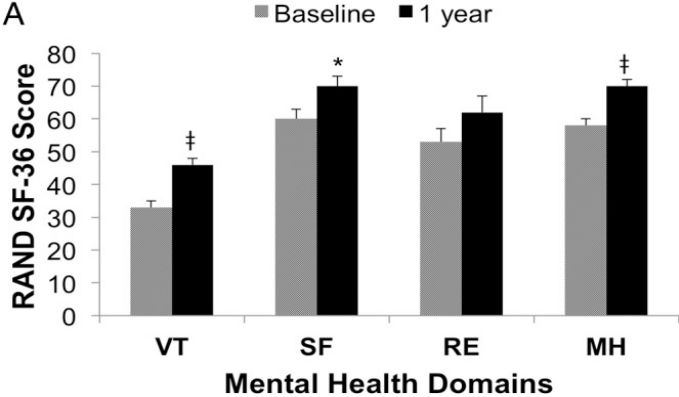


ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

The Effect of PTH(1-84) on Quality of Life in Hypoparathyroidism NE. Cusano, J C EM Jun 2013

PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life 2015



PF, physical functioning; SF, social functioning; RF, role limitations caused by physical health problems; RE, role limitations due to emotional; VT, vitality; MH, mental health; BP, bodily pain; GH, perception of general health.



Irritabilità neuromuscolare



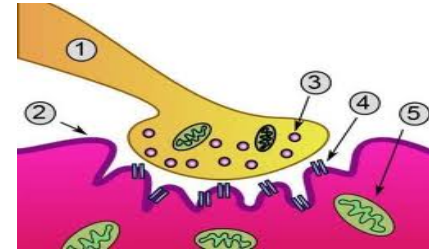
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Alterazioni del potenziale elettrico della membrana cellulare con aumentata eccitabilità neuromuscolare

Irritabilità neuromuscolare lieve:

- ❖ Parestesie nella regione peri-buccale e alle dita dei piedi



Irritabilità neuromuscolare severa:

- ❖ Crampi muscolari, spasmo carpo-podalico, flessione delle articolazioni metacarpo-falangee, estensione dell'articolazione inter-falangea e flessione al polso (mano da ostetrico)
- ❖ Laringospasmo per coinvolgimento dei muscoli delle vie aeree e broncospasmo, che possono compromettere la sopravvivenza

Potenziali di azione neuromotori ripetitivi, raggruppati in doppiette



Segni fisici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

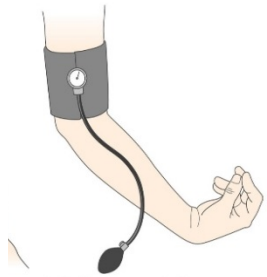
Riduzione della soglia per la trasmissione degli impulsi nervosi che è superata da una stimolazione meccanica (Chvostek) o ischemica (Trousseau)

Chvostek: contrazione ipsilaterale di tutti o alcuni muscoli innervati dal nervo facciale, con la deviazione laterale della rima labiale e della pinna nasale verso il lato stimolato.



A. Positive Chvostek's Sign

Trousseau: è uno spasmo carpale provocato dall'ischemia dell'arteria radiale, quando il bracciale di uno sfigmomanometro viene applicato al braccio di un soggetto e gonfiato fino a raggiungere un livello di pressione di poco superiore alla pressione arteriosa per 3 minuti.



B. Positive Trousseau's Sign

Urbano FL. Signs of hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's signs. *Hospital Physician* 2000



Roma, 9-12 novembre 2017

Manifestazioni neuromotorie



ITALIAN CHAPTER



- Prevalenza variabile dal 4 al 12%.
- Più comune è il Parkinsonismo (bradicinesia, espressione amimica, tremore a riposo, andatura trascicante)
- Più raramente altri sintomi extra-piramidali: movimenti coreiformi, emiballismo

Le cause rimangono indefinite ma...

- ★ calcificazioni rilevate ai gangli della base, in aree cerebrali e al cervelletto, ma non sempre correlabili ai segni clinici
- ★ La ipocalcemia potrebbe esacerbare disfunzioni neurologiche indotte dalle calcificazioni cerebrali



-Abe S, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med* 1996;**35**

-Hattori H, Yorifuji T. Infantile convulsions and paroxysmal kinesigenic choreoathetosis in a patient with idiopathic hypoparathyroidism. *Brain Dev* 2000



Manifestazioni Neurocognitive e Neuropsichiatriche



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- ❖ Difficoltà alla concentrazione e riduzione dell'acuità mentale, **“brain fog”**
- ❖ Somatizzazione, depressione, ansia, ostilità, ansia fobica e tendenza psicotica.



- Ruolo diretto dell'ipocalcemia
- Calcificazioni microvascolari o altri depositi calcifici
- Il recettore PTH2 e il suo ligando tubero-infundibolare (TIP39) sono stati associati a diverse funzioni neuronali e neuroendocrine, che comprendono la percezione del dolore, l'ansia e funzioni ipofisarie

Aggarwal S, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013

Usdin TB, et al M. New members of the parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor family: the parathyroid hormone 2 receptor and tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Front Neuroendocrinol* 2000;

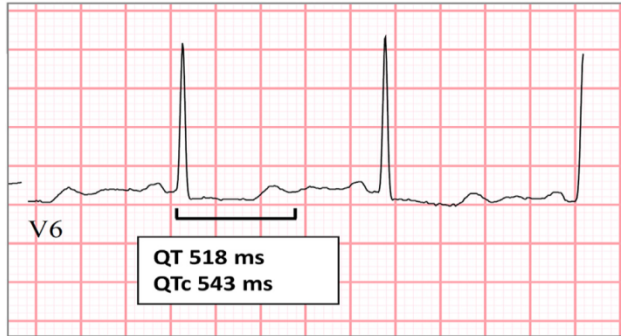


Manifestazioni cardiache

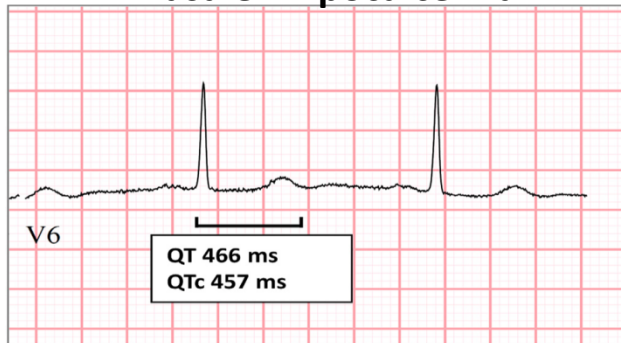


ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Basale in ipocalcemia



9 anni dopo correzione Calcemia

Prolungamento del tratto QTc, dovuto all'incremento in fase 2 del potenziale di azione



Cardiovascular and Renal Complications to Postsurgical Hypoparathyroidism: A Danish Nationwide Controlled Historic Follow-Up Study

Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, Leif Mosekilde, and Lars Rejnmark

Roma, 9-12 novembre 2017

Table 2. Number of Subjects Who Died or Were Diagnosed With a Cardiovascular or Renal Disease During Follow-Up

	Cases (n = 688)	Controls (n = 2064)	p
Death, n (%)	79 (11.5)	235 (11.4)	0.95
Acute myocardial infarction, n (%)	18 (2.6)	52 (2.5)	0.89
Ischemic heart disease, n (%)	77 (11.2)	162 (7.8)	0.01
Stroke, n (%)	35 (5.1)	80 (3.9)	0.19
Arrhythmia, n (%)	50 (7.2)	110 (5.3)	0.07
Arrhythmia-induced deaths, n (%)	2 (0.3)	8 (0.4)	1.00
Cardiovascular diseases, n (%)	101 (14.7)	221 (10.7)	<0.01
Death or CVD, n (%)	138 (20.1)	374 (18.1)	0.26
Seizures, n (%)	26 (3.8)	21 (1.0)	<0.001
Renal stones, n (%)	13 (1.9)	8 (0.4)	<0.001
Renal insufficiency, n (%)	35 (5.1)	21 (1.0)	<0.001
Renal diseases, n (%)	54 (7.8)	38 (1.8)	<0.01
Dialysis, n (%)	2 (0.3)	2(0.1)	0.26

CVD = cardiovascular disease.

- Morbilità per CVD: significativamente ($p < 0.01$) aumentata rispetto ai controlli
- Morbilità per IHD: moderatamente aumentata rispetto ai controlli
- Aritmie cardiache: lieve incremento della prevalenza rispetto ai controlli
- Mortalità o Ospedalizzazione dovuta a CVD: nessuna differenza con i controlli



Cuore ed ipocalcemia severa



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- ❖ Cardiopatia ed insufficienza cardiaca congestizia (resistenza al trattamento), cardiopatia dilatativa con ipocinesia
- ❖ Riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF)
- ❖ Chiara e lineare reazione positiva tra LVEF e calcio libero e ionizzato



La disfunzione cardiaca risponde brillantemente alla correzione dell'ipocalcemia, con risoluzione nel 98% dei pazienti (46 su 47 pazienti)

Newman BD et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail Rev 2014



Roma, 9-12 novembre 2017

Manifestazioni oftalmiche



ITALIAN CHAPTER



Cataratta, complicazione più frequente (cause non chiarite)

Prevalenza di circa 50% correlata a:

- età del paziente
- durata e gravità dell'ipocalcemia

Prevalente coinvolgimento della parte corticale del cristallino (circa 80%)

Papilledema, cause non note, si risolve con la correzione dell'ipocalcemia

Rari casi **di blefarospasmo, intensa fotofobia e cherato-congiuntivite** cronica





Roma, 9-12 novembre 2017

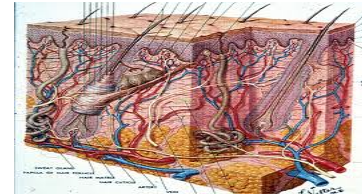
Manifestazioni cutanee



ITALIAN CHAPTER



- ❖ Circa il 50% dei pazienti ha pelle secca, desquamata e ruvida
- ❖ Secchezza e diradamento dei capelli, del cuoio capelluto, talvolta perdita di peli ascellari e pubici
- ❖ Più raramente psoriasi, dermatiti generalizzate esfoliative
- ❖ Unghie tendenti alla fragilità e al distacco dal letto ungueale
- ❖ Maggior predisposizione alle micosi



Sarkar S, et al Mucocutaneous manifestations of acquired hypoparathyroidism: An observational study.
Indian J Endocrinol Metab 2012



Roma, 9-12 novembre 2017

Complicanze renali



Prevenirle è un obiettivo fondamentale nella gestione della malattia

L'ipoparatiroidismo non sarebbe, di per sé, causa di danno renale o nefrocalcinosi ma il rischio aumenta per:

- Necessità di supplementare con vitamina D e calcio in presenza di alterato riassorbimento per carenza di PTH
- Nefrolitiasi nel 2-15% dei pazienti (4 volte la popolazione di controllo)
- Particolare frequenza della nefrocalcinosi in mutazione del recettore CaSR, per aumentata predisposizione ad espellere per via renale grandi quantità di calcio ++

Coliche renali sintomatiche e nefrolitiasi impattano sulla funzione renale

Rubin MR, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner* 2008

Winer KK, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003



Funzione renale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

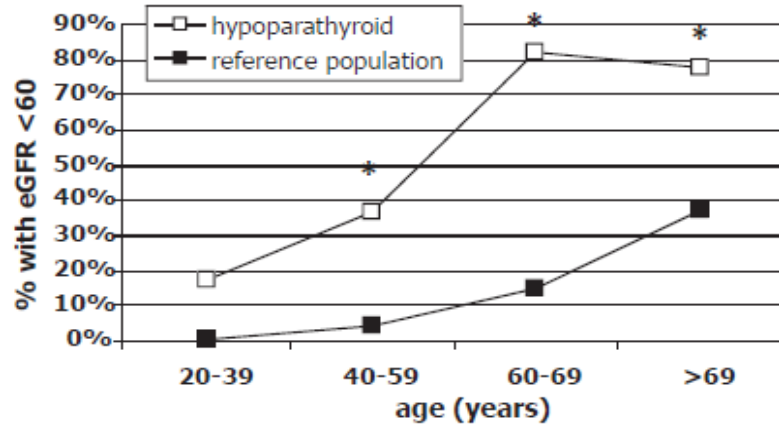


FIGURE 53.3 Proportion of hypoparathyroid patients with impaired renal function (eGFR <60ml/min 1.73m²) by age group. Open squares: patients with hypoparathyroidism (n=120). Closed squares: age-matched reference population from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006 (NHANES). *P<0.001 for comparison by one-sample t test.

- ❖ Il 41% dei pazienti aveva GFR inferiore a 60 mL/min
- ❖ GFR ridotto nei pazienti ipoparatiroidici da 2 a 35 volte > rispetto ai controlli
- ❖ Predittori di basso GFR:
 - età
 - durata della malattia
 - relativa ipercalcemia



**Cardiovascular and Renal Complications to Postsurgical Hypoparathyroidism: A Danish Nationwide Controlled Historic Follow-Up Study**

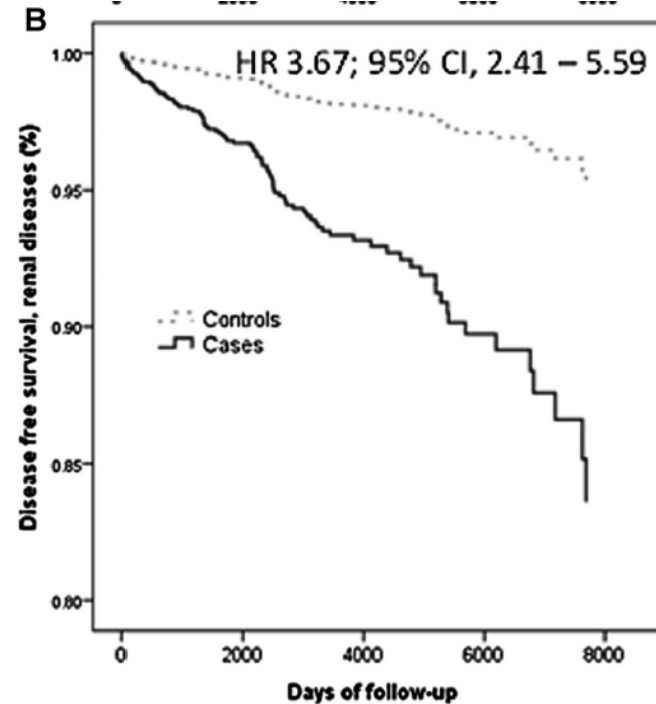
Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, Leif Mosekilde, and Lars Rejnmark

Roma, 9-12 novembre 2017

Table 2. Number of Subjects Who Died or Were Diagnosed With a Cardiovascular or Renal Disease During Follow-Up

	Cases (n = 688)	Controls (n = 2064)	p
Death, n (%)	79 (11.5)	235 (11.4)	0.95
Acute myocardial infarction, n (%)	18 (2.6)	52 (2.5)	0.89
Ischemic heart disease, n (%)	77 (11.2)	162 (7.8)	0.01
Stroke, n (%)	35 (5.1)	80 (3.9)	0.19
Arrhythmia, n (%)	50 (7.2)	110 (5.3)	0.07
Arrhythmia-induced deaths, n (%)	2 (0.3)	8 (0.4)	1.00
Cardiovascular diseases, n (%)	101 (14.7)	221 (10.7)	<0.01
Death or CVD, n (%)	138 (20.1)	374 (18.1)	0.26
Seizures, n (%)	26 (3.8)	21 (1.0)	<0.001
Renal stones, n (%)	13 (1.9)	8 (0.4)	<0.001
Renal insufficiency, n (%)	35 (5.1)	21 (1.0)	<0.001
Renal diseases, n (%)	54 (7.8)	38 (1.8)	<0.01
Dialysis, n (%)	2 (0.3)	2(0.1)	0.26

CVD = cardiovascular disease.





Roma, 9-12 novembre 2017

Iparatiroidismo latente



ITALIAN CHAPTER



- ❖ Iparatiroidismo latente (post-tiroidectomia) che si manifesta clinicamente dopo assunzione di bisfosfonati
- ❖ Bassi valori di calcio sierico e PTH basso o ai limiti bassi della norma, è stato ipotizzato siano un fattore di rischio nella frattura atipica di femore



Franceschetti P et al. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone* 2013



Roma, 9-12 novembre 2017

Ipoparatiroidismo e Osso



ITALIAN CHAPTER

Alterazioni strutturali e dinamiche dell'osso

- ❖ Istomorfometria bidimensionale convenzionale
- ❖ Tomografia microcomputerizzata (μ CT) tridimensionale su biopsie della cresta iliaca



OSSO TRABECOLARE

OSSO CORTICALE

Il generale incremento della massa ossea è associato con bassi livelli di turnover osseo, come dimostrato dai marker biochimici circolanti e dall'istomorfometria dinamica



MicroTC della Cresta Iliaca



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Hypoparathyroid

Control

Copyright © ASEM, Inc. or other resellers.

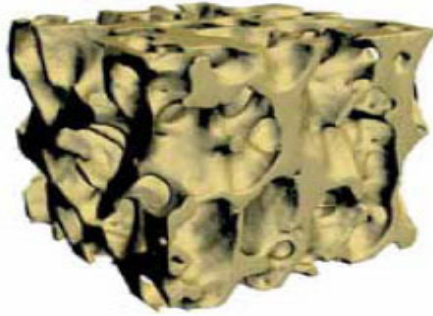


Figure 1B. 3-D μ CT image of iliac crest biopsy in a representative hypoparathyroid subject (left) and a normal control (right).

- ↑ volume trabecolare
- ↑ spessore trabecolare
- ↑ numero di trabecole
- ↑ “connectivity density”

INDICI DINAMICI

- ↓ formazione di osso
- ↓ superficie di mineralizzazione

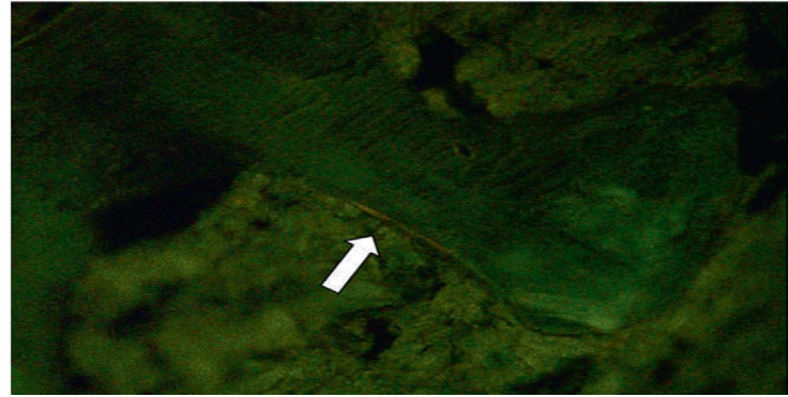
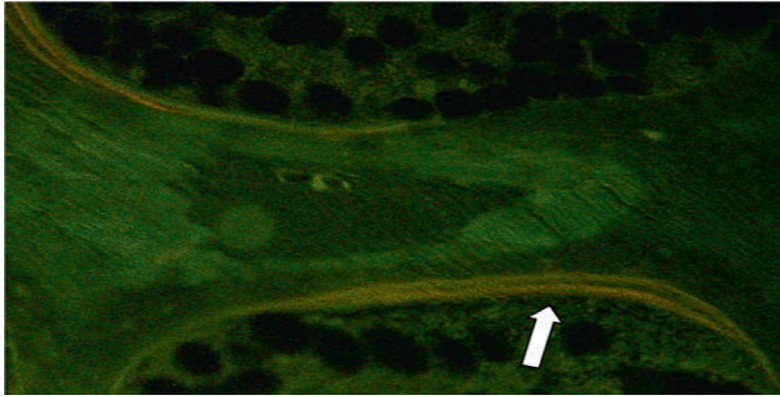


Roma, 9-12 novembre 2017

Tetracycline-based bone formation rate (BFR)



ITALIAN CHAPTER



Tetracycline-based bone formation rate (BFR) era significativamente ridotta e particolarmente nell'osso trabecolare

Significativa riduzione sia della superficie mineralizzata che della percentuale di apposizione minerale

Rubin MR, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2008



Roma, 9-12 novembre 2017

Osso ... quanto resistente?



ITALIAN CHAPTER



- La rigidità e la durezza dell'osso ipoparatiroideo, indotta dall'alto contenuto minerale, sacrifica la capacità dell'osso stesso a deformarsi, ad assorbire e dissipare energia.
- L'osso normale, essendo elastico, assorbe l'energia attraverso la deformazione reversibile quando sottoposto a carico

Osso strutturalmente più vulnerabile?

Dati sull'incidenza di fratture nel soggetto ipoparatiroideo non sono disponibili





Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density

2013

BMC Endocrine Disorders



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Maira L Mendonça¹, Francisco A Pereira¹, Marcello H Nogueira-Barbosa¹, Lucas M Monsignore¹, Sara R Teixeira¹, Plauto CA Watanabe², Lea MZ Maciel¹ and Francisco JA de Paula^{1,3*}

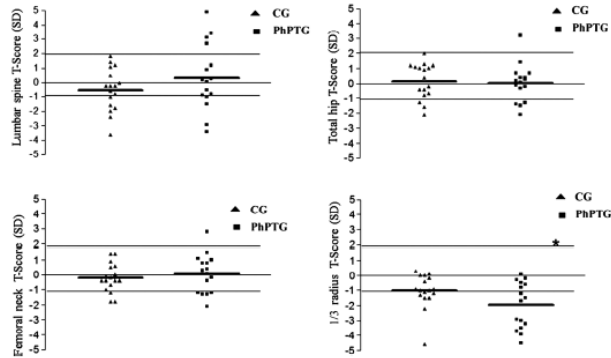
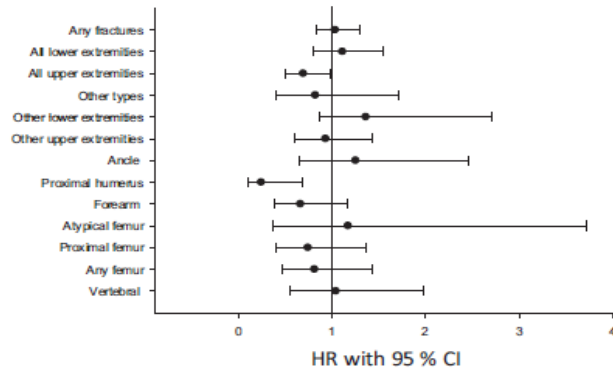


Figure 1 Distribution of bone mineral density values of lumbar spine (A), femoral neck (B), total hip (C) and 1/3 d forearm (D) of the control group (CG) and of the postsurgical hypoparathyroidism group (PhPTG).

Incremento della BMD colonna lombare
femore prossimale
Riduzione della BMD radio distale

Indipendentemente da BMD: 63% frattura morfometrica dorso-lombare

Fractures



ORIGINAL ARTICLE

JBMR®

Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections

Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, Leif Mosekilde, and Lars Rejnmark

2014

Il rischio di fratture non differisce tra i pazienti ipopara ed i controlli e nessuna frattura atipica di femore è stata rilevata in accordo con un ridotto turn-over dell'osso e relativamente alta BMD



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- ❖ Ipoparatiroidismo, patologia ancora sottostimata per la complessità degli esiti e delle complicazioni
- ❖ Implica importanti coinvolgimenti relativamente alla qualità della vita, al sistema neuropsichiatrico, al cuore ed interferisce in maniera rilevante sulla funzionalità renale
- ❖ Non è ancora chiaro il suo ruolo sul rischio di frattura



Roma, 9-12 novembre 2017

Grazie per l'attenzione



ITALIAN CHAPTER

