

IL TRATTAMENTO NON CHIRURGICO DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

1. STORIA NATURALE E OSSERVAZIONE

L'intervento chirurgico di **paratiroidectomia (PTx)** è l'**unico approccio terapeutico risolutivo** per i pazienti con Iperparatiroidismo Primario (IPP) e, pertanto, dovrebbe essere **sempre preso in considerazione**. In particolare dovrebbe essere raccomandato nei pazienti con sintomi o complicanze da ipercalcemia (nefrolitiasi, nefrocalcinosi, fratture o significativo coinvolgimento osseo) e nei pazienti asintomatici che presentino i criteri per la PTx stabiliti dalle ultime linee guida (1).

Recentemente è stata evidenziata una non ottimale aderenza alle linee guida anche in Italia, dovuta in parte alla decisione medica (alto rischio chirurgico o anestesiológico, *imaging* negativo) e in parte al rifiuto del paziente, soprattutto in caso di malattia lieve (2).

Qual è la **storia naturale** dei pazienti con IPP non sottoposti a PTx? Studi con lungo *follow-up* hanno dimostrato che la malattia rimane stabile dal punto di vista biochimico per circa 10-11 anni, per poi presentare un modico incremento della calcemia; anche la densità minerale ossea (BMD) si mantiene stabile per circa 8 anni, per poi ridursi soprattutto a livello radiale (3). Il **monitoraggio** dei pazienti con **IPP lieve e asintomatico** è pertanto ragionevole e dovrebbe **comprendere**:

- ogni anno valutazione biochimica della funzione renale, del metabolismo fosfo-calcico (con dosaggio della calciuria delle 24 h) e del profilo urinario di rischio litogeno;
- ogni 1-2 anni: DXA e morfometria vertebrale.

Ogni evidente cambiamento del quadro clinico dovrebbe far propendere per la PTx.

Altre utili indicazioni per i pazienti non sottoposti a PTx sono:

1. adeguata **idratazione**, per evitare il peggioramento dell'ipercalcemia;
2. adeguato **introito calcico**, per non esacerbare un iperparatiroidismo secondario a ridotto apporto calcico;
3. supplementazione con **vitamina D**: bassi livelli di 25OHD, di comune riscontro nei pazienti con IPP, si associano a un fenotipo più grave di malattia. Studi osservazionali hanno evidenziato un beneficio della supplementazione di vitamina D, in termini di riduzione del PTH e della fosfatasi alcalina ossea, senza significativi effetti su calcemia o BMD. Le più recenti linee di consenso internazionali e italiane suggeriscono che i pazienti con IPP dovrebbero ricevere 800-1000 UI/die di colecalciferolo (o l'equivalente in dose mensile/settimanale), per raggiungere livelli di 25OHD di almeno 20 ng/mL (per alcuni preferibile di almeno 30 ng/mL), come nei pazienti senza IPP (4,5).

2. TERAPIA FARMACOLOGICA

Il farmaco ideale per trattare l'IPP dovrebbe normalizzare gli indici biochimici di malattia, ridurre l'incidenza delle complicanze renali e migliorare/mantenere stabile la BMD. Purtroppo, tale farmaco non esiste e pertanto la terapia medica è un'opzione solo laddove la PTx non sia indicata (per comorbidità o rifiuto del paziente) o abbia fallito (per recidiva/persistenza di malattia o per carcinoma metastatico).

2.1. Terapia anti-riassorbitiva

Il razionale nei pazienti con IPP risiede nell'aumentato *turn-over* osseo, presente anche nelle forme asintomatiche e responsabile della perdita di BMD.

Estrogeni: possono rappresentare un'opzione nelle donne in post-menopausa, soprattutto con sintomi climaterici, previa valutazione mirata del rapporto rischi-benefici.

Raloxifene: studi randomizzati, su piccoli numeri di pazienti con IPP, ne hanno dimostrato una certa efficacia nel ridurre la calcemia e nel prevenire la perdita di BMD a livello della colonna vertebrale e del femore.



Bisfosfonati: pamidronato, risedronato e alendronato sono stati studiati anche nelle pazienti con IPP in post-menopausa. Pochi dati evidenziano una certa efficacia di risedronato e pamidronato; solo per l'alendronato esiste una letteratura più solida (12 studi in totale, di cui 9 con *follow-up* di almeno 48 settimane di terapia), che ne ha dimostrato l'efficacia, nel ridurre almeno transitoriamente i livelli di calcemia e PTH e stabilmente i marcatori di *turn-over* osseo e nell'incrementare la BMD (studi controllati *vs placebo* o *vs raloxifene*). In conclusione, l'alendronato è una valida opzione medica per i pazienti con IPP che non possano essere sottoposti a PTx, laddove presentino una riduzione della BMD alla DXA (4). Nell'uomo i dati sull'utilizzo di alendronato sono scarsi, ma l'efficacia sembra simile a quella nella donna. Non ci sono, invece, dati sull'efficacia anti-fratturativa nei pazienti con IPP.

Denosumab: ci sono pochi dati disponibili sul suo uso in pazienti con IPP. Un recente studio retrospettivo (per 24 mesi su 25 donne con IPP e osteoporosi) ha dimostrato che la terapia è significativamente più efficace nel ridurre i marcatori di rimodellamento osseo e incrementare la BMD rispetto a un gruppo di controllo di donne con osteoporosi post-menopausale (6).

2.2. Calcio-mimetici

L'azione di questi farmaci consiste nell'aumentare la sensibilità del recettore per il calcio (CaSR) all'azione inibitoria del calcio extra-cellulare, riducendo in questo modo sintesi e secrezione di PTH e inibendo il riassorbimento renale di calcio.

Il **cinacalcet** è stato approvato nel 2011 dalla *Food and Drug Administration* negli USA per la riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con carcinoma delle paratiroidi oppure in pazienti con IPP e grave ipercalcemia che non possano essere sottoposti a PTx. Dal 2008 cinacalcet è approvato anche dall'*European Medicine Agency*, per i pazienti adulti con IPP nei quali la PTx sarebbe indicata sulla base della calcemia (come definito dalle recenti linee guida), ma clinicamente inappropriata o controindicata. L'efficacia e sicurezza sono state inizialmente comprovate nel 2005 da uno studio multicentrico randomizzato *vs placebo* su 78 pazienti con IPP, seguiti per 52 settimane: una dose di 30 mg due volte al giorno era in grado di riportare stabilmente i livelli di calcio nel *range* di norma, con lieve riduzione del PTH e nessuna sostanziale azione a livello della BMD. L'estensione dello studio a 4.5 anni di *follow-up* confermava il dato biochimico e la sicurezza del farmaco, con lievi effetti collaterali (prevalentemente nausea e cefalea) (7). Studi successivi hanno confermato l'efficacia e sicurezza di cinacalcet, largamente utilizzato anche in Italia, seppure con scarsa aderenza alle specifiche indicazioni fornite dall'EMA (8). Il dosaggio consigliato all'inizio del trattamento è di 30 mg per due volte al giorno; è consigliabile monitorare la calcemia dopo una settimana e successivamente adeguare il dosaggio ogni 1-4 settimane, a seconda del paziente. Una volta raggiunto l'obiettivo desiderato, la calcemia può essere monitorata mensilmente e poi meno frequentemente, purché non intervengano effetti collaterali (nausea, vomito, cefalea, segni e sintomi di ipocalcemia).

L'utilizzo di cinacalcet si è dimostrato efficace nel controllare l'ipercalcemia anche nei pazienti con forme familiari di IPP, in particolare con Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 (MEN-1), come valida alternativa al re-intervento nei casi di persistenza/recidiva o come primo approccio terapeutico (8). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia di tale terapia nel lungo termine in questi pazienti ed escludere un effetto afferente sulla formazione di altri tumori endocrini MEN-1, MEN-2 o MEN-4 correlati, a causa della cronica attivazione sistemica del CaSR. A questo proposito, un recente studio su pazienti con IPP familiare non ha evidenziato nessuna significativa secrezione di ormoni neuroendocrini e ipofisari dopo un anno di cinacalcet (9).

2.3. Terapia combinata cinacalcet + bisfosfonati

Si tratta di un'opzione interessante nei pazienti con ipercalcemia e osteoporosi, per un effetto complementare. Pochi studi l'hanno valutata, ma dati preliminari sembrano confermarne l'efficacia.

2.4. IPP in gravidanza

Nella maggior parte dei casi è possibile trattare le pazienti in modo conservativo soltanto con una buona idratazione. In alcuni casi riportati in letteratura, con ipercalcemia acuta grave, dove non era possibile eseguire la PTx, cinacalcet è stato utilizzato con successo, anche se il suo utilizzo in gravidanza non è approvato.

BIBLIOGRAFIA

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 335–9](#).
2. Saponaro F, Cetani F, Repaci A, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism in Italy. *J Endocrinol Invest* [2018, DOI: 10.1007/s40618-018-0879-z](#).
3. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3462–70](#).
4. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3607–18](#).
5. Zini M, Attanasio R, Cesareo R, et al. AME position statement: primary hyperparathyroidism in clinical practice. *J Endocrinol Invest* [2012, 35 \(suppl 2\): 2–21](#).
6. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, et al. Protective effect of denosumab on bone in older women with primary hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc* [2018, 66: 518–24](#).
7. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 135–41](#).
8. Saponaro F, Faggiano A, Grimaldi F, et al. Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2013, 79: 20–6](#).
9. Giusti F, Cianferotti L, Gronchi G, et al. Cinacalcet therapy in patients affected by primary hyperparathyroidism associated to Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome type 1 (MEN1). *Endocrine* [2016, 52: 495–506](#).