

TRATTAMENTO DELL'IPOPARIATIROIDISMO CRONICO NEL PAZIENTE ADULTO. LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ EUROPEA DI ENDOCRINOLOGIA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

PREMESSE

Al congresso della Società Europea di Endocrinologia a Dublino sono state presentate le linee guida (LG) sul trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico dell'adulto (IpoPHT) (1). Le LG, stilate in accordo con il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), forniscono raccomandazioni o suggerimenti per la gestione clinica dei pazienti con IpoPHT, secondo un approccio sistematico per classificare l'evidenza.

Prima di riassumerne i contenuti, vanno premesse alcune **considerazioni metodologiche**. Gli estensori delle LG sottolineano come l'evidenza della letteratura sull'IpoPHT sia scarsa; sono stati selezionati solo 16 lavori (su oltre 1100 esaminati) perché consideravano, almeno in parte, *outcome* ritenuti essenziali: mortalità, qualità di vita, livelli sierici e urinari di calcio, incidenza di ipercalcemia, nefrocalcinosi o nefrolitiasi e sintomi correlati, sintomi neuro-muscolari (crampi, tetania o convulsioni), eventi cardio-vascolari maggiori, disabilità. Tra questi, solo uno comprendeva più di 100 pazienti e gli unici studi randomizzati controllati riguardavano il trattamento con PTH ricombinante, non prescrivibile in Europa. Un solo studio (con *follow-up* medio di 24 settimane) riportava dati sulla mortalità; in altri 2 erano riportati dati sulla qualità di vita, mentre nessuno studio riportava dati su disabilità ed eventi cardio-vascolari; anche le tipiche manifestazioni cliniche dell'IpoPHT (crampi, tetania, nefrolitiasi e/o nefropatia) e i livelli sierici e urinari di calcio erano descritti in maniera inadeguata, tanto da non consentire di stabilire relazioni con le manifestazioni cliniche. La forza delle indicazioni (raccomandazioni o suggerimenti) è stata pertanto basata, a detta degli autori, "principalmente su come i pazienti vengono trattati nella pratica clinica in piccole serie di casi e sull'esperienza clinica degli autori delle LG".

DIAGNOSI

La diagnosi di IpoPHT va presa in considerazione in pazienti con ipocalcemia e livelli inappropriatamente bassi di PTH.

È una patologia rara (prevalenza stimata nella popolazione generale: 24/100.000 pazienti) che peggiora la qualità di vita. È stata riconosciuta malattia orfana dalla Commissione Europea non solo per la rarità ma anche perché la terapia sostitutiva non prevede la somministrazione esogena dell'ormone mancante.

È **principalmente di origine iatrogena post-chirurgica** (2-8% dei pazienti tiroidectomizzati, più frequente in caso di completamento di tiroidectomia e di linfadenectomia del comparto centrale).

| Tabella 1 Cause genetiche di IpoPHT | |
|---|--|
| Ipoparatiroidismo isolato | Mutazione di: <ul style="list-style-type: none"> • <i>GCM2</i> • <i>PTH</i> • <i>CASR</i> (ADH) • <i>GNA 11</i> |
| Sindromi comprendenti ipoparatiroidismo | Mutazioni e delezioni in: <ul style="list-style-type: none"> • <i>AIRE</i> (poliendocrinopatia autoimmune tipo 1) • cromosoma 22q (sindrome di DiGeorge) • <i>TBCE</i> (s. di Snajad-Sakati/Kenny-Caffey tipo 1) • <i>FAM111A</i> (s. di Kenny-Caffey tipo 2) • DNA mitocondriale |

Nel 30-60% dei pazienti tiroidectomizzati l'ipocalcemia insorge nelle prime 24 ore: fattori predisponenti sono il morbo di Basedow, l'ipercalcemia grave, la giovane età e il sesso femminile. Il 60-70% delle ipocalcemie si risolve spontaneamente in 4-6 settimane (**ipocalcemia transitoria**), con ripresa della funzione paratiroidea. Il 15-25% dei pazienti persistentemente ipocalcemicici (**ipocalcemia protratta**) andrà incontro a IpoPHT.

Le **cause non chirurgiche** (autoimmuni, causate da mutazioni del gene *AIRE* o congenite - vedi tabella 1) sono circa il 10% del totale degli IpoPHT. **Le LG suggeriscono, in questi casi, di eseguire test genetici e screening nei familiari.**

SCOPI DEL TRATTAMENTO

Sono il **controllo dei sintomi** dell'ipocalcemia e il **miglioramento della qualità di vita** attraverso la terapia cosiddetta convenzionale e/o, se necessario, sostitutiva con PTH esogeno. A tale proposito, nelle LG sono formulati prevalentemente **suggerimenti**:

- controllare i **sintomi clinici** mantenendo, quando possibile, la calcemia nel *range* inferiore di norma;
- ridurre il rischio di **litiasi renale** mantenendo l'escrezione urinaria di calcio < 300 mg/24h negli uomini e < 250 mg/24h nelle donne;
- ridurre il rischio di **calcificazioni extra-scheletriche** (nefrocalcinosi o cataratta) mantenendo la fosforemia nella norma e il prodotto calcio*fosforo < 4.4 (se espressi in mmol/L) o < 55 (se espressi in mg/dL);
- mantenere nel *range* di normalità i livelli sierici di **Mg++**, visto il suo ruolo nella secrezione del PTH da parte delle cellule paratiroidee;
- ottenere livelli di **25OH-vitD** > 20 ng/mL, per non pregiudicare l'attivazione della 25OH-vitD attraverso l'idrossilazione extra-renale non PTH-dipendente.

Vengono invece **raccomandate**:

- la **personalizzazione** della terapia, avendo come obiettivo una buona qualità di vita e il benessere soggettivo (è considerato inappropriato il trattamento che pregiudichi la qualità di vita del paziente pur di ottenere la normalizzazione dei parametri ematochimici);
- un'adeguata **informazione** al paziente sulle complicanze dell'IpoPHT, sulle interferenze sulla terapia dell'IpoPHT da parte di altri farmaci (diuretici tiazidici, diuretici dell'ansa, glucocorticoidi, inibitori del riassorbimento osseo, prazolici, citostatici, leucovorina, digitalici) o patologie intercorrenti (diarrea, alterazioni dell'equilibrio acido-base, immobilizzazione) e l'educazione del paziente a riconoscere i sintomi di ipo- e iper-calcemia e le comorbilità associate all'IpoPHT (tab 2-3).

Tabella 2
Sintomi di ipo/ipercalcemia

| | Ipo calcemia | Overlap | Iper calcemia |
|--------------------|--|------------------------------|--|
| SNC | Depressione, irritabilità, crisi epilettiche | Confusione o disorientamento | Astenia, cefalea, sonnolenza, perdita di memoria, ridotta concentrazione |
| Neuro-muscolari | Parestesie acrali, spasmi, contratture, crampi | | Astenia muscolare |
| Cardio-vascolari | Sintomi da scompenso cardiaco | Tachicardia o bradicardia | Iperensione |
| Gastro-intestinali | Crampi addominali | | Anoressia, nausea/vomito, dolore addominale, stipsi |
| Renali | - | | Poliuria, secchezza delle fauci |
| Respiratori | Dispnea, rantoli, laringo-spasmo | | - |

| Tabella 3 Comorbilità | |
|--------------------------|---|
| Renali | Litiasi renale e riduzione della funzione renale |
| Immunologiche | Facilità alle infezioni |
| Neuro-psichiatriche | Malattie neuro-psichiatriche, crisi epilettiche, depressione, ridotta qualità di vita |
| Muscolo-scheletriche | Rigidità muscolare, dolore, fratture omero prossimale |
| Cardio-vascolari | Cardiopatía ischemica |
| SNC | Calcificazioni intra-cerebrali, a carico dei nuclei della base |
| Oculari | Cataratta |

TERAPIA

il trattamento viene:

- **raccomandato** in tutti i pazienti con IpoPHT sintomatico e/o calcemia (corretta per albuminemia) < 2 mmol/L (8 mg/dL) o calcio ionizzato < 1 mmol/L;
- **suggerito** nei pazienti con IpoPHT asintomatico e calcemia > 2 mmol/L (8 mg/dL) o calcio ionizzato > 1 mmol/L ma minore del limite inferiore di norma.

Il trattamento prevede un adeguato introito alimentare di calcio, l'impiego di sali di calcio e metaboliti attivi della vitamina D a posologia tale da ottenere livelli di calcio adeguati, in assenza di sintomi.

Il fabbisogno giornaliero di calcio è circa di 800-1000 mg. Il **calcio** è contenuto in molti **alimenti**, ma le principali fonti sono il latte e i suoi derivati. Altra importante fonte di calcio alimentare sono le acque minerali, in particolare quelle contenenti > 300 mg/L di calcio.

La posologia dei **sali di calcio**, in media, va da 800 a 2000 mg/die. Viene suggerito di **frazionarne la somministrazione**, visto che il trasporto intestinale è saturato da 500 mg e dosi superiori non sono assorbite. I sali di calcio più comunemente impiegati per os sono il carbonato e il citrato. Il calcio carbonato, formulazione più utilizzata, richiede per il suo assorbimento un ambiente acido e viene suggerito di assumerlo ai pasti. Il calcio citrato può essere impiegato nei casi di acloridria, in corso di trattamento con prazolici o se il paziente preferisce assumere il calcio lontano dai pasti.

Si raccomanda l'impiego dei **metaboliti attivi della vitamina D**, più maneggevoli e a ridotto rischio d'iperdosaggio. Solo nei casi di indisponibilità/intolleranza ai metaboliti attivi della vitamina D viene raccomandato l'impiego del solo colecalciferolo (tab 4). In questi ultimi casi, le dosi elevate di vitamina D nativa (fino a 100 volte più alte che nei soggetti eiparatiroidi) rispecchiano la ridotta conversione a calcitriolo per ridotta stimolazione da parte del PTH.

| Tabella 4 Farmaci | | | |
|--|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Farmaco | Dose | Insorgenza di azione (gg) | Termine dell'azione (gg) |
| Calcitriolo [1,25(OH) ₂ D ₃] | 0.25-0.5 µg x 1 o 2/die | 1-2 | 2-3 |
| Alfa-calcidiolo (1α(OH)D ₃) | 0.5-4 µg x 1/die | 1-2 | 5-7 |
| Didrotachisterolo | 0.3-1 mg x 1/die | 4-7 | 7-21 |
| Ergocalciferolo o Colecalciferolo | 25.000-200.000 UI/die | 10-14 | 14-75 |

Viene raccomandato l'impiego di 400-800 UI/die di vitamina D anche in corso di terapia con metaboliti attivi della vitamina D.

L'ampio *range* di dosaggio delle terapie riflette la variabilità di risposta da paziente a paziente in base alla gravità dell'IpoPHT; pertanto è necessario uno stretto monitoraggio.

La somministrazione orale di calcio e vitamina D non corregge il ridotto riassorbimento renale del calcio, aspetto caratteristico dell'IpoPHT. Pertanto, deve essere monitorata attentamente l'escrezione di calcio urinario: in caso di **iper calciuria**, vengono suggeriti riduzione dell'apporto di calcio, dieta povera di sodio e impiego di diuretici tiazidici (eventualmente associati con l'amiloride per ridurre il rischio di ipokaliemia e ipomagnesiemia).

In caso di **litiasi renale**, è raccomandato di valutare la natura dei calcoli e trattarli secondo le LG specifiche.

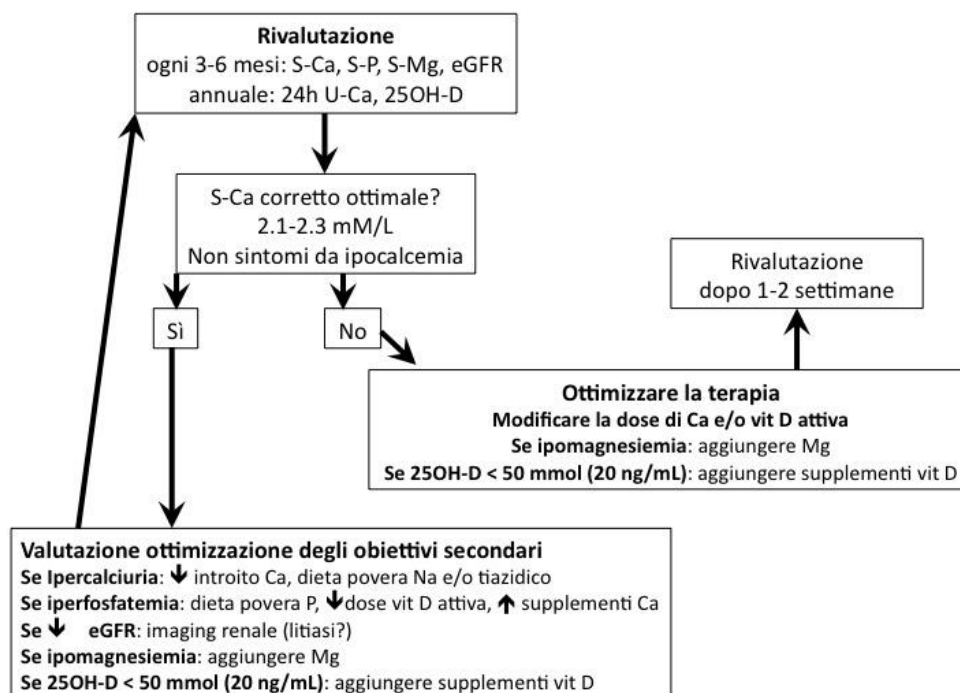
In caso di **iperfosfatemia** e/o di prodotto calcio-fosfato elevato, viene suggerito di modificare la dieta o adeguare la terapia con calcio e vitamina D (il calcio chela il fosfato a livello intestinale, riducendone l'assorbimento, ma non è chiaro se l'incremento nella posologia del calcio riduca la fosforemia).

Spesso in pazienti affetti da IpoPHT sono riportati bassi livelli di magnesemia. L'**ipomagnesiemia** lieve asintomatica può essere trattata con sali di magnesio per os. Qualora i sali di magnesio fossero mal tollerati, si può fare ricorso all'amiloride per la sua azione magnesio-risparmiatrice. Un'ipomagnesiemia più grave dovrebbe essere trattata mediante somministrazione parenterale di magnesio (0.5 mmol di Mg⁺⁺/kg in 500 mL di soluzione fisiologica, per via ev ogni 6 h).

L'impiego di **PTH o analoghi del PTH** non è raccomandato quale terapia di prima scelta per il trattamento dell'IpoPHT. Dati promettenti sulla possibile riduzione nella posologia di calcio e calcitriolo in corso di trattamento con PTH o PTH analoghi, vanno confermati in studi con adeguato *follow-up* che abbiano come *end-point* la qualità di vita o le complicanze d'organo e che consentano di chiarire i dubbi sulla sicurezza. L'FDA ha recentemente approvato il PTH intatto (Natpara Shire) per il trattamento dell'IpoPHT, sebbene con una *black-box* per il possibile aumentato rischio di osteosarcoma. Il farmaco è attualmente in corso di revisione da parte dell'EMA.

MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO (figura)

- Viene **raccomandato** il periodico controllo di calcio corretto per albumina o ionizzato, fosforo, magnesio e creatinina (eGFR), oltre alla valutazione di sintomi da iper- o ipocalcemia ogni 3-6 mesi.
- In caso di modificazioni nella terapia, è **raccomandato** il monitoraggio settimanale o quindicinale dei valori di calcemia. La frequenza dei controlli potrà essere maggiore in caso di iper- o ipocalcemia severa.
- Vengono **suggerite** la determinazione della calciuria 24 h a cadenza annuale o biennale e una valutazione clinica annuale.
- In caso di sintomi o nefrolitiasi, viene **raccomandato** l'*imaging* renale.
- Sono **sconsigliate** periodiche misurazioni della BMD con DEXA.



CONDIZIONI PARTICOLARI

Nei pazienti con ADH (**ipocalcemia autosomica dominante**) in terapia con calcio e metaboliti attivi della vitamina D è raccomandato il monitoraggio frequente, visti i maggiori rischi di ipercalciuria e litiasi renale.

In **gravidanza** e durante l'**allattamento** viene suggerito di proseguire la terapia con calcio e metaboliti attivi della vitamina D in maniera analoga alle donne non in gravidanza, malgrado il segnalato maggior rischio di ipercalcemia. Viene suggerito di controllare ogni 2-3 settimane i livelli di calcio ionizzato, mirando a ottenere livelli nel *range* inferiore di norma.

Viene raccomandato di informare i neonatologi/pediatri della condizione di IpoPHT della **partoriente** all'atto del parto, per porre attenzione al monitoraggio delle condizioni del neonato ed eventualmente trattare adeguatamente i sintomi da ipocalcemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol [2015, 173: G1-20](#).
2. Autori vari. Ipoparatiroidismo. [Endowiki](#).
3. Hendy GN, Cole DEC, Bastepe M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. [Endotext](#).