

AGGIORNAMENTO SULL'IPOPARATIROIDISMO

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Recentemente è stata pubblicata una interessante revisione sull'ipoparatiroidismo (ipoPT) (1). Come lo stesso autore ha sottolineato, l'epidemiologia o le manifestazioni cliniche della malattia non sono cambiate, ma c'è un crescente interesse sulle nuove strategie terapeutiche.

Eziologia

L'ipoPT è una malattia endocrina rara, caratterizzata dal riscontro di ipocalcemia accompagnata da livelli inappropriatamente bassi o soppressi di paratormone (PTH). Insorge, nella stragrande maggioranza dei casi, a seguito di chirurgia del collo e risulta essere nel **75% dei casi di tipo transitorio** (con recupero/risoluzione a distanza di circa sei mesi dall'intervento chirurgico). L'incidenza di ipoPT cronico dopo chirurgia cervicale è invece < 2% dei casi.

Sono state riconosciute anche **forme genetiche**, che rappresentano < 10% di tutte le forme di IpoPT:

- sindrome di DiGeorge (per micro-delezioni a carico del cromosoma 22q11.2), causa del 60% delle forme di ipoPT infantile;
- sindrome poli-endocrina autoimmune di tipo I (per mutazione del gene *AIRE*);
- ipocalcemia autosomica dominante (per mutazioni attivanti del gene *CASR* sul cromosoma 3q21.1, che codifica per il recettore sensibile al calcio).

Ancor più raramente l'ipoPT è sostenuto da altre situazioni patologiche, quali emocromatosi, malattia metastatica o terapia radiante esterna, o può verificarsi su base idiopatica.

Clinica

Gli aspetti clinici più frequenti sono schematizzati in tabella 1.

Tabella 1 Aspetti clinici dell'ipoparatiroidismo	
Neuro-muscolari	Spasmi muscolari Laringo-spasmo Parestesie agli arti e peri-orali Convulsioni
Neurologici/neuro-psichiatrici	Disfunzioni motorie, cerebellari, parkinsonismo
Renali	Insufficienza renale Calcolosi renale Nefro-calcinosi
Sistema scheletrico	Alterato <i>turn-over</i> osseo Densità minerale ossea aumentata Dati non conclusivi sul rischio di fratture
Cardio-vascolari	Prolungamento del tratto QT Aritmia ventricolare (es. torsione di punta)
Altri	Cataratta Secchezza cutanea Psoriasi pustolosa Candidiasi



Diagnosi

Gli aspetti da tenere in considerazione per un corretto inquadramento dell'ipoPT sono riassunti in tabella 2.

Tabella 2 Inquadramento diagnostico dell'ipoparatiroidismo	
Anamnesi familiare	Patologie paratiroidee, endocrine e auto-immuni
Anamnesi patologica remota e prossima	Patologie endocrine Intervento chirurgico di tiroidectomia/paratiroidectomia Calcolosi renale Fratture Apporto di calcio con la dieta
Esame obiettivo	Manovre di <i>Chvostek</i> e <i>Trousseau</i> positive Cataratta Depigmentazione cutanea Candidiasi
Esami emato-chimici	PTH Calcemia/uria Fosfato Albumina Creatininemia/uria 25-OH vitamina D
Esami strumentali	DEXA rachide-femore Ecografia e/o TC addome TC cranio per studio gangli della base e calcificazioni intra-cerebrali
Studio genetico	Potrà essere eseguito in caso di pazienti giovani, con familiarità per patologia paratiroidea o in presenza di altre patologie endocrine

Terapia

L'approccio terapeutico convenzionale prevede l'apporto di calcio e vitamina D3, avendo come **obiettivi**:

- rendere il paziente asintomatico per segni e sintomi legati all'ipocalcemia;
- mantenere i livelli di calcemia (corretta per albumina o ionizzata) ai limiti inferiori rispetto al *range* di norma;
- evitare l'insorgenza di ipercalciuria e complicanze quali nefro-calcolosi e nefro-litiasi.

Nel caso di ipocalcemia moderata-severa insorta **in acuto**, il trattamento iniziale prevede l'infusione endovenosa di calcio gluconato al 10% (1-2 fiale) in 50 mL di glucosata al 5% in almeno 15-30 minuti. In seguito, l'infusione di calcio gluconato verrà proseguita (0.5-1.5 mg/kg di peso corporeo/ora in un tempo medio di infusione di 8-10 ore) fino al normalizzarsi dei livelli plasmatici di calcio (che andranno costantemente monitorati ogni 4-6 ore) e dei segni clinici.

Nella gestione **a lungo termine** dell'ipoPT viene invece preferito il trattamento con supplementi di calcio per *os* (es. calcio carbonato 1-2 g/die, frazionato in più somministrazioni da 500 mg, e/o calcio citrato per una migliore aderenza, evitando effetti gastro-intestinali quali costipazione) associato a vitamina D nella sua forma già attivata, cioè calcitriolo. Meno chiaro è il fabbisogno di coledalciferolo e/o ergocalciferolo nei pazienti affetti da ipoPT. A tal proposito anche in questa categoria di pazienti recenti studi hanno enfatizzato il beneficio clinico di un trattamento con coledalciferolo (per gli effetti extra-scheletrici), mantenendo i livelli di 25-OH vitamina D > 20 ng/mL. Nei casi di marcata ipercalciuria, può essere contemplato il trattamento con diuretici tiazidici; l'uso di questi farmaci può influenzare l'escrezione di magnesio e potassio e vengono generalmente evitati nei pazienti con sindrome poliendocrina di tipo I.

Fino a poco tempo fa, l'ipoPT era rimasto fra le poche condizioni di insufficienza ormonale non trattata con la **terapia ormonale sostitutiva**. Nella storia della medicina Fuller Albright nel 1929 fu il primo medico a curare un paziente affetto da ipoPT con estratto di PTH bovino. Più di 60 anni dopo, Winer e collaboratori hanno dimostrato che il PTH (1-34) poteva essere impiegato efficacemente nel trattamento dei pazienti affetti da ipoPT. Studi prospettici-randomizzati (REPLACE e REPEAT) (3-4) hanno valutato l'impiego del PTH ricombinante (1-84) quale

terapia dell'ipoPT con l'obiettivo primario di ridurre l'introito orale di calcio e calcitriolo. Lo studio REPLACE ha documentato la riduzione nell'assunzione di supplementi di calcio fino a soli 500 mg/die nel 43% dei casi. L'altro effetto terapeutico rilevante è stato la normalizzazione dei livelli di fosfemia, migliorando il prodotto calcio-fosforo. A seguito di questi studi, **l'FDA ha approvato l'impiego del PTH ricombinante (1-84)** nei pazienti affetti da ipoPT in **evidente scompenso metabolico con l'approccio terapeutico convenzionale**:

- calcemia < 7.5 mg/dL o clinicamente sintomatici;
- supplementazione orale di calcio > 2.5 g/die;
- ipercalciuria, nefro-litiasi, nefro-calcinosi, ridotta *clearance* della creatinina e/o calo del filtrato glomerulare;
- prodotto calcio-fosforo > 55 mg²/dL² (4.4 mmol²/L²);
- alterazioni gastro-intestinali e/o a seguito di chirurgia bariatrica.

Infine, sono in corso studi sull'uso del PTH pegilato, sugli analoghi del PTH, sull'uso del PTH in pompa da infusione continua (che sembra mantenere un buon controllo sulla calcemia, riducendone l'escrezione urinaria e riducendo di almeno il 65% l'impiego dello stesso hrPTH) e sul Trans-Con PTH, un pro-farmaco di PTH ad azione prolungata, in grado di mantenere continuativamente i livelli di PTH plasmatico a livelli fisiologici (24 h/die), normalizzando i livelli di calcio (plasmatico e urinario) e fosfato e il *turn-over* osseo.

Bibliografia

1. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: 1722-36.](#)
2. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, et al. Differential effects of oral boluses of vitamin D₂ vs vitamin D₃ on vitamin D metabolism: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab [2019, 104: 5831-9.](#)
3. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, 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: 275-83.](#)
4. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An open-label extension study of parathyroid hormone rhPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. Endocr Pract [2016, 22: 523-32.](#)
5. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab [2019, 104: 5601-10.](#)