

Un caso di ipoparatiroidismo post-chirurgico di difficile gestione

M Mormando, S Pistone, A Elefante, F Lo Pomo

Ospedale San Carlo, Potenza

INTRODUZIONE

L'ipoparatiroidismo post chirurgico transitorio è un'eventualità comune dopo interventi di tiroidectomia totale; la percentuale di casi che si trasforma in permanente è molto più bassa e si attesta, a seconda delle casistiche, fino ad un massimo dell'8-9%.

In questi casi il paziente necessita di una terapia cronica a base di calcio e vitamina D allo scopo di mantenere la calcemia nell'intervallo di normalità. In alcuni casi tale terapia non è sufficiente e da alcuni anni è possibile, in Italia, ricorrere con buone percentuali di successo al teriparatide, frammento 1-34 del paratormone, con benefici clinici per il paziente e ripristino di un fisiologico metabolismo fosfo-calcico.

IL CASO

Paziente di 42 anni, sottoposta nel maggio 2015, in seguito ad esame citologico su nodulo tiroideo TIR5, a tiroidectomia totale e linfadenectomia del compartimento centrale. L'esame istologico era: "Carcinoma papillare della tiroide con 4 linfonodi asportati sede di metastasi di Ca papillare e asportazione di una paratiroide "(pT1a N1a Mx).

Esami post operatori

calcio	6,5 mg/dl
fosforo	5 mg/dl
PTH	9,4 pg/ml

La paziente veniva dimessa con la massima dose di calcio (3 g) e calcitriolo (2 mg). A tale terapia veniva aggiunta integrazione di magnesio.

A distanza di sei mesi, i tentativi di riduzione/svezzamento dal calcio per os non andavano a buon fine e la paziente continuava a presentare i sintomi dell'ipocalcemia: parestesie al volto e agli arti, crampi muscolari e crisi tetaniche che hanno richiesto ripetuti accessi al PS.

La paziente presentava ipercalciuria e microlitiasi renale.

Veniva pertanto posta diagnosi di ipoparatiroidismo permanente e dal dicembre 2015 iniziata terapia con teriparatide alla dose di 20 mcg bidie

Dopo un iniziale lieve incremento dei valori di calcemia (fino a 8 mg/dl) la paziente ha nuovamente presentato crisi ipocalcemiche nonostante la terapia massimale con calcio e calcitriolo. Si osservava, però, una netta riduzione della calciuria.

Veniva esclusa anche una sindrome da malassorbimento e la malattia celiaca, la gastroscopia risultava nella norma.

Esami ematici del febbraio 2018 (terapia con Teriparatide in corso)

calcio	5,9 mg/dl	(8,5-10)
fosforo	4,7mg/dl	(2,5-4,5)
PTH	25 pg/ml	(10-70)
25OH vit D	20,2 ng/ml	(>30)
Magnesio	1,8 mg/dl	(1,6-2,6)
Calciuria /24 ore	20 mg	(100-300)
Fosfaturia /24 ore	0,7 g	(0,4-1)

Si aggiungeva al calcitriolo anche il calcifediolo (20 gtt a settimana), si sostituiva il calcio carbonato con calcio citrato senza beneficio.

La paziente continuava a recarsi in PS per effettuare infusioni endovenose di calcio e all'ECG si riscontrava un iniziale allungamento del QT (480 msec) confermato anche all'ECG Holter.

Alla luce di ciò, abbiamo considerato come terapia alternativa il paratormone umano ricombinante (PTH 1-84), approvato nel 2015 da FDA per l'ipoparatiroidismo di qualsiasi natura, fatta eccezione per l'Ipocalcemia Autosomica Dominante, non ben controllato dalla terapia con calcio e vitamina D. Poiché il farmaco non risulta ancora in commercio in Italia, abbiamo fatto richiesta di accesso ad un fondo AIFA (5% legge 326) disposto per malattie rare e farmaci in attesa di commercializzazione.

La nostra scelta è stata supportata da studi che hanno dimostrato un'ottima efficacia in termini di riduzione/svezzamento dalla terapia con calcio e vitamina D, riduzione della calciuria e della fosfaturia, aumento della bone mineral density e miglioramento della qualità della vita; oltre a un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

La paziente ha iniziato PTH 1-84 nel marzo 2018 con la dose minima di 50 mcg/die, aumentata poi a 75 mcg/die nel secondo mese e infine, dal terzo mese di terapia, a 100 mcg/die (dose massima giornaliera disponibile).

I valori di calcemia non sono arrivati al target di normalità (valore massimo raggiunto 7 mg/dl) nonostante la dose massima di calcio e vitamina D che non è stato mai possibile sospendere. All'inizio della terapia e ad ogni incremento di dose la paziente presentava sindrome simil-influenzale con dolori articolari diffusi e febbre, della durata di 24-48 ore.

Esami effettuati in corso di terapia con PTH 1-84 100 mcg somministrato al mattino

	basale	Dopo 1 h dall'iniezione	Dopo 6 h dall'iniezione
calcemia	6,5	6,7	6,8
PTH	24	120	

Dai valori riportati in tabella si conferma un picco ematico ottimale ad un'ora dall'iniezione; la risposta calcemica è molto più lenta, dal momento che il picco si avrebbe solo dopo 12 ore dalla somministrazione

Nonostante l'evidente mancato raggiungimento dei target biochimici di riferimento, abbiamo ritenuto opportuno continuare la terapia per i seguenti motivi: la paziente ha riferito sin da subito un nuovo benessere e scomparsa dei sintomi da ipocalcemia presenti anche con il teriparatide, soprattutto nell'ultimo periodo. In particolare ha riferito scomparsa delle parestesie alle mani e ai piedi, scomparsa dell'intorpidimento generalizzato e delle ipoestesie periferiche; ha riferito inoltre netto miglioramento dell'astenia e dell'affaticabilità; e non ha più effettuato accessi in PS.

CONCLUSIONI CON QUESITI APERTI e IPOTESI

- L'ipoparatiroidismo post chirurgico permanente è un patologia a volte di difficile gestione per le ripercussioni che un'ipocalcemia severa cronica può avere sulla qualità della vita dei pazienti e per i suoi pericolosi effetti su diversi organi, in particolare sul cuore.
- Le nuove opportunità terapeutiche rappresentano un'imprescindibile scelta per molti pazienti.
- Nel nostro caso possiamo considerare anche solo parzialmente raggiunto l'obiettivo terapeutico, alla luce del miglioramento della sintomatologia clinica della paziente?
- La breve emivita del farmaco (3 ore circa) che viene somministrato solo una volta al giorno (al mattino) non mi consente di rilevare un rialzo persistente della calcemia. Potrebbe pertanto essere opportuno frazionare la dose totale in 2 somministrazioni a distanza di 12 ore?
- Possiamo ipotizzare una forma di resistenza al PTH acquisita (pseudoipoparatiroidismo acquisito)?