

Giovanna Mantovani

L'ipocalcemia e l'ipoparatiroidismo

27 Maggio 2020

DIRETTA LIVE FACEBOOK, h. 18



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Supporto tecnologico



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

OMEOSTASI DEL CALCIO

E' il principale catione bivalente extracellulare

E' per la maggior parte contenuto nel tessuto osseo (cristalli di idrossiapatite), una piccola quota è presente nel comparto EC e IC

	Calcio (g)	Fosforo (g)	Magnesio (g)
Osso	1000-1400 (99%)	600-900 (89%)	13-15 (53%)
EC	1.0-1.5 (0.1%)	0.2-0.5-1.5 (0.03%)	0.2-0.4 (1%)
Cellule	6-9 (1%)	90-110 (14%)	11-13 (46%)

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

A cosa serve ?

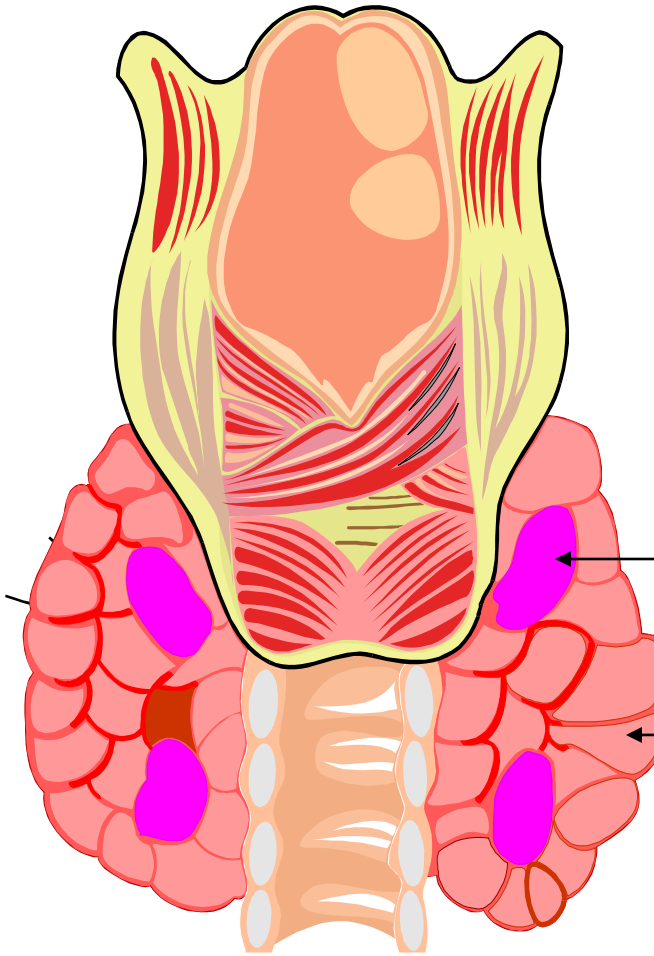
- Trasmettere segnali all'interno delle cellule
- Trasmissione neuronale
- Contrazione muscolare
- Coagulazione
- Co-fattore enzimatico
- Funzione di membrane e citoscheletro
- Secrezione di ormoni
- Mineralizzazione ossea

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

In genere sono 4, 2 superiori e 2 inferiori. Talora possono essere presenti paratiroidi sovranumerarie.

Le paratiroidi possono inoltre trovarsi nell'ambito del parenchima tiroideo o in localizzazioni ectopiche.



Le paratiroidi sono piccole ghiandole di 30-50 mg site sulla superficie tiroidea.

Paratiroide

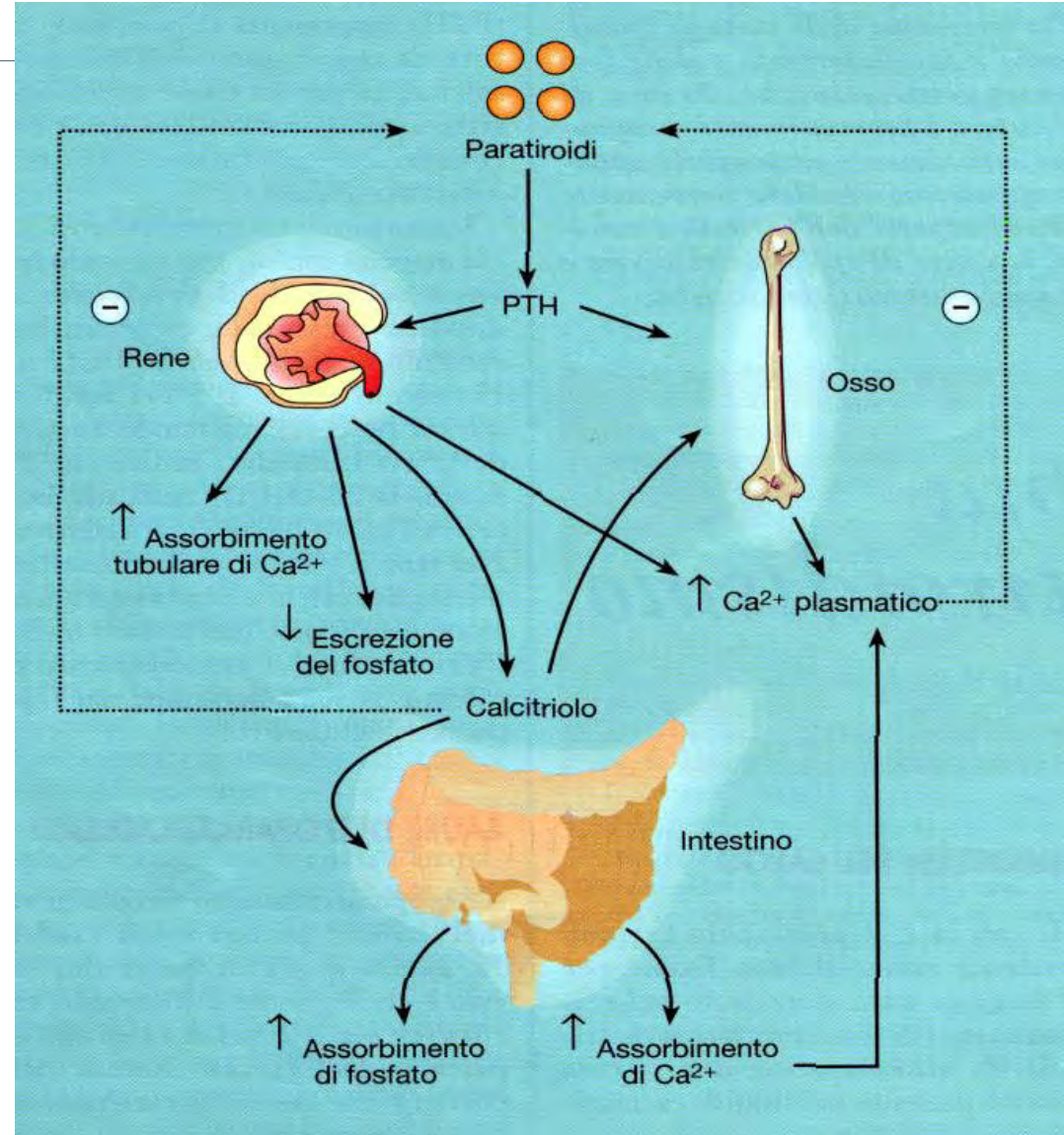
Lobo tiroideo
sinistro

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

Azioni del PTH:

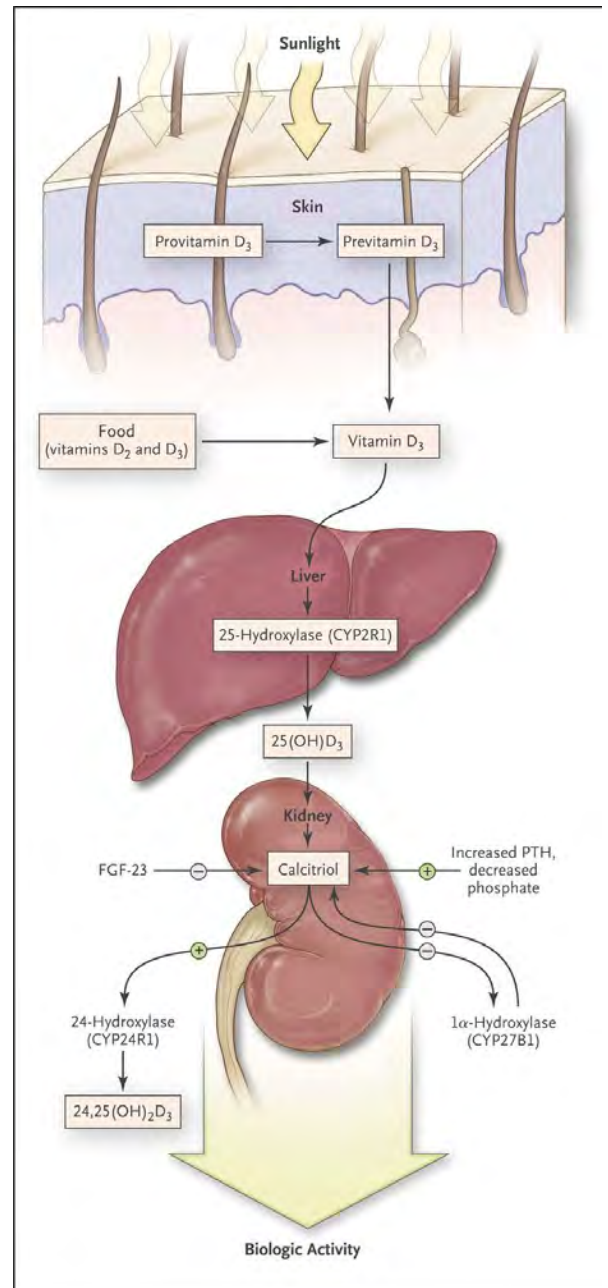
tutte finalizzate ad
aumentare i livelli
di calcio circolante



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

Azione endocrina della vitamina D



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

	PTH	Vitamina D
<u>Osso</u>	↑ assorbimento di Ca&P	↑ assorbimento di Ca&P
<u>Rene</u>	↓ escrezione Ca ↑ escrezione P	↓ escrezione Ca ↓ escrezione P
<u>Intestino</u>	↑ assorbimento Ca ↑ assorbimento P	↑ assorbimento Ca ↑ assorbimento P
<u>Sangue</u>	↑ Ca ↓ P	↑ Ca ↑ P

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

IPOCALCEMIA: *classificazione*

- **BASSI LIVELLI DI PTH**: Ipoparatiroidismo
- **ELEVATI LIVELLI DI PTH**:
 - Pseudoipoparatiroidismo (resistenza all'ormone)
 - Deficit di vitamina $1,25 (OH)_2D$
 - Deficit di vit D
 - Rachitismo ereditario (deficit di 25OH-vitD 1 α -idrossilasi renale)
 - Resistenza all'azione della VitD
- Insufficienza renale cronica/tubulopatie
- Sindromi da malassorbimento
- Pancreatite acuta, iperfosfatemia acuta

IPOPARIROIIDISMO: definizione

- ☐ E' la condizione morbosa che risulta da un deficit di secrezione o di efficacia del PTH
- ☐ L'alterazione biochimica caratteristica è l'ipocalcemia, associata ad iperfosfatemia
- ☐ Il quadro clinico che ne deriva è dominato dai sintomi dell'ipereccitabilità neuromuscolare

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

IPOPARIROIIDISMO: epidemiologia

- **CONDIZIONE RARA:** designata come malattia orfana dalla Commissione Europea nel gennaio 2014 (EU/3/13/1210)
- **Prevalenza:**
 - 24/100 000 abitanti in Danimarca (oltre 2000 pazienti, di cui solo 2/100 000 per cause non chirurgiche)
 - 60 000–115 000 pz in USA

<https://www.youtube.com/watch?v=p3i8McF4cpA>

Bollerslev et al., Eur.J. Endo 2015; Brandi et al., JCEM 2016

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

IPOPARIROIIDISMO: CAUSE

RIDOTTA SINTESI DI PTH

- Iatrogena (POST chirurgico o post-radiante): > 75%
- Autoimmune (isolato o in APS)
- Disordini infiltrativi
- Funzionale da IPOMAGNESEMIA
- Congenita
- Idiopatica

INSENSIBILITA' AL PTH

- Pseudoipoparatiroidismo

DOMANDE



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Supporto tecnologico



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

IPOPARIROIIDISMO: MANIFESTAZIONI

- **ECCITABILITA' NEUROMUSCOLARE** (parestesie, tetania, iper-riflessia, spasmi, convulsioni, laringospasmo)
- **SNC** (ansia, depressione, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, «brain fog»)
- **CUORE** (allungamento QT, insufficienza congestizia, arresto circolatorio)
- **DISTURBI TROFICI** (unghie fragili con striature trasversali, cute secca, desquamante, ritardi dentizione)
- **CALCIFICAZIONI ECTOPICHE** (calcificazioni nuclei della base, cataratta, calcificazioni articolari, vascolari e sottocutanee)

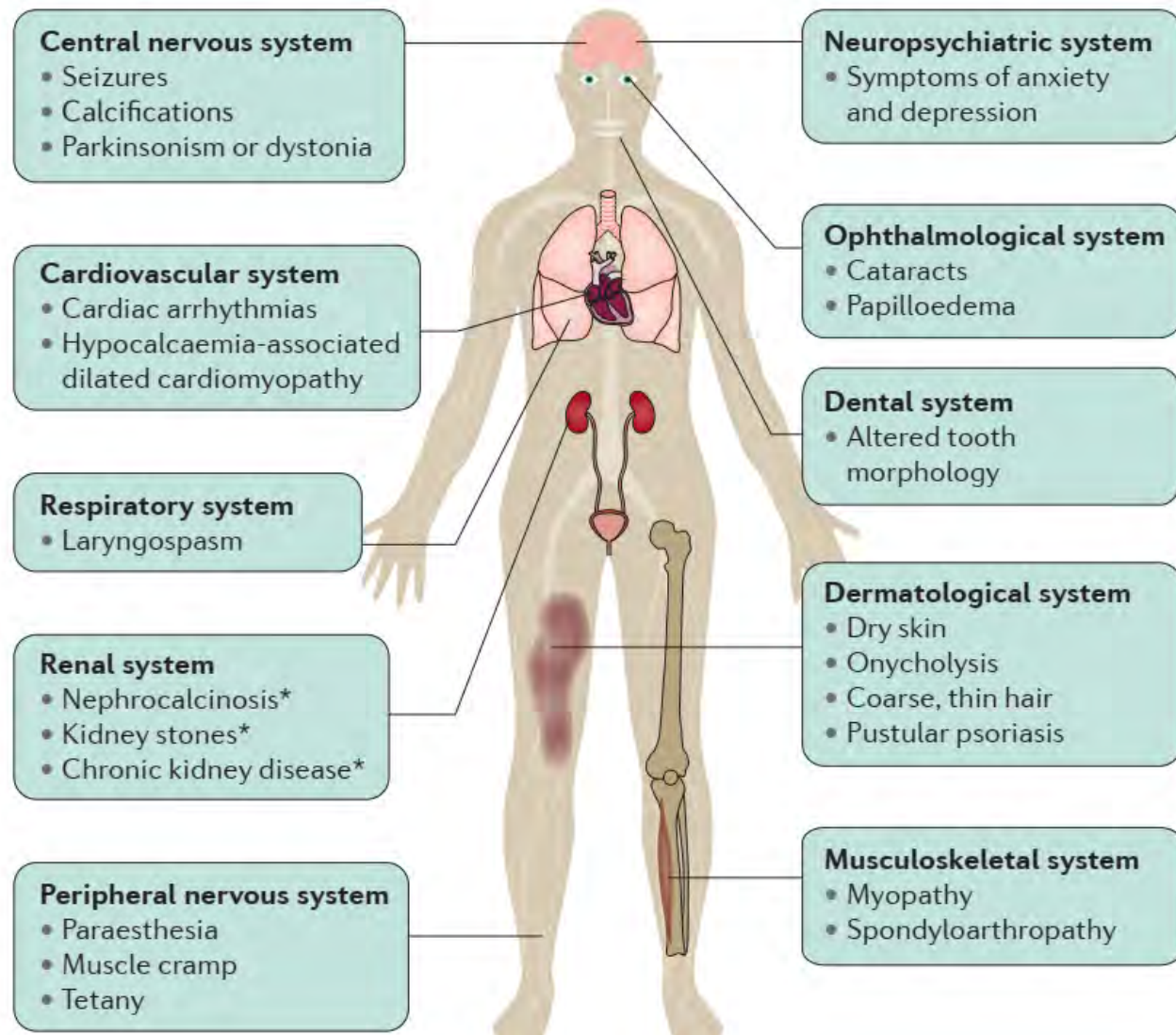


Manifestazioni legate non solo e non tanto all'ipoCa ma soprattutto all'iperP e/o all'aumento del prodotto CaxP

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

IPOPARIROIIDISMO: MANIFESTAZIONI



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

IPOPARIROIIDISMO: COMPLICANZE

	Hypoparathyroidism	Postsurgical Hypoparathyroidism	Nonsurgical Hypoparathyroidism
Prevalence	37/100 000 person-years (5) ^a	22/100 000 person-years (6) ^b	2.3/100 000 person-years (8) ^b
Incidence	0.8/100 000 person-years (6) ^b	29/100 000 person-years (5) ^a	8/100 000 person-years (5) ^a
Mortality			CI, 0.90–1.73 (8) ^b
Risk of hospitalization for complications and comorbidities ^b			
<u>Renal disease of all types</u>			CI, 1.67–6.88 (8) ^b
<u>Renal insufficiency</u>			CI, 2.45–14.75 (8) ^b
<u>Renal stones</u>			CI, 1.29–2.81 (8) ^b
Any cardiovascular disease		HR, 1.09; 95% CI, 0.83–1.45 (6) ^b	HR, 2.01; 95% CI, 1.31–3.09 (8) ^b
Ischemic cardiovascular disease		HR, 1.26; 95% CI, 1.01–1.56 (7) ^b	HR, 2.45; 95% CI, 1.78–3.35 (8) ^b
Neuropsychiatric disease		HR, 2.01; 95% CI, 1.16–3.50 (7) ^b	
<u>Depression and bipolar disease</u>			
Infection		HR, 1.42; 95% CI, 1.20–1.67 (7) ^b	HR, 1.94; 95% CI, 1.55–2.44 (8) ^b
Seizures		HR, 3.82; 95% CI, 2.15–6.79 (7) ^b	HR, 10.05; 95% CI, 5.39–18.72 (8) ^b
<u>Cataracts</u>		HR, 1.17; 95% CI, 0.66–2.09 (7) ^b	HR, 4.21; 95% CI, 2.13–8.34 (8) ^b
Fractures		HR, 1.03; 95% CI, 0.83–1.29 (7) ^b	
Upper extremity fractures		HR, 0.69; 95% CI, 0.49–0.97 (7) ^b	HR, 1.93; 95% CI, 1.31–2.85 (8) ^b
Intracranial calcifications		56% (21)	69–74% (18–20)
Malignancy		HR, 0.83; 95% CI, 0.61–1.13 (7) ^b	HR, 0.44; 95% CI, 0.24–0.82 (8) ^b

Associato ad aumento degli accessi in PS e delle ospedalizzazioni

^a United States; ^b Denmark.

Clarke et al., JCEM 2016

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

Target terapeutici suggeriti:

- evitare segni e sintomi di ipocalcemia
- mantenere i livelli di calcio nella parte bassa del range di normalità o leggermente al di sotto (0,5 mg/dl)
- mantenimento della fosfatemia nel range di normalità
- mantenimento del prodotto $\text{Ca} \times \text{P} < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$
- mantenimento della magnesiemia nel range di normalità
- evitare ipercalciuria ed ipercalcemia
- personalizzare la terapia in base alla QoL
- Istruire il paziente delle manifestazioni legate sia all'ipocalcemia che all'ipercalcemia

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

Clinical Practice
Guideline

J Bollerslev, L Rejnmark and
others

ESE guideline on treatment of
chronic HypoPT

173:2

G1-G20

European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults

Jens Bollerslev^{1,2,*}, Lars Rejnmark^{3,*}, Claudio Marcocci⁴, Dolores M Shoback⁵,
Antonio Sitges-Serra⁶, Wim van Biesen⁷ and Olaf M Dekkers^{8,9,10}

TERAPIA

**Ma cosa dobbiamo
trattare e come??**

R.3.3 We recommend the use of activated vitamin D analogues plus calcium supplements in divided doses as the primary therapy. (⊕○○○)

R.3.5 We recommend that the doses of activated vitamin D analogues or cholecalciferol are titrated in such a manner that patients are without symptoms of hypocalcaemia and serum calcium levels are maintained within the target range. (⊕○○○)

R.3.6 We recommend vitamin D supplementations in a daily dose of 400–800 IU to patients treated with activated vitamin D analogues. (⊕○○○)

R.3.7 In a patient with hypercalciuria, we suggest considering a reduction in calcium intake, a sodium-restricted diet, and/or treatment with a thiazide diuretic. (⊕○○○)

R.3.8 In a patient with renal stones, we recommend evaluation of renal stone risk factors and management according to relevant international guidelines.

R.3.9 In a patient with hyperphosphataemia and/or an elevated calcium–phosphate product, we suggest considering dietary interventions and/or adjustment of treatment with calcium and vitamin D analogues.

R.3.10 In a patient with hypomagnesaemia, we suggest considering measures that may increase serum magnesium levels.

R.3.11 We recommend against the routine use of replacement therapy with PTH or PTH analogues. (⊕○○○)

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

TERAPIA CON CALCIO: considerazioni generali

Ampio range terapeutico (fino a 9 g/die)

Calcio carbonato: richiede ambiente acido per essere assorbito → somministrare ai pasti e attenzione ai farmaci «inibitori di pompa protonica» (es. omeprazolo)

Oltre i 500 mg di calcio → saturazione della capacità assorbitiva da parte dell'apparato digerente

→ frazionamento delle dosi

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

TERAPIA CON CALCIO: interferenze

Estrogeni: aumento assorbimento intestinale di calcio

Levotiroxina: alterato assorbimento se presa in concomitanza con calcio

Diuretici dell'ansa: aumentano la clearance renale del calcio e riducono i livelli sierici

Glucocorticoidi: antagonizzano l'azione della vitamina D e riducono l'assorbimento di calcio a livello intestinale

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

Clinical Practice Guideline

J Bollerslev, L Rejnmark and others

ESE guideline on treatment of chronic HypoPT

173:2

G1-G20

Table 2 Vitamin D metabolites in the management of chronic hypoparathyroidism^a.

Medication	Typical dose	Time to onset of action (days)	Time to offset of action (days)
Calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃)	0.25–2.0 µg once or twice daily	1–2	2–3
Alfacalcidol ^b (1α(OH)D ₃)	0.5–4 µg once daily	1–2	5–7
Dihydrotachysterol ^b	0.3–1.0 mg once daily	4–7	7–21
Vitamin D ₂ (ergocalciferol) or vitamin D ₃ (cholecalciferol) ^c	25 000–200 000 IU daily	10–14	14–75

^aDerived from Shoback (4).
^bAlfacalcidol and dihydrotachysterol are rapidly activated in the liver to 1,25(OH)₂D and 25(OH) dihydrotachysterol.
^cThese compounds could be used in a setting where active vitamin D metabolites are not available and/or too expensive.

R.3.3 We recommend the use of activated vitamin D analogues plus calcium supplements in divided doses as the primary therapy. (⊕○○○)

R.3.5 We recommend that the doses of activated vitamin D analogues or cholecalciferol are titrated in such a manner that patients are without symptoms of hypocalcaemia and

elevated calcium-phosphate product, we suggest considering dietary interventions and/or adjustment of treatment with calcium and vitamin D analogues.

R.3.10 In a patient with hypomagnesaemia, we suggest considering measures that may increase serum magnesium levels.

R.3.11 We recommend against the routine use of replacement therapy with PTH or PTH analogues. (⊕○○○)

TERAPIA

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo



**↑ CALCIO:
Pericolo di
ipercalciuria e
danno ai reni !!!**



**↑ VITAMINA D:
Pericolo di
iperfosfatemia**

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

**IPERFOSFOREMIA:
dieta**

Formaggi stagionati

Panna

Noccioline

Carne

Cereali integrali

Frutta secca

Sardine

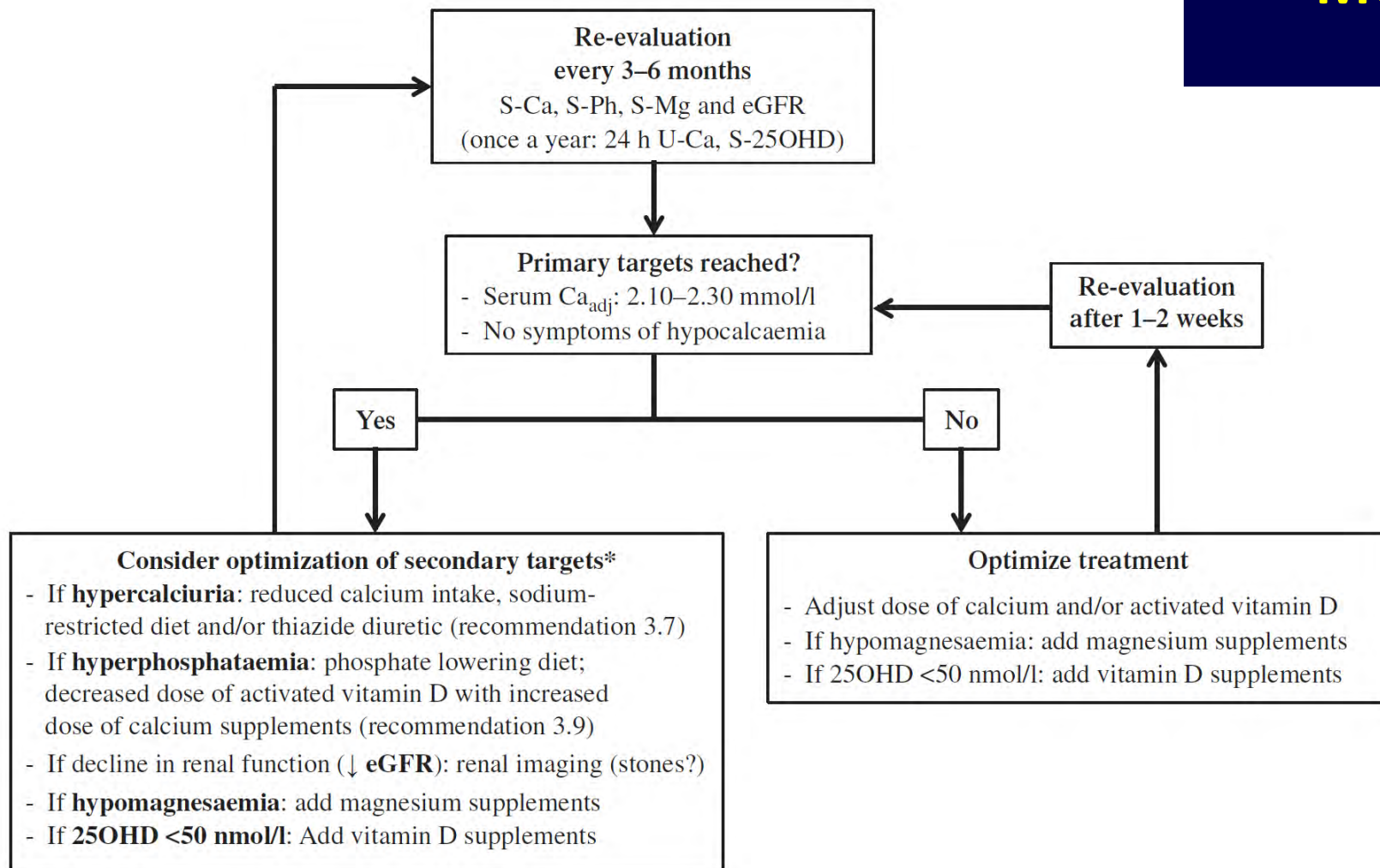
Prodotti caseari

Cibi confezionati

Cola

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

**Controlli ogni 3-6
mesi !!!
Raccolta delle
urine delle 24 ore
almeno una volta
all'anno**

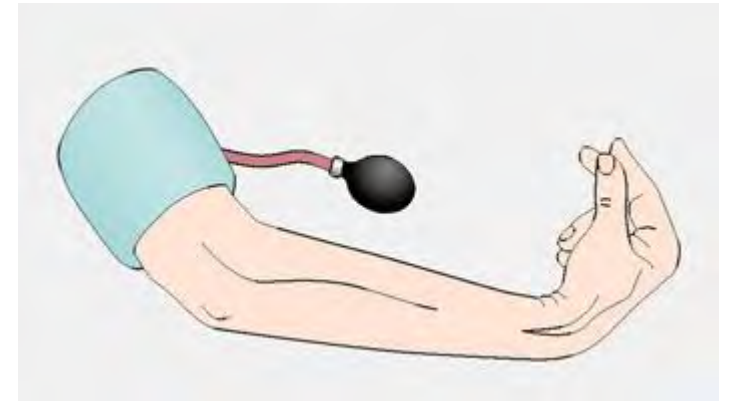


Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo



Scarso controllo

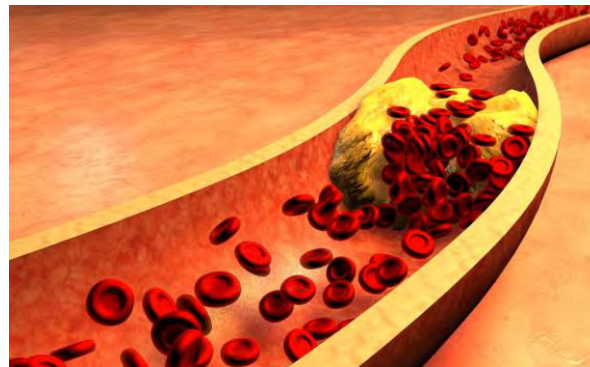
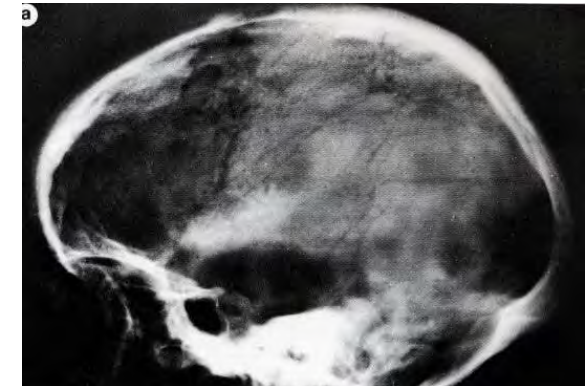


Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

Scarso controllo

COMPLICANZE



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

NUOVE TERAPIE: rhPTH

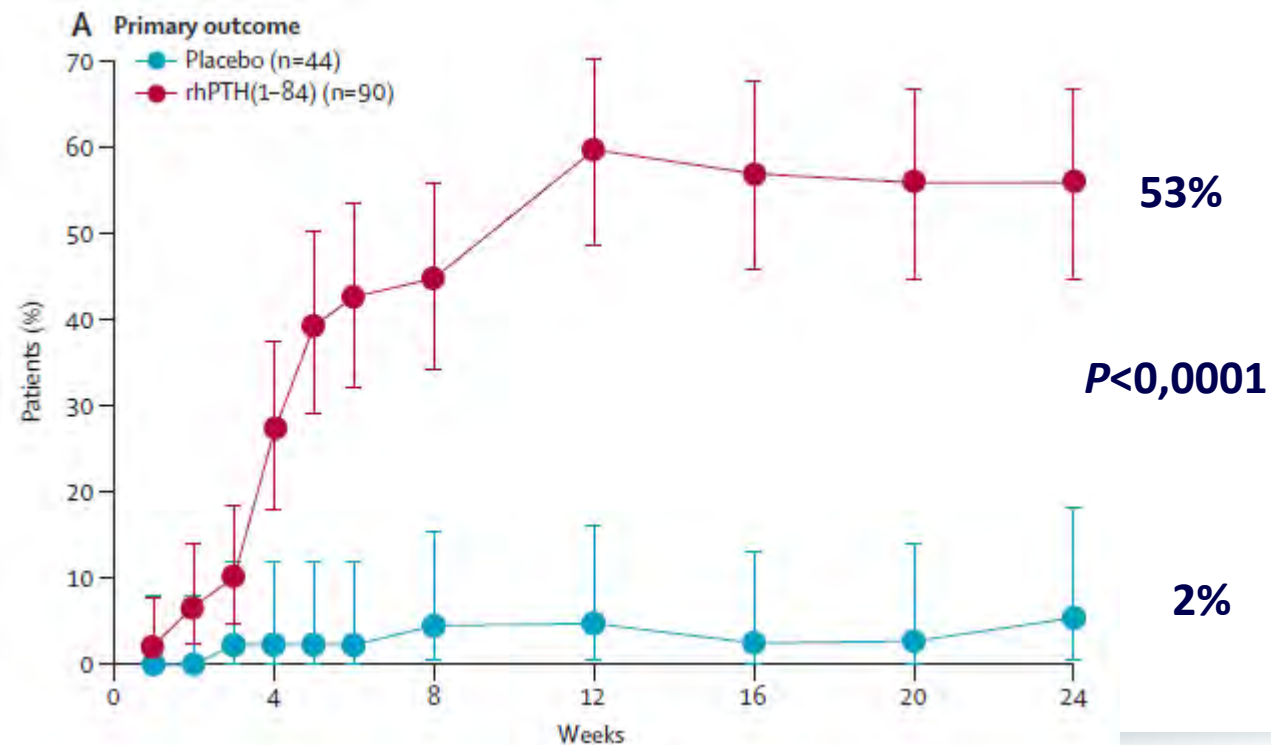
- ☐ Approvazione FDA: 2015
- ☐ Approvazione EMA: 2017
- ☐ Approvazione AIFA: giugno 2020 ?????

Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Terapia con PTH



Percentuale di pazienti che hanno raggiunto tutti e tre i criteri



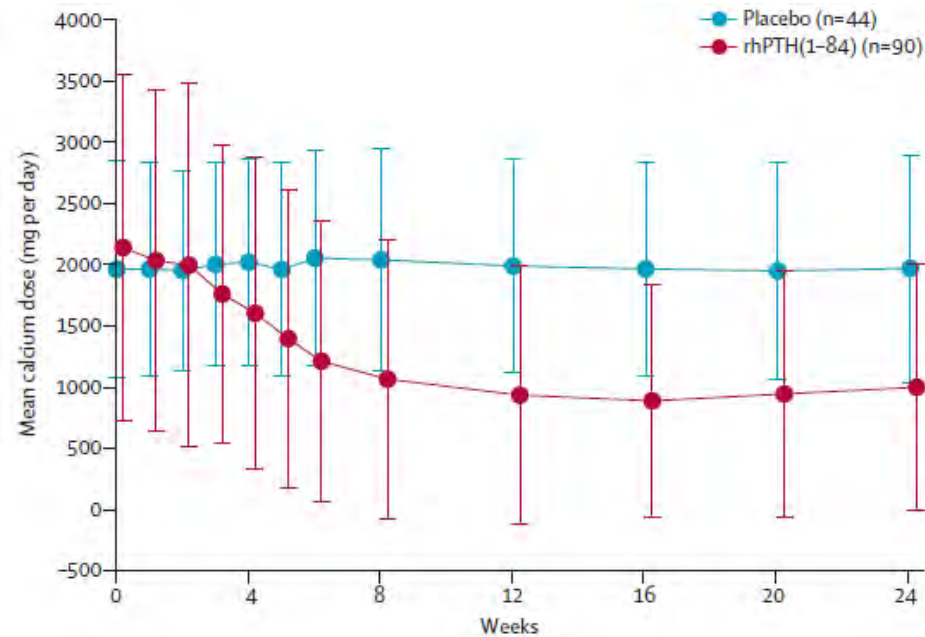
Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

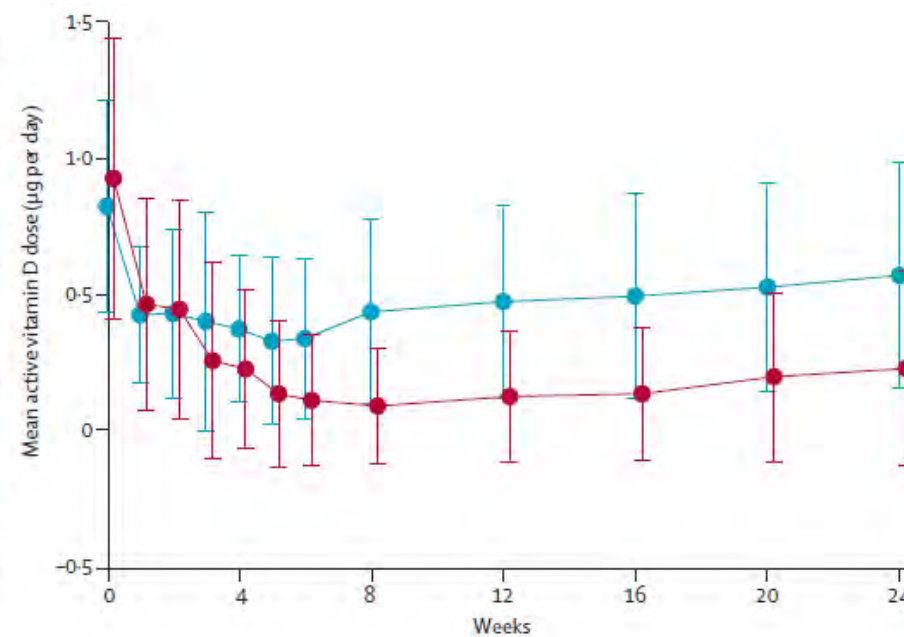
Terapia con PTH

Variazioni nelle dosi di calcio e vitamina D attiva prescritte

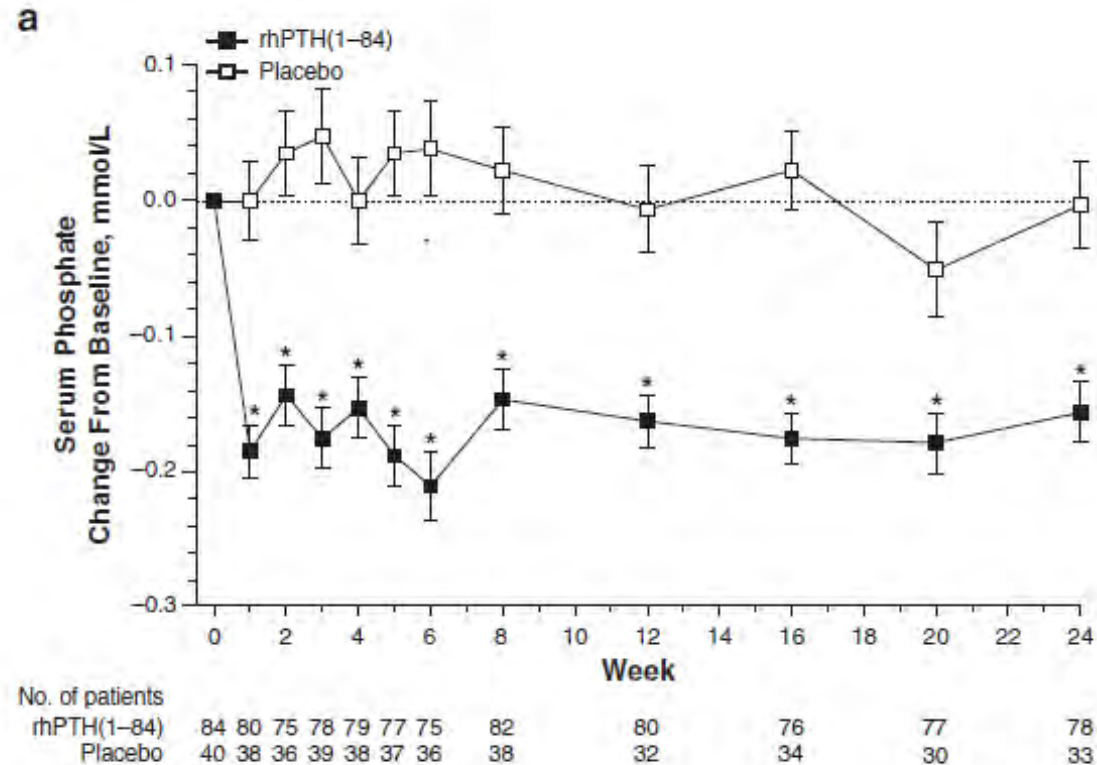
A. Dose media orale di calcio



B. Dose media di Vitamina D attiva



Il fosfato sierico nei pazienti che hanno ricevuto rhPTH (1-84) misurato 24 ore dopo l'ultima iniezione, è diminuito rapidamente rispetto al basale



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Ipocalcemia e ipoparatiroidismo

CONCLUSIONI

**Equilibrio talvolta
difficile!**

- pazienza
- regolarità
nell'assunzione
delle terapie e nei
controlli
- nuove terapie



DOMANDE



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP

Supporto tecnologico



Un'ora con AMD-SID-SIE-SIEDP



COMITATO SCIENTIFICO

Giacomo Vespasiani, Natalia Visalli,
Massimiliano Petrelli, Ivana Rabbone, Salvatore Cannavò



Seguici su

Associazione Medici Diabetologi AMD
Fondazione Diabete Ricerca Onlus
Società Italiana di Endocrinologia
SIEDP Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Supporto tecnologico

