



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DELL'IPOPARIATOIDISMO POST-CHIRURGICO NELL'ADULTO

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2025

Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)

 Società Italiana
Endocrinologia

Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)

 SOCIETÀ ITALIANA
DI ORTOPEDIA
E TRAUMATOLOGIA

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)

 Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)



Società Italiana Unitaria
di EndocrinoChirurgia

in collaborazione con:

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)



Associazione per i Pazienti con Ipoparatioidismo (APPI)



Associazione
Per i Pazienti con
Ipoparatioidismo

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)



Fondazione Italiana Ricerca sulla Malattie dell'Osso



Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)



Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)



Società Italiana di Nefrologia (SIN)



Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)





Associazione Medici Endocrinologi

Per la qualità clinica in Endocrinologia



Società Italiana

Endocrinologia



SOCIETÀ ITALIANA

DI ORTOPEDIA

E TRAUMATOLOGIA



Società Italiana di Ortopedia
e della Malattia dello Scheletro



Società Italiana Unitaria
di Endocrinologia

Linea guida sulla gestione terapeutica
dell'ipoparatiroidismo post-chirurgico dell'adulto

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Componenti del comitato tecnico-scientifico

- Fabio Vescini (AME) – Chair, SOC Endocrinologia, ASU Friuli Centrale, PO Santa Maria della Misericordia, Udine
- Maria Luisa Brandi (SIOT) - Fondazione FIRMO,
- Iacopo Chiodini (SIOMMMS) - UO Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano; Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
- Giovanna Mantovani (SIE) - Università degli Studi di Milano, SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Andrea Palermo (AME, SIOMMMS) - UOC Patologie Osteo-Metaboliche e della Tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
- Salvatore Sorrenti (SIUEC) - Dipartimento di Chirurgia, Università di Roma Sapienza

Panel degli estensori

- Luisella Cianferotti – Endocrinologa, Dipartimento Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, UO Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, AOU Careggi, Firenze
- Federica D'Aurizio – Patologo Clinico, Istituto di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASU Friuli Centrale
- Cristina Eller- Vainicher – Endocrinologa, SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Policlinico, Milano
- Andrea Galassi – Nefrologo, SC di Nefrologia ed Emodialisi, Ospedale Garbagnate Milanese, ASST Rhodense (MI)
- Francesca Giusti – Medico-chirurgo, Donatello Bone Clinic, Firenze
- Noemi Manganaro - Rappresentante dei pazienti
- Andrea Montagnani – Internista, UOC Medicina Interna, Dipartimento Medicina Interna e Specialistiche, Azienda USL Toscana Sud Est
- Anda Mihaela Naciu – Endocrinologa, UOC Patologie Osteo- Metaboliche e della Tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
- Anna Paoletti – Ginecologa, Fondazione Benessere Donna, Università degli Studi di Cagliari
- Alessandro Pigoni – Psichiatra, UO di Psichiatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università Sigmund Freud di Milano
- Andrea Pizzini – MMG, ASL Città di Torino

- Marco Raffaelli – Endocrino-chirurgo, UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma. Centro di ricerca in chirurgia delle ghiandole endocrine e dell'obesità (CREO), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Francesca Anna Letizia Strigini – Ginecologa, Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Pisa (ora in quiescenza)

Revisori

- Nadia Bertossi – Infermiera, SOC Endocrinologia, ASU Friuli Centrale, PO Santa Maria della Misericordia, Udine
- Valentina Camozzi – Endocrinologa, AOU di Padova
- Marta Cecconi - Presidente APPI (Associazione Per i Pazienti con Ipoparatiroidismo), Udine
- Filomena Cetani – Endocrinologa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, UO Endocrinologia 2, AOU di Pisa
- Cristiana Cipriani – Internista, Dipartimento di Scienze Mediche e Cardio-vascolari, Sapienza Università di Roma
- Giovanni Docimo - Endocrino-chirurgo, Università Vanvitelli della Campania, Napoli
- Gerardo Medea - MMG, ATS Brescia
- Pietro Randelli – Ortopedico, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano
- Assunta Santonati – Endocrinologa, Libero professionista, Roma
- Marina Vitillo – Patologo Clinico, UOC Patologia Clinica, Dipartimento dei Laboratori, ASL Roma 1, Roma

Gruppo Metodologico

- Michele Basile, Ilaria Valentini (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)
- Rosella Saulle, Zuzana Mitrova (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma 1, Regione Lazio)

Developer Team (Commissione Linee Guida AME)

- Alessandro Scoppola (Coordinatore)
- Roberto Attanasio
- Emilia Biamonte
- Roberto Novizio
- Agostino Paoletta
- Agnese Persichetti
- Irene Samperi

Segreteria organizzativa

- Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

1. INTRODUZIONE

1.1. Eziologia ed epidemiologia

L'ipoparatiroidismo (ipoPTH) è una condizione rara e complessa, causata dalla carenza del paratormone (PTH) e caratterizzata da ipocalcemia, iperfosfatemia e ipercalciuria (1).

In tutto il mondo la **prevalenza** dell'ipoPTH cronico mostra un *range* tra 6.4 e 37 per 100 000 persone, mentre l'**incidenza** è di circa 0.8–2.3 per 100 000 persone all'anno.

La forma più comune è l'**ipoPTH post-chirurgico**, che deriva da un danno o dalla rimozione accidentale delle paratiroidi durante un intervento in regione cervicale (soprattutto tiroidectomia) (2). La sua incidenza è di 0.8 casi ogni 100 000 abitanti all'anno, mentre la sua prevalenza è stimata tra 20 e 40 casi ogni 100 000 persone. Il rischio di sviluppare un ipoPTH transitorio è stimato al 29%, mentre quello di sviluppare una forma permanente, confermata 6 mesi dopo l'intervento, è del 4.1% (3). I **fattori di rischio per insorgenza** di ipoPTH post-chirurgico includono il tipo di patologia tiroidea (rischio elevato in neoplasie, morbo di Graves o gozzi immersi), l'estensione dell'intervento chirurgico e l'esperienza del chirurgo (2).

Le forme di **ipoPTH non post-chirurgico**, invece, rappresentano il 25% di tutti i casi clinici di ipoPTH.

1.2. Clinica

1.2.1. Complicanze acute

I pazienti affetti da ipoPTH post-chirurgico, dopo una prima fase sintomatica di esordio, spesso sono pauci-sintomatici o presentano sintomi transitori, anche in presenza di ridotti livelli di calcemia (4).

I **sintomi** legati all'ipocalcemia, principalmente legati all'ipereccitabilità neuro-muscolare, sono molto variabili e dipendono dall'entità e dalla rapidità di insorgenza. L'esordio è di solito con parestesie peri-orali e delle estremità, ma il quadro più tipico è la **tetania**: spasmi della muscolatura del volto e degli arti, adduzione delle braccia al tronco, flessione dell'avambraccio sul braccio, mano con atteggiamento ad "ostetrico", spasmo laringeo, crisi convulsive, ipotensione, bradicardia, aritmie e alterazione della contrattilità cardiaca. Il quadro tetanico iniziale può essere atipico, con astenia,cefalea, parestesie, dolore addominale, nausea e vomito.

La **crisi ipocalcemica** insorge in presenza di rapido calo della calcemia, che generalmente raggiunge livelli corretti per albumina < 7.5 mg/dL o di calcio ionizzato < 1.0 mmol/L. Si tratta di un'**emergenza** medica che richiede spesso l'ospedalizzazione (5,6), per il monitoraggio e l'immediata somministrazione di calcio per via ev. Nei casi più gravi, soprattutto in presenza di comorbilità, se non riconosciuta e prontamente trattata, l'ipocalcemia può portare a tetania, convulsioni e aritmie potenzialmente fatali (7,8). I fattori **scatenanti la crisi ipocalcemica** includono la mancata o non corretta assunzione della terapia abituale, malattie acute intercorrenti e/o situazioni di *stress* (che aumentano il fabbisogno di calcio), l'uso di specifici farmaci (come anti-riassorbitivi, glucocorticoidi, diuretici dell'ansa, inibitori di pompa protonica) e l'ipomagnesiemia.

1.2.2. Complicanze croniche

Complicanze renali

Le principali complicanze renali dell'ipoPTH post-chirurgico sono la malattia renale cronica (MRC), la nefrolitosi e la nefrocalcinosi (9). Il rischio di sviluppare **MRC** in corso di ipoPTH risulta nettamente superiore rispetto alla popolazione generale (10-12), con una prevalenza stimata tra il 4.5% e il 41% (13-21). Analogamente, la prevalenza di **nefrolitosi** o **nefrocalcinosi** nei pazienti con ipoPTH varia tra l'8% e il 42.6% (11,13-15,17,19-21), con un rischio nettamente superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare calcificazioni renali (10-12). L'età, la durata dell'ipoPTH e una preesistente ridotta funzione renale sono fattori di rischio riconosciuti (14,22).

Complicanze scheletriche

La carenza cronica di PTH riduce il *turn-over* osseo ed è associata ad anomalie della densità minerale (BMD) e della micro-architettura (23-25), anche se gli effetti di queste alterazioni sulla resistenza scheletrica non sono ancora completamenti chiari. Sia i **marcatori di neoformazione** che quelli di **riassorbimento osseo** risultano ridotti nei pazienti con ipoPTH cronico (24,26,27). Invece, i valori di **BMD** risultano più elevati rispetto ai controlli sani di pari età e sesso (24,25). D'altro canto, la **micro-architettura ossea**, valutata mediante tramite *trabecular bone score* (TBS) appare degradata in circa il 30% dei pazienti con ipoPTH (28,29). Un recente studio (30) ha evidenziato che il 30-35% delle donne in post-menopausa e degli uomini ultra 50enni potevano essere classificati come osteoporotici, in base ai livelli di BMD o alla presenza di una pregressa frattura da fragilità.

Il significato clinico di queste alterazioni è incerto. Le attuali informazioni sulla salute scheletrica nei soggetti con ipoPTH cronico di tutte le età sono limitate, con possibile sotto-stima degli effetti dell'invecchiamento e della menopausa sullo scheletro. Una revisione sistematica e meta-analisi ha mostrato che il rischio di fratture vertebrali è raddoppiato nei pazienti con ipoPTH cronico, indipendentemente dai valori di BMD (31). Il grado di frattura morfometriche vertebrali valutato mediante classificazione di Genant era mediamente più grave nei pazienti con ipoPTH (32). In contrasto, un recentissimo studio di coorte nazionale svedese ha rilevato un aumentato rischio di fratture vertebrali e un rischio inferiore di fratture femorali rispetto ai controlli (33).

Complicanze cardio-vascolari

L'ipoPTH può influenzare il sistema CV, sebbene i meccanismi fisiopatologici responsabili dell'aumentata incidenza di malattie CV in questi pazienti siano ancora poco chiari. L'ipocalcemia può indurre alterazioni elettrocardiografiche, in particolare il **prolungamento dell'intervallo QT** corretto (QTc). Sono stati descritti, inoltre, rari casi di cardiomiopatia e **insufficienza cardiaca congestizia** associati a ipocalcemia. Dati provenienti da un ampio registro nazionale danese, supportati da altri studi (14,34,35), hanno evidenziato un aumento del rischio di malattie CV e cardiopatia ischemica, pur senza un aumento della mortalità per cause CV.

Complicanze neurologiche e neuro-psichiatriche e qualità della vita (QoL)

L'ipoPTH causa problematiche neuro-psichiatriche, in particolare alterazioni cognitive e del tono dell'umore, condizioni che hanno un grande impatto sulla qualità della vita (QoL) e che sono percepite come altamente invalidanti. Rispetto alla popolazione generale, i pazienti con ipoPTH mostrano un rischio quasi raddoppiato di depressione e **disturbi dell'umore**. (5,36,37), associati ad **alterazioni cognitive e difficoltà di concentrazione** in quasi due terzi dei casi (6). Nella vita quotidiana, i pazienti spesso riportano difficoltà neuro-cognitive, come confusione, scarsa memoria, mancanza di *focus* e sensazione di nebbia mentale.

Diversi studi hanno evidenziato una marcata **compromissione della QoL** nei pazienti con ipoPTH, soprattutto nei domini riguardanti la salute fisica, mentale ed emotiva (38-42). Sono stati sviluppati e validati questionari specifici per la malattia, come l'*Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom* (HPES-Symptom), l'*Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact* (HPES-impact) (43), l'*Hypoparathyroidism Patient Questionnaire* (HPQ28) (44,45) e l'ipoPTH *symptom diary* (37). La gravità dei sintomi e il loro impatto sulla QoL non sono necessariamente correlabili in modo diretto ai livelli sierici di calcio (46).

Altre complicanze

Complicanze oculari: la **cataratta** rappresenta una complicanza relativamente comune, con rischio aumentato di circa due-quattro volte rispetto alla popolazione generale (21,47). In molti casi può rendersi necessario un intervento chirurgico in età precoce (in media intorno ai 35 anni) (47).

Complicanze infettive: l'ipoPTH cronico è stato associato ad **aumentato rischio di infezioni** (48) rispetto alla popolazione generale, in particolare delle vie urinarie e respiratorie (5). Tra i principali **fattori di rischio** figurano la durata prolungata della malattia, alti livelli di fosfato e numerosi episodi di ipercalcemia (14).

Complicanze dell'ipoparatiroidismo in gravidanza e allattamento

Durante la gravidanza, la donna con ipoPTH post-chirurgico sperimenta generalmente una remissione, spesso transitoria. Questo miglioramento è favorito dall'aumento della produzione renale di **calcitriolo** (che triplica, favorendo l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo) e dalla secrezione di **PTH-related peptide** (PTHRP) da parte della placenta (sin dall'inizio della gravidanza e in maniera più marcata dal III trimestre), cruciale per il trasferimento al feto del calcio necessario alla formazione scheletrica (49,50). Il PTHRP è poi prodotto dalla mammella dopo il parto, il secondamento e, successivamente, durante l'allattamento al seno per veicolare il passaggio di calcio nel latte (51). L'azione vicariante di PTHRP e l'aumentata disponibilità di calcitriolo possono correggere l'ipoPTH durante la gravidanza e l'allattamento, permettendo alla madre di **ridurre le dosi terapeutiche di calcio e calcitriolo** (52,53). Tuttavia, l'efficacia di questa azione è variabile e raramente completa.

Di conseguenza, sia in gravidanza che durante l'allattamento, la donna può comunque incorrere nelle complicanze acute tipiche dell'ipoPTH. L'ipocalcemia acuta severa materna è stata associata a contrazioni uterine (in concomitanza con la tetania muscolare scheletrica), con potenziale rischio di aborto, parto pre-termine o persino ripercussioni fetal gravi, inclusa la morte in utero (54). L'ipocalcemia cronica materna, inoltre, può innescare un **iperparatiroidismo fetoneonatale** secondario all'eccessiva stimolazione delle paratiroidi fetal (55), con un teorico rischio di demineralizzazione ossea e fratture peri-natali (56). È fondamentale ricordare che **due momenti** sono particolarmente critici per la madre: i **primi giorni dopo il parto**, quando vengono meno bruscamente gli ormoni placentari che stimolano l'idrossilazione renale della vitamina D, e lo **svezzamento**, con l'interruzione della produzione mammaria di PTHRP. Infine, l'uso del sulfato di magnesio per via endovenosa (utilizzato per la minaccia di parto pre-termine o per la crisi eclamptica) richiede estrema cautela (57).

1.3. Diagnosi

1.3.1 Diagnostica biochimica

La diagnosi biochimica di ipoPTH si basa sulla presenza, in almeno due occasioni, di ipocalcemia associata a un valore di concentrazione ematica di PTH non rilevabile o inappropriatamente basso rispetto al valore della calcemia (58).

L'**ipocalcemia** è definita da valore di calcio totale o libero al di sotto del limite inferiore di riferimento. Poiché circa il 40% del calcio sierico è legato all'albumina, è preferibile utilizzare la calcemia corretta per l'albumina (58) tramite la formula:

$$\text{calcemia corretta} = \text{calcemia misurata (in mg/dL)} + [0.8 \times (4 - \text{albuminemia (in g/dL)})]$$

Tuttavia, in condizioni patologiche gravi con rilevanti alterazioni della albuminemia o del pH ematico, è più affidabile valutare il **calcio libero** (58).

Per la determinazione del PTH si utilizzano metodi immunometrici, che possono essere soggetti a interferenze in presenza di fattore reumatoide, di anticorpi eterofili o di assunzione esogena di biotina, con possibile sovraccarico o sottostima del risultato (59). In questi casi è di fondamentale importanza il confronto tra il clinico e il laboratorio, per evitare diagnosi errate o inappropriati interventi medici.

Nell'inquadramento diagnostico dell'ipoPTH deve essere inclusa la valutazione della **funzionalità renale** attraverso la creatininemia, la stima del filtrato glomerulare (eGFR) ed eventuale *clearance* della creatinina (60). Tali parametri sono utili anche per la valutazione della frazione di escrezione urinaria del calcio. La quantificazione dei parametri urinari è tradizionalmente basata sulla raccolta delle urine nelle 24 ore, ad alto rischio di errore pre-analitico a causa della inaccuratezza della raccolta domestica. Per ovviare a questa criticità, oltre a istruire adeguatamente il paziente, è possibile eseguire una normalizzazione rispetto alla creatininuria.

Ulteriori alterazioni biochimiche tipiche della diagnosi di ipoPTH, sono l'iperfosfatemia e l'ipofosfaturia e la diminuzione della concentrazione ematica di 1,25-diidrossi-vitamina D rispetto alla 25-OHD, per soppressione dell'attivazione renale della 1-alfa-idrossilasi. Inoltre, si suggerisce la valutazione del magnesio, in quanto sia l'ipomagnesiemia che l'ipermagnesiemia possono sopprimere il rilascio di PTH attraverso meccanismi diversi (61).

1.3.3. Diagnostica delle complicanze

Diagnostica delle complicanze scheletriche

I **marcatori biochimici del turnover osseo** (CTX, P1NP, fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina), che riflettono le funzioni osteoclastica e osteoblastica, sono utilizzati sia nella valutazione basale che nel monitoraggio del metabolismo minerale e scheletrico nell'ipoPTH (62).

La **DXA**, eseguita a livello della colonna lombare, del femore prossimale e del terzo distale del radio, maggiormente rappresentativo dell'osso corticale, rimane la tecnica *standard* per la valutazione della BMD. Nei pazienti con ipoPTH cronico, la BMD è spesso normale o aumentata (62,63). Questo apparente paradosso deriva dalla ridotta attività di rimodellamento osseo, che porta ad accumulo progressivo di tessuto osseo. Tale aumento di densità non equivale necessariamente a una migliore qualità o resistenza meccanica dell'osso (64).

Altre tecniche, quali la REMS e la HR-pQCT, non ancora in uso nella pratica clinica quotidiana, consentono la valutazione della qualità ossea anche in pazienti con valori di BMD elevati ma sospetto aumento del rischio fratturativo, come nel caso dell'ipoPTH. Nonostante l'elevata BMD, studi recenti suggeriscono che i pazienti con ipoPTH presentino un rischio non trascurabile di fratture vertebrali e, meno frequentemente, non vertebrali (27). Per questo motivo, può essere utile ricorrere alla **morfometria** vertebrale.

Diagnostica delle complicanze renali

La misurazione dell'**escrezione urinaria di calcio** nelle 24 ore è un elemento cruciale per valutare il rischio di danno renale iatrogeno. Valori costantemente elevati ($> 250\text{--}300 \text{ mg}/24\text{h}$ o $4 \text{ mg}/\text{kg}/24 \text{ h}$) sono significativamente associati all'aumento del rischio di nefrolitiasi e alla progressiva riduzione dell'eGFR (14,16). In alternativa, il rapporto calcio/creatinina urinario può essere utilizzato come indice di ipercalciuria nei campioni *spot*, specialmente in ambito ambulatoriale. In presenza di segni di danno renale, è fondamentale il monitoraggio periodico dell'eGFR e della microalbuminuria per intercettare precocemente segni di deterioramento funzionale.

Dal punto di vista strumentale, l'**ecografia renale** rappresenta il primo esame di *screening* per evidenziare calcificazioni parenchimali diffuse, suggestive di nefrocalcinosi, o calcoli pielici/caliceali. Tuttavia, data la sua sensibilità limitata per le micro-calcificazioni parenchimali, nei casi dubbi o per una valutazione più accurata, la TC renale senza mezzo di contrasto è considerata il *gold standard* per la rilevazione anche delle calcificazioni renali in fase iniziale (16).

1.4. Terapia

1.4.1 Gestione dell'ipocalcemia acuta grave

L'ipocalcemia grave è un'**emergenza** clinica che richiede un intervento immediato per prevenire complicanze potenzialmente fatali come aritmie cardiache, laringospasmo, tetania o convulsioni. La sua **gestione** prevede la valutazione dei sintomi (tetania, parestesie, crampi muscolari, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG), della calcemia ionizzata, dei livelli sierici di magnesio e fosfato, della funzionalità renale. È fondamentale correggere contemporaneamente l'eventuale ipomagnesiemia che, influenzando la residua secrezione di PTH, può aggravare l'ipocalcemia o renderla refrattaria (18).

L'obiettivo terapeutico è **ripristinare la normocalcemia ionizzata nelle prime 24–48 ore**, idealmente $> 1.1 \text{ mmol/L}$, e risolvere i sintomi acuti, correggendo, quando possibile, le cause sottostanti. Il trattamento dell'ipocalcemia grave si basa sull'infusione endovenosa di **calcio gluconato** - preferito al cloruro per via della minore irritazione venosa e del rischio ridotto di necrosi tissutale in caso di stravaso. La **dose** iniziale raccomandata è 10 mL di gluconato di calcio al 10% (pari a circa 90 mg di calcio elementare), diluito in $50\text{--}100 \text{ mL}$ di soluzione fisiologica e infusi lentamente in 10 minuti. Se la sintomatologia persiste o i livelli di calcio sono gravemente depressi, si procede a infusione continua di calcio gluconato, tipicamente $0.5\text{--}2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ di calcio elementare, titolata in base alla risposta clinica e ai livelli sierici (24), embricando

calcio carbonato o calcio citrato per os in dosi frazionate da 500 mg (totale 1–3 g/die di calcio elementare), al fine di stabilizzare i livelli sierici della calcemia. È raccomandato il **monitoraggio ECG** durante l'infusione di calcio in caso di ipocalcemia sintomatica, specialmente in presenza di aritmie, prolungamento del QT o patologie cardiache pregresse. Il calcio accorcia l'intervallo QT (spesso prolungato nell'ipocalcemia), ma un'infusione troppo rapida può causare bradicardia o blocchi atrio-ventricolari (65).

L'introduzione precoce di **calcitriolo** è fondamentale: si inizia generalmente durante l'ospedalizzazione con una dose di partenza di 0.5–1 µg/die in due somministrazioni, associando calcio carbonato o calcio citrato per via orale (1–3 g/die di calcio elementare) (18). È essenziale continuare l'infusione di calcio fino all'inizio dell'effetto del calcitriolo, che si manifesta dopo 24–48 ore dall'inizio dell'assunzione (24). In alternativa al calcitriolo, può essere usato l'alfa-calcidiolo, che viene attivato nel fegato indipendentemente dal PTH.

Se la magnesiemia è inferiore a 1.6 mg/dL (0.66 mmol/L), si **somministra** solfato di **magnesio** ev (1–2 g ogni 6–8 ore), facendo attenzione al sovraccarico nei pazienti con insufficienza renale. La somministrazione orale di sali di magnesio può seguire la terapia parenterale fino al controllo dei sintomi (18).

1.4.2. Gestione dell'ipoparatiroidismo cronico

Trattamento convenzionale

L'**obiettivo** della terapia convenzionale, che si basa sulla supplementazione per via orale di sali di calcio e vitamina D attiva, è migliorare l'ipocalcemia sintomatica e mantenere i livelli sierici di calcio leggermente al di sotto o ai limiti inferiori del *range* di norma, in modo da evitare un aumento di calciuria e fosfatemia con conseguenti complicanze a lungo termine (18).

La supplementazione orale di calcio può avvenire sotto forma di **calcio carbonato**, che contiene il 40% di calcio elementare, o di **calcio citrato**, che ne contiene il 21% (66). Il calcio orale agisce anche come chelante del fosforo, risultando utile nella gestione dell'iperfosfatemia (67). Il calcio carbonato necessita, per un ottimale assorbimento, di un pH gastrico acido e, pertanto, deve essere assunto durante o appena dopo i pasti. Il calcio citrato, al contrario, non necessita di acidità gastrica e può essere assunto anche lontano dai pasti (68). Il dosaggio varia generalmente tra 2-3 g/die di calcio elementare, idealmente in dosi frazionate, in considerazione del fatto che il trasporto intestinale è saturato da 500 mg e dosi superiori non sono assorbite (68,69).

La **vitamina D attiva**, nelle forme di calcitriolo o alfa-calcidiolo, migliora l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo (70). La carenza di PTH comporta, infatti, attivazione ridotta o assente dell'enzima 1 α -idrossilasi a livello renale e conseguentemente ridotta produzione di vitamina D attiva, fondamentale per il corretto assorbimento intestinale di calcio. Il calcitriolo ha emivita di 4-6 ore, il che rende necessaria la suddivisione in almeno due dosi giornaliere. Gli effetti del calcitriolo sull'incremento della calcemia si sviluppano generalmente nell'arco di 2-3 giorni e la dose usata mediamente varia tra 0.5–1.5 µg/die (o anche molto più alta in casi individuali). L'alfa-calcidiolo, attivato a livello epatico in 1,25(OH)2D, viene utilizzato normalmente a una dose variabile tra 0.5 e 3.0 µg/die e le variazioni che induce sulla calcemia hanno tempistiche simili a quelle del calcitriolo (71).

In caso di ipovitaminosi D ($25\text{OHD} < 75 \text{ nmol/L}, < 30 \text{ ng/mL}$) è indicata la supplementazione con **colecalciferolo** (vitamina D3) (72).

In presenza di **ipercalciuria**, che può associarsi allo sviluppo di calcolosi renale, viene suggerita una dieta povera di sodio e l'eventuale impiego di diuretici tiazidici (idroclorotiazide, clortalidone, amiloride) (73), sfruttando il loro effetto ipocalciurizzante a livello del tubulo distale renale.

In presenza di **iperfosfatemia** si consiglia una dieta a basso contenuto di fosfato (non semplice vista la presenza praticamente ubiquitaria di fosfato negli alimenti), usando con giudizio la terapia attiva con analoghi della vitamina D e considerando l'effetto chelante sul fosfato del calcio citrato assunto durante i pasti.

L'eventuale ipomagnesiemia, che può causare resistenza al PTH (74), deve essere corretta con sali di **magnesio** per os.

Trattamento PTH-sostitutivo

Il **PTH (1-34)** è ufficialmente approvato per la gestione dell'osteoporosi, ma in alcuni Paesi, come l'Italia, viene utilizzato **off-label** per il trattamento dell'ipoPTH cronico, tramite iniezioni sottocute due volte al giorno, in aggiunta alla terapia convenzionale con calcio e vitamina D attiva (75,76).

Il **rhPTH (1-84)**, **ritirato dal mercato** a livello globale nel 2019 dall'azienda produttrice, è efficace nel ridurre i livelli sierici di fosfato e il prodotto calcio-fosforo (77-79). Tuttavia, il suo impatto sull'escrezione urinaria di calcio è eterogeneo. La **funzionalità renale** complessiva rimane stabile durante la terapia prolungata (77,80-83). Per quanto riguarda la **salute ossea**, il rhPTH (1-84) inverte lo stato di basso *turn-over* osseo caratteristico dell'ipoPTH, ripristinando le proprietà scheletriche a livelli quasi normali (84-86). Il significato clinico di questo dato è incerto a causa della mancanza di prove conclusive sulle fratture da fragilità. L'evento avverso più rilevante è l'**ipercalcemia**, riscontrata soprattutto in caso di somministrazione a dosi fisse.

Il **Palopeptideriparatide**, o TransCon PTH (1-34), è un pro-farmaco del PTH (1-34) progettato per la somministrazione sottocutanee una volta al giorno, capace di garantire un rilascio prolungato dell'ormone attivo e mantenerne livelli fisiologici nell'arco delle 24 ore (87). Il farmaco è costituito da PTH (1-34) legato a un vettore inerte (metossi-polietileniglicole) tramite un *linker* TransCon. A pH e temperatura fisiologici, il *linker* si scinde automaticamente, rilasciando il

PTH attivo in modo sostenuto. Successivamente, il *linker* e il vettore vengono eliminati per via renale. Il legame al recettore PTH-R1 assicura un effetto terapeutico sostenuto, che evita i picchi e i cali plasmatici tipici degli agonisti a breve durata d'azione (87). Lo sviluppo clinico è supportato da **due studi chiave**, entrambi multicentrici randomizzati in doppio cieco (88,89). In entrambi, il farmaco ha dimostrato di mantenere la **normocalcemia** e stabilizzare i livelli di fosfato, consentendo ai pazienti la completa indipendenza dalla terapia convenzionale. Inoltre, ha avuto un impatto significativo e clinicamente rilevante sulla **QoL**. Il trattamento con palopegteriparatide è stato associato a miglioramento significativo di eGFR alla 52° settimana (90). Questo risultato, unito al mantenimento e alla normalizzazione dei parametri biochimici sierici e urinari, lo rende il primo analogo del PTH a documentare un miglioramento della funzione renale. Il farmaco ha inoltre mostrato un buon profilo di **tollerabilità** e non sono stati segnalati eventi avversi gravi che abbiano portato all'interruzione del trattamento o a decessi. È risultato sicuro anche per la salute ossea: i marcatori del *turn-over* osseo aumentano nei primi mesi per poi ridursi gradualmente verso i valori normali, mantenendosi stabili e al di sotto del limite superiore della norma per tutta la durata dello studio. Gli *z-score* della BMD si sono avvicinati ai valori normali per età e sesso, mantenendosi superiori a zero in tutte le regioni di interesse durante tutto il periodo dello studio (91). Palopegteriparatide ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio per l'uso come terapia sostitutiva del PTH nel trattamento degli adulti con ipoPTH cronico da EMA, da FDA e da AIFA (anche se non è ancora rimborcabile alla data di pubblicazione di questa LG).

Gestione terapeutica in gravidanza e allattamento

Anche durante la gravidanza e l'allattamento, la **terapia convenzionale** per l'ipoPTH cronico si basa sulla supplementazione con calcio (carbonato o citrato), vitamina D attiva e, se necessario, diuretici tiazidici. È cruciale evitare fluttuazioni importanti della calcemia per ridurre i rischi sia materni che fetali/neonatali legati all'iper/ipocalcemia (54). In base alle schede tecniche AIFA, i preparati commerciali ad alte concentrazioni sono classificati come controindicati in gravidanza, mentre per preparati con concentrazioni più basse è riportata l'indicazione che in casi particolari (tra cui può rientrare l'ipoPTH) le dosi devono essere aumentate rispetto a quelle solitamente indicate. Diversi autori e/o società scientifiche suggeriscono di introdurre la supplementazione con colecalciferolo a tutta la popolazione di donne gravide, per la possibile riduzione di alcune complicanze ostetriche come la pre-eclampsia (92). Nella scheda tecnica AIFA è tuttora raccomandato di non utilizzare il calcifediolo e di utilizzare con cautela il colecalciferolo nei primi 6 mesi di gravidanza "per i possibili effetti teratogeni", e di utilizzare il calcitriolo solo se i benefici superano il rischio potenziale per il feto. Durante l'allattamento al seno, la vitamina D liposolubile passa nel latte materno; utilizzando calcifediolo o calcitriolo (come nell'ipoPTH) è utile il controllo delle condizioni cliniche e della calcemia del neonato (93). Sono riportati soltanto due casi di trattamento in gravidanza con rhPTH (1-34) per infusione continua con pompa, entrambi esitati nella nascita di neonati apparentemente sani (94,95) e altri due casi trattati con PTH 1-84 (96,97). Tuttavia, pur non essendoci dati solidi di sicurezza per il feto/neonato, in via prudenziale EMA e AIFA hanno classificato rhPTH 1-34 come controindicato in gravidanza e allattamento e, invece, Palopegteriparatide come da utilizzare con cautela e solo dopo attenta valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio, monitorando la calcemia nel neonato.

1.5. Follow-up

1.5.1. Follow-up biochimico

Prevede il monitoraggio della calcemia, della fosfatemia, della magnesiemia e della funzionalità renale (creatininemia ed eGFR), oltre alla valutazione dell'escrezione urinaria di calcio su raccolta delle 24 ore (60). L'**obiettivo** principale del monitoraggio è normalizzare la concentrazione di calcio e fosfato nel sangue e nelle urine, prevenendo al contempo ipercalcemia, ipercalciuria e le conseguenti calcificazioni extra-scheletriche, in particolare a livello renale (nefrolitosiasi/nefrocalcinosi) (60).

I principali **obiettivi terapeutici biochimici** sono i seguenti: 1) la calcemia totale o corretta per albumina o la calcemia libera ("ionizzata") deve mantenersi leggermente al di sotto o ai limiti inferiori del *range* di norma definito dal laboratorio; 2) la calciuria deve essere al di sotto di 4 mg/kg/die oppure di 300 mg/24 h nel maschio e 250 mg/24 h nella femmina; 3) la fosfatemia deve mantenersi al di sotto del limite superiore di riferimento, definito dal laboratorio; 5) il prodotto calcio-fosforo deve essere mantenuto al di sotto di 55 mg²/dL² (4.4 mmol²/L²) (98). Durante l'aggiustamento delle dosi di calcio e/o vitamina D attiva, la calcemia dovrebbe essere misurata ogni una o due settimane (96). Raggiunto un regime terapeutico stabile con calcio e vitamina D, la determinazione della calcemia è raccomandata mediamente ogni tre/sei mesi o in base al quadro clinico (98), mentre l'escrezione urinaria di calcio su raccolta delle 24 ore andrebbe controllata annualmente (63) utilizzando come *gold standard* la raccolta delle urine delle 24 ore e riservando la valutazione su urine *spot*, o meglio la valutazione del rapporto calcio/creatinina, a casi selezionati (bambini o persone con scarsa *compliance*). Lo **stato vitaminico D** viene monitorato misurando la concentrazione sierica della 25-OHD (60). La sua determinazione presenta diverse criticità analitiche. Dato che la variabilità inter-metodo riguarda non solo il PTH e la 25-OHD, ma anche altri parametri biochimici importanti per la gestione del paziente, è preferibile utilizzare sempre gli stessi metodi analitici e fare riferimento allo stesso laboratorio durante la diagnosi e il *follow-up* dell'ipoPTH.

1.5.2. Monitoraggio delle complicanze

Il monitoraggio delle complicanze **renali**, quali nefrocalcinosi o nefrolitosiasi, può essere effettuato annualmente mediante

ecografia o TC dei reni senza MdC, salvo diverse indicazioni specialistiche.

Nei soggetti con disturbi **visivi** va indicata la valutazione oculistica (18) alla diagnosi e ogni due anni. È inoltre importante monitorare a intervalli regolari (ad esempio, annualmente) lo sviluppo di segni o sintomi di altre comorbilità ed effettuare eventuali approfondimenti diagnostici specifici.

Per quanto riguarda l'**osso**, le LG internazionali non danno indicazione al monitoraggio di *routine* della BMD mediante scansione DXA (98).

Bibliografia

1. Khan S, et al. Hypoparathyroidism: diagnosis, management and emerging therapies. Nat Rev Endocrinol 2025, 21: 360-374.
2. Edafe O, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Br J Surg 2014, 101: 307–320.
3. Koimtzis GD, et al. What are the real rates of temporary hypoparathyroidism following thyroidectomy? It is a matter of definition: a systematic review. Endocrine 2021, 73: 1–7.
4. Cusano NE, et al. Signs and symptoms of hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2018, 47: 759-770.
5. Underbjerg L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. J Bone Miner Res 2014, 29: 2504-2510.
6. Hadker N, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. Endocr Pract 2014, 20: 671-679.
7. Modi S, et al. Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control. Eur J Endocrinol 2014, 170: 777–783.
8. Newman DB, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail Rev 2014, 19: 199–205.
9. Björnsdóttir S, et al. Epidemiology and financial burden of adult chronic hypoparathyroidism. J Bone Miner Res 2022, 37: 2602-2614.
10. Gosmanova EO, et al. Risk of chronic kidney disease and estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. Adv Ther 2021, 38: 1876-1888.
11. Swartling O, et al. Kidney complications and hospitalization in patients with chronic hypoparathyroidism: a cohort study in Sweden. J Clin Endocrinol Metab 2022, 107: e4098–e4105.
12. Diez JJ, et al. Incident comorbidities in patients with chronic hypoparathyroidism after thyroidectomy: a multicenter nationwide study. Front Endocrinol 2024, 15: 1348971.
13. Mitchell DM, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97: 4507-4514.
14. Underbjerg L, et al. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. J Bone Min Res 2018, 33: 822-831.
15. Khan AA, et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. Endocrine 2021, 72: 553-561.
16. Gosmanova EO, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review. Renal disease in chronic hypoparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord 2021, 22: 297-316.
17. Ridder LO, et al. Determinants of hypercalciuria and renal calcifications in chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. Clin Endocrinol 2021, 95: 286-294.
18. Khan AA, et al. Evaluation and management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines from the second international workshop. J Bone Miner Res 2022, 37: 2568– 2585.
19. Mazoni L, et al. Renal complications and quality of life in postsurgical hypoparathyroidism: a case-control study. J Endocrinol Invest 2022, 45: 573-582.
20. Gronemeyer K, et al. Renal complications in chronic hypoparathyroidism – a systematic cross-sectional assessment. Front Endocrinol 2023, 14: 1244647.
21. Cherchir F, et al. Long-term complications of permanent hypoparathyroidism in adults: prevalence and associated factors. Endocrine 2024, 84: 1164-1171.
22. Diez JJ, et al. Impaired renal function in patients with permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy: analysis of a nationwide cohort in Spain. Endocrine 2025, 88: 826-835.
23. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2018, 47: 825–837.
24. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 1722–1736.
25. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. Arch Endocrinol Metab 2022, 66: 642–650.
26. Fujiyama K, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1995, 80: 2135–2138.
27. Mendonça ML, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. BMC Endocr Disord 2013, 13: 1.
28. Sakane EN, et al. Predictors of poor bone microarchitecture assessed by trabecular bone score in postsurgical hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2019, 104: 5795–5803.
29. Saha S, et al. Vertebral fractures, trabecular bone score and their determinants in chronic hypoparathyroidism. J Endocrinol Invest 2022, 45: 1777-1786.
30. AbuAlrob H, et al. Skeletal effects among pre and postmenopausal women with hypoparathyroidism (HypoPT); data from the Canadian National Hypoparathyroidism Registry (CNHR). J Endocr Soc 2024, 8 suppl 1: bvae163.505.
31. Pal R, et al. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2021, 32: 2145-2153.
32. Crans GG, et al. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. Bone 2005, 37: 175-179.
33. Björnsdóttir S, et al. Increased risk of vertebral fractures and reduced risk of femur fractures in patients with chronic hypoparathyroidism: a nationwide cohort study in Sweden. J Bone Miner Res 2025, 40: 860-867.
34. Gosmanova EO, et al. Risk of cardiovascular conditions in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. Adv Ther 2021, 38: 4246-4257.
35. Bollerslev J, et al. Cardiovascular consequences of parathyroid disorders in adults. Ann Endocrinol (Paris) 2021, 82: 151-157.
36. Yao L, et al. Complications, symptoms, presurgical predictors in patients with chronic hypoparathyroidism: a systematic review. J Bone Miner Res 2022, 37: 2642-2653.
37. Coles T, et al. Psychometric evaluation of the hypoparathyroidism symptom diary. Patient Relat Outcome Meas 2019, 10: 25-36.



38. Sikjaer T, et al. Concurrent hypoparathyroidism is associated with impaired physical function and quality of life in hypothyroidism. *J Bone Miner Res* 2016, 31: 1440-1448.
39. Underbjerg L, et al. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2018, 88: 838-847.
40. Büttner M, et al. Quality of life in patients with hypoparathyroidism after treatment for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2020, 105: e4652-e4660.
41. Hepsen S, et al. The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism. *Arch Osteoporos* 2020, 15: 75.
42. Kontogeorgos G, et al. Low health-related quality of life in hypoparathyroidism and need for PTH analog. *Endocr Connect* 2022, 11: e210379.
43. Brod M, et al. Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact). *Qual Life Res* 2021, 30: 277-291.
44. Wilde D, et al. Quantification of symptom load by a disease-specific questionnaire HPQ 28 and analysis of associated biochemical parameters in patients with postsurgical hypoparathyroidism. *JBMR Plus* 2020, 4: e10368.
45. Trummer C, et al. Normative values for the hypoparathyroidism patient questionnaire (HPQ28) in the German general population. *J Patient Rep Outcomes* 2025, 9: 38.
46. Büttner M, et al. What are predictors of impaired quality of life in patients with hypoparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022, 97: 268-275.
47. Saha S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab* 2017, 35: 405- 411.
48. Puliani G, et al. Impaired immune function in patients with chronic postsurgical hypoparathyroidism: results of the EMPATHY study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: e2215-e2227.
49. Gallacher SJ, et al. Changes in calcitrophic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994, 131: 369-374.
50. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 2016, 96: 449-547.
51. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 2947-2956.
52. Shomali ME, et al. Hypercalcemia in a woman with hypoparathyroidism associated with increased parathyroid hormone-related protein during lactation. *Endocr Pract* 1999, 5: 198-200.
53. Khan AA, et al. Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol* 2019, 180 R37-44.
54. Ali DS, et al. Hypoparathyroidism in pregnancy and lactation: current approach to diagnosis and management. *J Clin Med* 2021, 10: 1378.
55. Aceto T, et al. Intrauterine hyperparathyroidism: a complication of untreated maternal hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1966, 26: 487-492.
56. Alikasifoglu A, et al. Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005, 44: 267-269.
57. Koontz SL, et al. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190: 1773-1776.
58. Fraser WD. Bone and mineral metabolism. In: Rifai N, Horwath AR, Wittwer CT, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 8th ed. Elsevier 2019: 744-752.
59. Smit MA, et al. Clinical guidelines and PTH measurement: does assay generation matter? *Endocr Rev* 2019, 40: 1468-1480.
60. Brandi ML, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 2273-2283.
61. Rodríguez-Ortiz ME, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29: 282-289.
62. Cusano NE, et al. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29: 47-55.
63. Rubin MR, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 2018-2024.
64. Bilezikian JP, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011, 26: 2317-2337.
65. Pasieka JL, et al. Etiology and pathophysiology of hypoparathyroidism: a narrative review. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 2586-2601.
66. Cooper MS, et al. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008, 336: 1298-1302.
67. Sheikh MS, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987, 317: 532-536.
68. Schiller LR, et al. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989, 320: 1110-1113.
69. Harvey JA, et al. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988, 3: 253-258.
70. Cayo AK, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery* 2012, 152: 1059-1067.
71. Stamp TCB. Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr Med Res Opin* 1981, 7: 316-336.
72. Khan AA, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of hypoparathyroidism. *Metabolism* 2025, 171: 156335.
73. Bilezikian JP, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 2313-24.
74. Khan AA, et al. Magnesium homeostasis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2018: pp 173-178.
75. Winer KK, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3389-3395.
76. Winer KK, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3480-3486.
77. Mannstadt M, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013, 1: 275-283.

78. Puliani G, et al. Safety and efficacy of PTH 1-34 and 1-84 therapy in chronic hypoparathyroidism: a meta-analysis of prospective trials. *J Bone Miner Res* 2022, 37: 1233-1250.
79. Clarke BL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. *Clin Ther* 2014, 36: 722–736.
80. Mannstadt M, et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 5136–5147.
81. Clarke BL, et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine* 2017, 55: 273–282.
82. Tay Y-KD, et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 5601–5610.
83. Sikjaer T, et al. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res* 2013, 28: 2232–2243.
84. Sikjaer T, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2011, 26: 2358–2370.
85. Tay Y-KD, et al. Bone quality in hypoparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2021, 46: 325–334.
86. Cusano NE, et al. Changes in skeletal microstructure through four continuous years of rhPTH(1-84) therapy in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2020, 35: 1274–1281.
87. Karpf DB, et al. A randomized double-blind placebo-controlled first-in-human phase 1 trial of TransCon PTH in healthy adults. *J Bone Miner Res* 2020, 35: 1430–1440.
88. Khan AA, et al. PaTH Forward: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of TransCon PTH in adult hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022, 107: e372- e385.
89. Khan AA, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Bone Miner Res* 2023, 38: 14–25.
90. Rejnmark L, et al. Palopeptideriparatide treatment improves renal function in adults with chronic hypoparathyroidism: 1-year results from the phase 3 PaTHway trial. *Adv Ther* 2024, 41: 2500–2518.
91. Clarke BL, et al. Efficacy and safety of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2025, 110: 951-960.
92. Demai MB, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 109: 1907-1947.
93. Khan AA, et al. Management of hypoparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 2022, 37: 2663–2677.
94. Shulman D. Subcutaneous infusion of rhPTH 1-34 during pregnancy and nursing in a woman with autosomal dominant hypoparathyroidism. *J Endocr Soc* 2022, 6: 1–5.
95. Yamada S, et al. Second child after pregnancy and lactation-related osteoporosis (PLO) treated with teriparatide: a case report. *Cureus* 2024, 16: e64900.
96. Liao EP, et al. Use of rhPTH(1-84) for hypoparathyroidism during early pregnancy and lactation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2023, 2023: 22-0401.
97. Appelman-Dijkstra NM, et al. Approach to the patient: management of parathyroid diseases across pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2023, 108: 1505–1513.
98. Bollerslev J, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015, 173: G1–G20.

2. SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti (> 18 anni) con ipoparatiroidismo (ipoPTH) post-chirurgico, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l’ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento dell’ipoPTH post-chirurgico, in base all’evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per l’ipoPTH post-chirurgico nell’adulto.

Non verranno qui considerati i casi che riguardano i minori di 18 anni, le forme familiari, genetiche e autoimmuni e quelle con insufficienza renale avanzata.

Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l’omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target: la popolazione di pazienti adulti con ipoPTH post-chirurgico è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate tramite una ricerca bibliografica specifica e mediante la partecipazione di un paziente al gruppo di elaborazione della LG.

Destinatari della linea guida: la presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con ipoPTH post-chirurgico, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello e medici di medicina generale (MMG). La LG è inoltre un riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per raggiungere una corretta informazione sullo stato dell’arte nella gestione dell’ipoPTH post-chirurgico.

Setting e contesto assistenziale: gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ambulatoriale e ospedaliero.

3. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione e implementazione della LG trae vantaggio dall’ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS, dell’AME e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un’azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia dell’ipoparatiroidismo.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che i principali **fattori facilitanti** possano essere:

- l’interesse generato dalla prospettiva di una migliore comprensione della malattia;
- la sensibilizzazione del personale medico e infermieristico sul gravoso impatto che tale condizione patologica può determinare sulla vita dei pazienti, sull’importanza di una gestione standardizzata dell’ipoPTH, ma al contempo lo stimolo a identificare fattori predittivi di risposta alle varie opzioni terapeutiche, al fine di fornire una migliore terapia individualizzata;
- un adeguato supporto istituzionale, con inserimento della LG nei PDTA ospedalieri e territoriali.

Possibili **ostacoli** potranno essere la scarsa conoscenza della patologia, unita alla mancanza di risorse, all’inadeguato coordinamento tra livelli di cura e soprattutto a eventuali difficoltà organizzative e burocratiche.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l’aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifici **indicatori clinici** saranno:

- riduzione degli accessi in PS e ricoveri per crisi ipocalcemia;
- aumento della percentuale di pazienti con calcemia sierico nel *range* basso-normale senza sintomi né ipercalciuria;
- aumento della percentuale di pazienti con fosfatemia nel *range* normale;
- aumento della percentuale di pazienti con variazione di eGFR < 10 % rispetto all’anno precedente e senza nuove calcificazioni renali all’*imaging*;
- aumento della percentuale di pazienti che riportano sintomi controllati o QoL stabile/migliorata;
- aumento della percentuale di pazienti che dichiarano assunzione regolare dei supplementi prescritti.

Indicatori di processo

- la percentuale di consumo/vendita di calcio citrato rispetto al carbonato;
- utilizzo di questionari validati per valutare il miglioramento dei livelli di stipsi;
- aumento della percentuale di pazienti che effettuano una sola visita endocrinologica/anno;
- aumento della percentuale di pazienti nei quali vengono misurati Ca, P, creatinina/eGFR almeno ogni 6-12 mesi;
- aumento della percentuale di pazienti con dosaggio di 25-OH-vitamina D e magnesio almeno una volta/anno;
- aumento della percentuale di pazienti sottoposti a calciuria 24 h o ecografia renale ogni 12-24 mesi;
- aumento della percentuale di pazienti che hanno ricevuto *counselling* documentato su dieta, idratazione, sintomi di allarme e aderenza terapeutica;
- aumento della percentuale di pazienti con complicanze renali o oculari valutati da nefrologo/oculista.

4. INDIPENDENZA EDITORIALE

Finanziamenti: la LG non ha ricevuto alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento al gruppo metodologico per la revisione sistematica, la metanalisi e la produzione delle tabelle EtD è stato condiviso fra le società produttrici (AME, SIE, SIOT, SIOMMMS, SIUEC). La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

Conflitti di interesse: tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell’obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG hanno compilato e firmato il relativo modulo, dichiarando di non avere potenziali conflitti di interesse.

Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un gruppo di esperti di farmaco-economia, sia con una revisione sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione terapeutica, sia attraverso una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse

discipline e regioni italiane. L'analisi condotta ha permesso di stimare in maniera sistematica il carico economico associato alla gestione dell'ipoPTH post-chirurgico, sia nella popolazione adulta generale (PICO 1), sia nelle donne in gravidanza e durante il primo mese della vita neonatale (PICO 2).

Costo complessivo annuo nei pazienti con ipoPTH post-chirurgico							
Inquadramento iniziale e procedure per la valutazione delle comorbilità/complicanze	€ 327.43						
Trattamenti farmacologici	Calcitriolo/ Alfa-calcidiolo + Calcio carbonato/ Calcio citrato	Magnesio	Teriparatide	Palopegteriparatide	rhPTH 1-84	Colecalciferolo	Calcifediolo
	€ 240.55	€ 46.34	€ 5141.83	€ 76 212.50	€ 117 787.50	€ 66.20	€ 13.66
<i>Follow-up</i>	Uomo e donna in età fertile	€ 223.85					
	Donna in menopausa	€ 206.29					
Totale costi diretti	Uomo e donna in età fertile	€ 791.82	€ 597.62	€ 5693.11	€ 76 763.78	€ 118 338.77	€ 617.47
	Donna in menopausa	€ 774.26	€ 580.06	€ 5675.55	€ 76 746.22	€ 118 321.22	€ 599.92
Paziente senza complicanze							
Costi indiretti	€ 4975.86						
Costi diretti + indiretti	Uomo e donna in età fertile	€ 5767.68	€ 5573.48	€ 10 668.97	€ 81 739.64	€ 123 314.64	€ 5593.34
	Donna in menopausa	€ 5750.13	€ 5555.92	€ 10 651.41	€ 81 722.08	€ 123 297.08	€ 5575.76
Paziente con complicanze							
Costi indiretti	€ 8875.11						
Costi diretti + indiretti	Uomo e donna in età fertile	€ 9666.93	€ 9472.73	€ 14 568.22	€ 85 638.89	€ 127 213.89	€ 9492.58
	Donna in menopausa	€ 9649.38	€ 9455.17	€ 14 550.66	€ 85 621.33	€ 127 196.33	€ 9475.03

I risultati mettono in evidenza come, nonostante la relativa rarità della condizione, i costi sostenuti dal SSN e dalla collettività siano rilevanti e caratterizzati da una forte eterogeneità, in funzione dello stato clinico del paziente e delle opzioni terapeutiche adottate. Un primo aspetto riguarda il trattamento farmacologico. Le terapie convenzionali, basate su calcitriolo e calcio carbonato, eventualmente rimpiazzati da alfa-calcidiolo e calcio citrato o supplementati da magnesio, colecalciferolo e calcifediolo, presentano un costo annuo medio contenuto, con un costo pesato di circa € 240. In netta contrapposizione, le terapie innovative a base di analoghi del PTH mostrano costi annuali molto più elevati: oltre € 5000 per il teriparatide (rhPTH 1-34), oltre € 76 000 per il palopegteriparatide e oltre € 117 000 per il rhPTH (1-84). Questo importante incremento della spesa, già osservato in altri contesti di terapia sostitutiva, richiede una valutazione attenta del rapporto costo-efficacia, soprattutto in relazione ai potenziali benefici clinici in termini di riduzione delle complicanze, miglioramento della QoL e minore utilizzo di risorse ospedaliere.

Il costo del *follow-up* varia in maniera significativa: più elevato nelle donne in gravidanza (quasi € 1400, comprensivi del monitoraggio neonatale nel primo trimestre di vita), rispetto agli uomini e alle donne in età fertile (€ 220/anno) e alle donne in menopausa (€ 205/anno). Questo riflette l'intensità del monitoraggio necessario in gravidanza, che richiede maggiore frequenza di visite ginecologiche ed endocrinologiche e un numero superiore di esami biochimici. Combinando costi diretti e indiretti (entrambi calcolati a partire da una *survey*), il costo complessivo annuo per paziente senza complicanze varia da circa € 5700 con terapia convenzionale, fino a oltre € 123 000 con rhPTH (1-84). Nei pazienti con complicanze il costo complessivo cresce ulteriormente, raggiungendo quasi € 85 000-127 000 con le terapie sostitutive.

Costo complessivo durante la gravidanza e nel primo trimestre post-parto		
Voce di costo	Costo	
<i>Follow-up</i> della donna in gravidanza	€ 1038.71	
<i>Follow-up</i> del neonato durante il 1° trimestre	€ 353.55	
Costi indiretti	€ 1643.78	
Totale	€ 3036.04	
Costo totale <i>follow-up</i> + terapia farmacologica		
Calcio carbonato + Calcitriolo (utilizzo 100%)	Calcio carbonato	€ 94.52
	Calcitriolo	€ 141.26
Alfa-calcidiolo (come sostituzione del calcitriolo, nel 100% dei casi)	Calcio carbonato	€ 94.52
	Alfa-calcidiolo	€ 202.92
Calcio citrato (come sostituzione del carbonato, nel 100% dei casi)	Calcio citrato	€ 89.21
	Calcitriolo	€ 141.26
+ Magnesio (utilizzo 100%)		+ € 46.34
+ Colecalciferolo (utilizzo 80%)		+ € 52.96
+ Calcifediolo (utilizzo 20%)		+ € 2.73

Per le donne in gravidanza, il costo pieno stimato è di quasi € 3500, comprensivo dei costi indiretti. Questi dati sottolineano come l'ipoPTH post-chirurgico non sia soltanto una patologia a elevato impatto clinico, ma anche una condizione in grado di generare costi rilevanti per il SSN e per la società.

L'analisi condotta presenta alcune limitazioni, che è necessario considerare nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, la carenza di dati di letteratura rappresenta un elemento critico. La revisione sistematica ha identificato un solo studio con dati specifici sul carico economico dell'ipoPTH cronico. Ciò limita fortemente la possibilità di confronto con altre esperienze internazionali e riduce la solidità delle stime ottenute. Inoltre, la mancanza di serie storiche o di studi longitudinali rende difficile valutare l'evoluzione dei costi nel tempo o il potenziale impatto di nuove strategie terapeutiche. In secondo luogo, la nostra analisi non ha potuto includere valutazioni di costo-efficacia. L'assenza di evidenze robuste sugli esiti clinici a lungo termine dei pazienti trattati con terapie sostitutive innovative (analoghi del PTH) impedisce, infatti, di stimare il reale bilancio tra costi aggiuntivi e benefici in termini di salute, QoL e riduzione delle complicanze. Di conseguenza, la valutazione di queste terapie rimane parziale, basata prevalentemente sull'analisi dei costi diretti e indiretti stimati, senza un confronto sistematico con i potenziali benefici clinici. Questo aspetto è particolarmente rilevante, poiché l'elevato costo delle terapie sostitutive rende imprescindibile una dimostrazione di costo-efficacia prima di poterne raccomandare l'adozione diffusa all'interno del SSN. Infine, una parte dell'analisi economica si è basata su una survey di esperti clinici, che ha permesso di stimare i driver di costo in assenza di dati osservazionali consolidati. Sebbene questa metodologia sia utile per generare evidenze in contesti di scarsità di dati, presenta limiti intrinseci: la qualità metodologica è variabile, il numero di partecipanti è contenuto e la rappresentatività del campione può essere ridotta. Ne consegue un possibile rischio di sovra-stima o sotto-stima di alcune componenti, che limita la robustezza complessiva dei risultati.

In sintesi, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela. Pur fornendo una prima stima del carico economico dell'ipoPTH post-chirurgico, l'analisi necessita di essere confermata da studi prospettici di più ampia scala e da valutazioni di costo-efficacia, in grado di integrare evidenze cliniche ed economiche per supportare decisioni informate di politica sanitaria e pratica clinica.

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Premessa

È essenziale che il paziente con ipoparatiroidismo venga trattato farmacologicamente con sali di calcio e vitamina D attiva, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo:

- la risoluzione dei sintomi e segni di malattia;
- la prevenzione delle complicanze;
- la normalizzazione dei parametri relativi al metabolismo calcio-fosforico;
- il miglioramento della qualità della vita.

Nell’ambito dello sviluppo della LG per la terapia dell’ipoPTH post-chirurgico, il *Panel* ha formulato quattro raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: “quali trattamenti sono efficaci e sicuri per l’ipoparatiroidismo post-chirurgico nel soggetto adulto?”.

Per ciascuno dei diversi trattamenti alternativi (confronto) identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni, che devono comunque essere condivise con il paziente, come tutte le scelte cliniche, tenendo conto della sua volontà dopo adeguata informazione.

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> ritiene che non esistano prove sufficienti per suggerire l’utilizzo di teriparatide (rhPTH 1-34) in aggiunta al trattamento convenzionale con calcio e calcitriolo, ma suggerisce di prenderne in considerazione l’uso (comunque off-label) in caso di inadeguata risposta al trattamento convenzionale e grave decadimento delle condizioni psico-fisiche generali (alterata qualità della vita).	Condizionata né per l’intervento (calcio e calcitriolo) né per il confronto (aggiunta di teriparatide, rhPTH 1-34)

Qualità delle prove	Raccomandazione 2	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico in presenza di stipsi, il <i>panel</i> suggerisce l’utilizzo di calcitriolo e calcio citrato rispetto a calcitriolo e calcio carbonato.	Condizionata a favore del confronto (calcio citrato e calcitriolo)

Qualità delle prove	Raccomandazione 3	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico, il <i>panel</i> suggerisce l’utilizzo di rhPTH (1-84) in aggiunta alla terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato.	Condizionata a favore del confronto (rhPTH 1-84 + calcio carbonato e calcitriolo)

Qualità delle prove	Raccomandazione 4	Forza della raccomandazione
Bassa	<p>Nel soggetto adulto affetto da ipoparatiroidismo post-chirurgico il <i>panel</i> suggerisce l’utilizzo di Palopegteriparatide in caso di inadeguatezza della terapia convenzionale con calcitriolo e calcio carbonato. Per inadeguatezza si intendono le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • compenso biochimico inadeguato (ipocalcemia e/o iperfosfatemia e/o ipercalciuria) con la dose massima tollerata di calcio e calcitriolo; • difficoltà o possibili effetti collaterali mal tollerati con l’assunzione di dosi elevate o di numerose somministrazioni giornaliere, qualora risultino necessarie per il controllo della malattia, in considerazione di fattori quali età e comorbilità; • persistenza di sintomi riferibili a ipocalcemia nonostante alti dosaggi di terapia sostitutiva e/o scarsa qualità della vita (misurata con questionari validati). <p>I dati della letteratura per quanto limitati, indicano che potrebbero giovarsi di questo trattamento anche i pazienti fragili dal punto di vista renale (eGFR 30-60 L/min) con nefrocalcinosi o nefrolitiasi di nuova insorgenza o progressiva riduzione del filtrato glomerulare.</p>	Condizionata a favore del confronto (Palopeg-teriparatide)

In assenza di letteratura di sufficiente livello, per il PICO 2 relativo alle pazienti con ipoparatiroidismo post-chirurgico in gravidanza non è stato possibile esprimere raccomandazioni formali.

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel* e sono complementari alle raccomandazioni. Tali indicazioni non sono state sottoposte a valutazione formale della certezza dell’evidenza e non derivano da una revisione sistematica, ma sono, tuttavia, basate su un’ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale per il paziente con ipoPTH post-chirurgico.

Diagnosi

1. La diagnosi di ipoPTH post-chirurgico cronico si pone dopo almeno 12 mesi dall’intervento di chirurgia sul collo, sulla base di bassi livelli di calcemia (totale corretta per albumina o ionizzata) con livelli bassi o inappropriatamente normali di PTH.
2. Non è indicato eseguire test genetici per l’ipoPTH nei pazienti affetti da ipoPTH post-chirurgico.
3. È opportuno eseguire alla diagnosi una valutazione:
 - del grado di funzionalità renale e della presenza di nefrolitiasi/nefrocalcinosi mediante ecografia;
 - della salute scheletrica mediante DXA (ed eventuale morfometria vertebrale);
 - oculistica.

Terapia

4. Obiettivo clinico della terapia dell’ipoPTH è far sì che il paziente non abbia sintomi da ipocalcemia e abbia una buona qualità di vita.
5. Obiettivo biochimico principale della terapia dell’ipoPTH è il mantenimento di livelli di calcemia (corretta per albumina o ionizzata in casi particolari) appena al di sopra del limite inferiore dell’intervallo di riferimento per il laboratorio.
6. Altri obiettivi biochimici sono il mantenimento di livelli di fosfatemia all’interno dell’intervallo di riferimento per il laboratorio e del prodotto calcemia x fosfatemia al di sotto di $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ (se i valori sono espressi entrambi in mg/dL) e di $4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ (se i valori sono espressi entrambi in mmol/L).
7. È opportuno valutare la necessità di supplementare magnesio e vitamina D.
8. Deve essere garantito un normale introito alimentare di calcio.
9. La terapia convenzionale prevede l’uso di sali di calcio e vitamina D attiva a dosaggi individualizzati.
10. Il sale di calcio da utilizzare in prima battuta è il carbonato, alla dose di partenza di 1-2 g/die in somministrazione refratte (per tener conto del fatto che non vengono assorbiti più di 500 mg per volta) ai pasti (per migliorarne l’assorbimento e sfruttarne l’azione chelante sul fosfato).
11. Se si vuole sostituire il carbonato di calcio con il citrato di calcio (per motivi di tollerabilità, ipocloridria o concomitante utilizzo di inibitori di pompa protonica, o presenza di nefrolitiasi ossalica), questo viene assorbito anche lontano dai pasti, ma la somministrazione ai pasti ne consente l’azione chelante sul fosfato. Bisogna tener conto del fatto che il calcio citrato non è rimborsabile dal SSN e che la dose deve essere circa il doppio di quella di calcio carbonato.
12. La vitamina D attiva da utilizzare in prima battuta è il calcitriolo, alla dose di partenza di $0.25 \mu\text{g} \times 2/\text{die}$.
13. Se si vuole utilizzare l’alfa-calcidiolo al posto del calcitriolo (per esempio perché ne è disponibile una formulazione in gocce), la dose deve essere doppia di quella del calcitriolo.
14. È opportuno avvisare i pazienti che l’iperventilazione durante l’attività sportiva o momenti di stress può portare ad alcalosi respiratoria con “consumo di calcio” per riduzione della quantità di calcio ionizzato disponibile, con possibile insorgenza di sintomatologia da ipocalcemia.
15. La complessità della gestione clinica (riduzione del dosaggio dei sali di calcio e della vitamina D attiva fino alla possibile sospensione totale) e burocratica delle terapie sostitutive del PTH (palopeptideriparatide non attualmente rimborsabile dal SSN) ne rende opportuno l’utilizzo, almeno per ora, solo in centri di alta specializzazione, che peraltro sono gli unici a poterli prescrivere.
16. L’impostazione di una terapia sostitutiva per l’ipoPTH dovrebbe prevedere la rivalutazione periodica dell’indicazione e della scelta del farmaco.

Follow-up

17. È buona pratica clinica che i controlli vengano eseguiti sempre, laddove possibile, nello stesso laboratorio per garantire la comparabilità dei risultati durante il follow-up.
18. I livelli di calcemia devono essere monitorati ogni 3-6 mesi (gli intervalli possono essere accorciati o allungati a seconda della stabilità del quadro clinico e della presenza/assenza di sintomatologia).

19. L'escrezione urinaria di calcio è un parametro da monitorare almeno annualmente. Deve essere mantenuta normale (< 4 mg/kg peso corporeo) attraverso un attento bilanciamento dei supplementi di calcio e calcitriolo e l'eventuale aggiunta di tiazidici.
20. È opportuno il monitoraggio:
 - dell'eGFR ogni 6-12 mesi;
 - dell'ecografia renale in relazione alle esigenze cliniche del paziente od ogni 5 anni dalla diagnosi;
 - della densitometria ossea (ed eventualmente della morfometria vertebrale tramite DXA o radiografia) in relazione alle necessità cliniche (e sicuramente dopo la menopausa);
 - oculistico in relazione alle necessità cliniche;
 - neurologico e neuro-psicologico in relazione alle necessità cliniche.
21. Il dosaggio del PTH non ha alcun ruolo nel *follow-up* routinario dell'ipoPTH cronico post-chirurgico, anche se è ragionevole richiederlo nei casi estremamente rari in cui si sospetti una ripresa tardiva della funzione paratiroidea nel paziente ben compensato con una minima dose di calcitriolo.

La donna in età fertile, gravidanza, parto e allattamento

22. La consulenza nelle donne in età fertile deve sempre comprendere informazioni su un'eventuale futura gravidanza.
23. Se la gravidanza è programmata, è indicata una consulenza pre-concezionale, preferibilmente congiunta con un ginecologo con esperienza di gravidanze ad alto rischio, definendo le modalità per un rapido accesso, dopo il test di gravidanza positivo, all'*equipe* che seguirà il decorso della gravidanza.
24. Durante la gravidanza deve essere continuata la terapia con calcio e vitamina D attiva, in quanto è sicura e consente di evitare rischi materno-fetali.
25. Durante la gravidanza e l'allattamento è opportuno un approccio individualizzato, con uno stretto monitoraggio dei parametri biochimici relativi al metabolismo calcio-fosforico e dei parametri relativi al benessere materno-fetale.
26. Durante la gravidanza, devono essere eseguite frequenti determinazioni della calcemia (almeno ogni 3-4 settimane) con valutazione del risultato da parte dell'*equipe* che segue la gravidanza. Nel caso frequente di modificazioni della terapia, la calcemia dovrebbe essere rivalutata a distanza di una settimana.
27. Particolare attenzione deve essere posta all'aderenza al trattamento durante la gravidanza e l'allattamento, spendendo tutto il tempo necessario per affrontare la paura di effetti negativi sul feto e rinforzare la consapevolezza degli effetti positivi non solo sulla madre, ma anche sul feto.
28. Se la tolleranza gastro-intestinale al calcio carbonato si dovesse ulteriormente ridurre in gravidanza, deve essere preso in considerazione il passaggio al calcio citrato.
29. Nel caso ci siano indicazioni al trattamento con solfato di magnesio ad alte dosi (per la riduzione del rischio di crisi eclamptica in gravidanze complicate da pre-eclampsia o per la riduzione del rischio di paralisi cerebrale del neonato nelle gravidanze complicate da imminente parto pre-termine precoce), il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato con estrema attenzione, tenendo conto che l'obiettivo del trattamento è raggiungere una magnesiemia di 4-8 mg/dL (da 2 a 4 volte superiore ai valori normali).
30. Prima del parto, è indicata una valutazione congiunta con il ginecologo, l'anestesista, l'endocrinologo e il neonatologo, per programmare i controlli materni e neonatali durante il travaglio, il parto, il *post-partum* e i primi giorni di vita del neonato, e per essere preparati a rispondere con tutte le competenze necessarie alle eventuali emergenze/urgenze anche di tipo endocrinologico.
31. Il parto dovrebbe essere espletato in un punto nascita di terzo livello.
32. Dopo il parto i controlli materni dovrebbero essere proseguiti settimanalmente fino alla stabilizzazione, poi:
 - se la donna non allatta, continuati come nella donna non gravida;
 - se la donna allatta, e quindi il PTHrP continua ad essere prodotto dalla mammella, ogni 3 settimane (come durante la gravidanza); durante lo svezzamento riprendere i controlli settimanali fino a quando il bimbo non si attacca più al seno e la calcemia si stabilizza; successivamente come nella donna non gravida.
33. Nel neonato, la calcemia deve essere determinata al parto e frequentemente nei giorni successivi.
34. Se il neonato è allattato al seno, la calcemia deve essere determinata frequentemente per tutto il periodo dell'allattamento e deve essere presa in considerazione una modifica della supplementazione profilattica di *routine* di vitamina D.