

IPOPARIROIIDISMO CRONICO: GESTIONE CLINICA

DEFINIZIONE

L'ipoparatiroidismo (ipoPTH) è caratterizzato da un deficit totale o parziale di secrezione di paratormone (PTH), da parte delle ghiandole paratiroidi (**ipoPTH vero**), oppure da una resistenza degli organi bersaglio all'azione del PTH a cui consegue un'aumentata secrezione compensatoria dell'ormone (**pseudoipoPTH**).

Sia nell'ipoPTH vero, sia nello pseudoipoPTH non è possibile mantenere una normale concentrazione del calcio ionizzato nei liquidi extracellulari. Entrambe le condizioni sono contraddistinte da ipocalcemia ed iperfosfatemia e, quando presente, da una sintomatologia specifica che è espressione della severità e rapidità d'insorgenza dell'ipocalcemia. L'ipocalcemia severa (tabella 1) molto spesso è accompagnata da manifestazioni tetaniche che caratterizzano la crisi ipocalcémica.

Tabella 1
Limiti per definire l'ipocalcemia

	Calcemia totale	Calcemia ionizzata (Ca⁺⁺)
Ippocalcemia	< 2.125 mmol/L (8.5 mg/dL)	< 1.125 mmol/L (4.5 mg/dL)
Ippocalcemia grave	< 1.88 mmol/L (7.5 mg/dL)	< 0.94 mmol/L (3.75 mg/dL)

NOTE DI FISILOGIA, FISIOPATOLOGIA ED EZIOLOGIA

Il **calcio circolante** è presente **in 3 forme**: ionizzata (50%), legata alle proteine plasmatiche (40%), soprattutto all'albumina, ed in forma complessata come sali di fosfato, bicarbonato, citrato, lattato e solfato (10%).

Il mantenimento di una normale concentrazione di calcio ionizzato, che è la forma biologicamente attiva, nei liquidi extracellulari è di fondamentale importanza per il corretto svolgimento di numerose funzioni cellulari calcio-regolate: contrazione del muscolo cardiaco, scheletrico e liscio, trasmissione dell'impulso neuromuscolare, integrità dell'osso, coagulazione del sangue, trasmissione intracellulare del messaggio da parte di numerosi ormoni.

L'**omeostasi** calcémica è **regolata** essenzialmente dal PTH, che viene secreto in risposta all'ipocalcemia, avvertita da specifici recettori posti sulla membrana delle cellule paratiroidi, detti recettori calcio-sensibili (CaSR). Il PTH stimola il riassorbimento di calcio e fosforo dall'osso, mentre aumenta il riassorbimento di calcio e riduce quello del fosforo dal tubulo renale. Inoltre, il PTH stimola la sintesi e l'attività dell'enzima 1alfa-idrossilasi renale che, in presenza di sufficienti concentrazioni di 25-OH-vitamina D (25-OHD), attivata a livello epatico, aumenta la sintesi di 1,25-(OH)₂-vitamina D, o calcitriolo, che a sua volta incrementa l'assorbimento di calcio e fosforo dall'intestino tenue. L'effetto finale è quindi il ripristino di una normale calcemia senza modificazioni della fosfatemia. Va ancora tenuto presente che, in sede renale, l'ipocalcemia aumenta mentre l'ipercalemia riduce il riassorbimento tubulare del calcio tramite un effetto diretto sul CaSR. Tutte le cause che riducono la produzione e l'efficacia del PTH e del calcitriolo, o che superano la capacità dei meccanismi fisiopatologici di compenso, possono determinare ipocalcemia (tabella 2).

Tabella 2
Cause e fisiopatologia dell'ipocalcemia

Cause	Dipendenza da PTH	Deposizione ossea Ca	Assorbimento intestinale Ca	Escrezione renale Ca	Legame del Ca ematico a proteine o chelanti
Comuni					
Ipovitaminosi D da ridotti esposizione solare ed introito dietetico	No	-	↓	-	-
Ipovitaminosi D da malassorbimento intestinale	No	-	↓	-	-
IpoPTH post-chirurgico	Sì	↑	↓	↑	-
IpoPTH autoimmune	Sì	↑	↓	↑	-
Insufficienza renale cronica	No	-	↓	-	-
Rare					
Resistenza al PTH	No	↑	↓	↑	-
Resistenza alla vitamina D	No	-	↓	-	-
Ipocalcemia autosomica dominante	Sì	↑	↓	↑	-
Ipomagnesiemia	Sì	↑	↓	↑	-
Metastasi ossee addensanti da K mammario o prostatico	No	↑	-	-	-
Altre					
"Hungry bone syndrome"	No	↑	-	-	-
Iperfosfatemia (lisi tumorale, raddomiolisi, infusione di fosfati)	No	-	↓	-	↑
Infusione di chelanti del calcio (citrato, bicarbonato, acidi grassi liberi)	No	-	-	-	↑
Alcalosi	No	-	-	-	↑
Infusione di bisfosfonati specie in pazienti con deficit di vitamina D	No	↑	-	-	-

↑=aumentato, ↓=ridotto

L'ipoPTH è un disordine eterogeneo e comprende disparati **fattori eziologici** (tabella 3). Pur essendo considerato una causa comune di ipocalcemia, è sicuramente meno frequente dell'ipovitaminosi D e dell'insufficienza renale cronica, da cui differisce non solo per gli aspetti fisiopatologici ma anche per le peculiarità terapeutiche e di follow-up. Non vanno poi dimenticati i numerosi farmaci che possono causare o aggravare l'ipocalcemia (tabella 4).

Tabella 3
Cause di ipoparatiroidismo

Organiche	Funzionali	Disgenetiche
<ul style="list-style-type: none"> • Post-chirurgico • Autoimmune isolato • Sindrome poliendocrina autoimmune tipo 1 • Post-terapia radiometabolica • Post-terapia radiante esterna • Disordini infiltrativi: <ul style="list-style-type: none"> • Emocromatosi • Malattia di Wilson • Malattie granulomatose • Metastasi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta secrezione di PTH <ul style="list-style-type: none"> • Ipomagnesiemia • Mutazioni iperattivanti il CaSR • Anticorpi stimolanti il CaSR • Iperparatiroidismo materno • Mutazioni del gene del PTH • Resistenza degli organi bersaglio <ul style="list-style-type: none"> • Ipomagnesiemia • Pseudoipoparatiroidismo (tipo 1A, 1B, 1C, 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di DiGeorge • Autosomico recessivo • Legato al cromosoma X • Associato a sordità e displasia renale • Associato a ritardo mentale e dismorfismo • Neuromiopatie mitocondriali • Deficit dell'idrossi-acil-CoA-deidrogenasi

Tabella 4
Farmaci che provocano ipocalcemia

Pseudoipocalcemia	Mezzi di contrasto contenenti gadolinio
Meccanismo PTH-dipendente (riduzione della secrezione di PTH)	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci che inducono ipomagnesiemia: diuretici, cisplatino, aminoglicosidi, anfotericina • Farmaci che inducono ipermagnesiemia: anti-acidi e lassativi contenenti magnesio, solfato di magnesio (terapia tocolitica) • Cinacalcet • Alcol
Meccanismo PTH-indipendente (non riducono la secrezione di PTH)	<ul style="list-style-type: none"> • Chelanti del calcio: EDTA, citrato, foscarnet, acido idrofluorico • Farmaci che causano deficit o resistenza alla vitamina D: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, isoniazide, teofillina, glutetimide, rifampicina • Inibitori del riassorbimento osseo: bisfosfonati, plicamicina, estrogeni, calcitonina, sovradosaggio di colchicina • Diuretici dell'ansa • Farmaci che inducono ipomagnesiemia e resistenza al PTH: cisplatino, aminoglicosidi, anfotericina • Farmaci che inducono iperfosfatemia: lassativi contenenti fosfati, farmaci anti-neoplastici che causano citolisi (asparaginasi, citosina arabinoside, doxorubicina) • Riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio: inibitori della pompa protonica e anti-H₂ • Glucocorticoidi • Altri: bicarbonati, propil-tiouracile, dobutamina, calcio-antagonisti

QUADRO CLINICO

L'ipoPTH cronico è spesso pauci- o asintomatico e si caratterizza per un'ipocalcemia lieve/moderata, stabile e presente da tempo, talora riscontrata in modo occasionale, che solitamente non si associa a manifestazioni cliniche importanti.

Possono essere presenti **alterazioni neurologiche** (psiconevrosi, disturbi della personalità, deficit cognitivo, calcificazioni dei nuclei della base, disturbi motori extrapiramidali, occasionalmente aumento della pressione intracranica e papilledema), cataratta sottocapsulare, alterazioni della cute o annessi (cute secca, distrofia ungueale, fragilità e diradamento del capillizio fino all'alopecia) o alterazione della dentizione (ipoplasia o mancata eruzione dentaria, difettoso sviluppo dello smalto e delle radici dentarie, carie). Nello pseudoipoPTH è tipico l'aspetto sindromico dell'**osteodistrofia ereditaria di Albright**: facies a luna piena, obesità, ritardo mentale, brevità delle ossa metacarpali, bassa statura.

Possono essere rilevati i segni di **aumentata eccitabilità neuromuscolare**:

- il **segno di Chvostek** (la lieve percussione del nervo facciale, 2 cm al davanti del lobo auricolare e sotto il processo zigomatico provoca lo stiramento omolaterale del labbro superiore) è poco sensibile e specifico, perchè può essere evocato nel 25% dei soggetti normali mentre è assente nel 29% dei pazienti ipocalcemicici;
- il **segno di Trousseau** (applicando al bracciale dello sfigmomanometro una pressione di circa 20-30 mmHg superiore alla pressione sistolica per 3 minuti si ottiene una contrazione dolorosa dei muscoli della mano: mano da ostetrico) è molto più affidabile, poichè può essere rilevato nel 94% dei pazienti ipocalcemicici e solo nel 1-4% dei soggetti normali.

Molte delle manifestazioni cliniche dell'**ipocalcemia sintomatica** conseguono all'alterazione delle funzioni cellulari calcio-regolate e si traducono in **ipereccitabilità neuromuscolare** con spasmi muscolari, **aritmie cardiache** e **crisi convulsive** (tabella 5).

Tabella 5
Segni di ipocalcemia

Neuromuscolari	Positività dei segni di Trousseau e Chvostek Parestesie peribuccali e distali Mialgie Crampi muscolari Tetania Laringospasmo e broncospasmo
Neurologici	Stato confusionale Psicosi e allucinazioni Crisi convulsive
Cardiovascolari	Ipotensione arteriosa Bradycardia Allungamento dell'intervallo QT all'ECG Ipcinesia cardiaca Insufficienza cardiaca acuta Resistenza alla digitale

Nell'ipocalcemia severa o quando vi è il rapido decremento dei valori plasmatici di calcio ionizzato si instaura **la crisi ipocalcémica**. La crisi può essere scatenata o aggravata da iperventilazione, alcalosi metabolica o da altri fattori anche iatrogeni, eventualmente concomitanti, che peggiorano l'ipocalcemia. Le prime manifestazioni sono rappresentate da parestesie periorali e delle estremità, ma il quadro più tipico è costituito dalla tetania. La **crisi tetanica** è caratterizzata da:

- spasmi della muscolatura del volto e degli arti;
- adduzione delle braccia al tronco, flessione dell'avambraccio sul braccio;
- mano con atteggiamento "a mano d'ostetrico";
- spasmo laringeo;
- crisi convulsive;
- manifestazioni cardio-vascolari (ipotensione, bradicardia, alterata contrattilità cardiaca e aritmie).

Molti pazienti presentano un **quadro tetanico atipico**, soprattutto nelle fasi iniziali, caratterizzato da astenia, cefalea, parestesie, dolore addominale, nausea e vomito.

In **età pediatrica** l'ipocalcemia si manifesta spesso senza spasmo muscolare, ma con tremori, fascicolazioni e crisi convulsive.

GESTIONE CLINICA

Un'appropriata gestione clinica dell'ipoPTH cronico richiede sia una corretta diagnosi sia un'adeguata terapia.

Il punto di partenza del work-up diagnostico è generalmente il rilievo di ipocalcemia asintomatica od associata a sintomatologia tipica.

Diagnosi

L'**indagine anamnestica** può evidenziare la presenza di pregressa chirurgia tiroidea/paratiroidea (ipoPTH post-chirurgico), ipocalcemia familiare (ipoPTH da cause genetiche), immunodeficienza o altri difetti congeniti quali cardiopatia congenita, dismorfismo facciale (sindrome di DiGeorge), altre endocrinopatie autoimmuni (come il morbo di Addison) e di candidiasi, come nella Sindrome Polighiandolare Autoimmune tipo 1 (SPA-1). Alla SPA1 possono essere associati inoltre altri disordini autoimmuni, come gastrite cronica atrofica, anemia perniziosa, menopausa precoce, diabete mellito tipo 1, ipofisite e vitiligine.

L'**esame obiettivo** può evidenziare:

- cicatrice chirurgica cervicale: pregressa tiroidectomia, paratiroidectomia;
- vitiligo, candidiasi mucocutanea, alopecia: SPA-1;
- colorito bronzino: emocromatosi;
- brevità delle ossa metacarpali, bassa statura, obesità, facies lunare: pseudoipoPTH.

Gli **accertamenti biochimici essenziali** sono: calcemia totale e albuminemia (oppure Ca^{++}), PTH sierico, fosfatemia, creatininemia, magnesiemia.

L'ipocalcemia deve essere corretta per l'eventuale riduzione della concentrazione plasmatica di **albumina**. Infatti, la riduzione della concentrazione di albumina circolante, la principale proteina legante il calcio ematico, è causa di **pseudoipocalcemia**. Per il calcolo della calcemia corretta può essere usata la seguente formula:

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

Inoltre, devono essere tenute presenti le **alterazioni dell'equilibrio acido-base** che possono influenzare il legame del calcio all'albumina. Infatti, è noto che l'acidosi riduce mentre l'alcalosi aumenta la quota di calcio ematico legato all'albumina, con effetti opposti sul Ca^{++} . Pertanto, ove possibile, è molto utile la determinazione della **calcemia ionizzata** biologicamente attiva.

Il rilievo di **ipocalcemia** ionizzata o corretta per i livelli di albumina **associata a** livelli circolanti di **PTH ridotti** o inappropriatamente normal-bassi è **diagnostico** per **ipoPTH vero**; è generalmente presente anche **fosfatemia aumentata** o nel range alto di normalità.

La causa più frequente è il **danno post-chirurgico**, conseguente ad interventi su tiroide, paratiroidi o altri interventi sul collo, facilmente identificabile mediante l'esame anamnestico ed obiettivo.

Un'altra causa acquisita frequente è l'**ipoPTH autoimmune**, che può risultare sia dalla distruzione immuno-mediata delle paratiroidi sia dall'azione di anticorpi stimolanti il CaSR. Il danno autoimmune è presente anche nella rara SPA-1, disordine familiare a trasmissione autosomica recessiva. La sindrome si manifesta nell'infanzia ed esordisce con la comparsa di candidiasi, seguita da ipoPTH e poi insufficienza surrenalica. Vi è una mutazione del gene che codifica per un fattore proteico che inibisce la risposta autoimmune (gene *AIRE*).

Nell'ipoPTH cronico da **ipomagnesiemia**, la determinazione della magnesuria delle 24 ore distinguerà fra una perdita renale di magnesio da nefropatia o diuretici (in cui la magnesuria è normale o aumentata) e una condizione di malnutrizione o malassorbimento intestinale (in cui la magnesuria è ridotta). In alcuni casi di ipoPTH la magnesemia è normale, mentre potrà essere ridotta la concentrazione intracellulare di magnesio. In questi casi la somministrazione di magnesio è risolutiva ed è in grado di ripristinare la secrezione di PTH dopo pochi minuti.

L'**iper magnesiemia** (che può instaurarsi in rari casi di somministrazione endovenosa di magnesio nella terapia tocolitica o a seguito di accumulo nell'insufficienza renale cronica) può sopprimere la secrezione di PTH attivando il CaSR paratiroideo.

L'**ipoPTH autosomico dominante**, da mutazione iperattivante del gene che codifica per il CaSR, è caratterizzato da livelli di PTH normal-bassi e da un elevato rapporto calcemia/creatininuria (> 0.30). Spesso i pazienti affetti sono asintomatici e non vi è bisogno di trattamento supplementivo, che, quando necessario, è gravato da ipercalcemia con possibile nefrolitiasi e nefrocalcinosi.

Le **cause disgenetiche** di ipoPTH, generalmente nel contesto di sindromi complesse e ad esordio infantile, sono dovute a mutazioni di geni che codificano per fattori di trascrizione o altre proteine fondamentali per lo sviluppo embriologico delle paratiroidi. Tra di esse sono incluse la sindrome di DiGeorge, la sindrome caratterizzata da ipoPTH, sordità e anomalie renali, la sindrome caratterizzata da ipoparatiroidismo, ritardo mentale, ritardo di crescita e dismorfismo. Infine, vi sono sindromi dovute a mutazioni di geni mitocondriali.

Il rilievo di ipocalcemia e iperfosfatemia a fronte di livelli elevati di PTH sierico, in presenza di normale funzionalità renale, è indicativo di **pseudoipoPTH**:

- nei casi funzionali l'evidenza di ipomagnesiemia severa e la normalizzazione della calcemia dopo somministrazione di magnesio sono dirimenti dal punto di vista diagnostico;

- l'esordio infantile, la presenza di osteodistrofia ereditaria di Albright o di altre resistenze ormonali sono molto suggestivi di origine genetica, peraltro rarissima, e la diagnosi va poi confermata da specifiche indagini genetiche (ricerca della mutazione del gene che codifica per la subunità alfa della proteina Gs).

Anche se l'identificazione della causa dell'ipoPTH (tabella 3) può avvalersi di indagini molto complesse e sofisticate, incluse analisi genetiche, spesso rimane ignota (**ipoPTH idiopatico**).

Indagini strumentali

Le indagini strumentali **non sono essenziali per la diagnosi** e sono utilizzate per la valutazione delle manifestazioni cliniche.

In presenza di alterazioni neurologiche, alcune indagini come **Rx cranio, RMN o TC encefalo** potranno evidenziare le tipiche calcificazioni dei nuclei della base o segni di ipertensione endocranica e **l'EEG**, se sono presenti crisi convulsive, potrà rilevare sia "spikes" sia salve parossistiche di onde lente ad alto voltaggio.

In caso di aritmie o scompenso cardiaco, **l'ECG** potrà documentare il tipo di aritmia e **l'ecocardiogramma** segni di ipocinesia diffusa e riduzione della frazione di eiezione.

In caso di disturbi visivi, la **visita oculistica** potrà identificare la presenza di cataratta sottocapsulare o di papilledema da ipertensione endocranica.

L'esame DXA non è attualmente indicato e se eseguito potrà rilevare un aumento della densità minerale ossea.

Diagnosi differenziale

L'ipoPTH deve essere distinto dalle altre cause di ipocalcemia (tabelle 2 e 6).

Tabella 6
Dati ematochimici negli stati ipocalcemicici

Diagnosi	PTH	Fosfatemia	25-OH-D	ALP
IpoPTH	↓	↑	N	N
PseudoipoPTH	↑	↑	N	N
Deficit di vitamina D	↑	↓	↓	N, ↑
Insufficienza renale cronica	↑	↑	N, ↓	N, ↑
Sindrome nefrosica	↑	↓	↓	N, ↑
Insufficienza epatica	↑	↓	↓	N, ↑
Ipomagnesiemia	N, ↓	↓, N	N	N
Rachitismo vit D-dipendente, tipo 1	↑	↓	N, ↑	↓
Rachitismo vit D-resistente, tipo 2	↑	↓	N, ↑	↑

↑ = aumentato, ↓ = ridotto, N = normale

ALP = fosfatasi alcalina totale

Nella diagnostica differenziale dell'ipocalcemia assume rilevanza fondamentale la determinazione del **PTH sierico**, che è ridotto o nel range normal-basso nell'ipoPTH vero, mentre è elevato in tutte le altre condizioni che inducono ipocalcemia.

L'ipovitaminosi D è una causa frequente di ipocalcemia. Essa può essere dovuta a

insufficiente esposizione solare, malassorbimento di vitamina D determinato da alcune malattie dell'apparato gastro-enterico (malattia celiaca, sprue tropicale, enteriti segmentarie, enteropatia essudativa, insufficienza pancreatica cronica, gastroresezione con esclusione del duodeno dal transito alimentare, pregresso by-pass digiuno-ileale), farmaci che riducono l'assorbimento del colesterolo (orlistat, resine a scambio ionico) o che aumentano il catabolismo della vitamina D (farmaci anti-comiziali). Il dosaggio della 25-OH-D è fondamentale per valutare il ruolo causale dell'ipovitaminosi D nel determinare lo stato ipocalcémico: nel deficit di vitamina D (25-OH-D < 20 ng/mL), il PTH sarà elevato e la fosfatemia ridotta; potranno essere inoltre rilevati un aumento della fosfatasi alcalina totale ed ossea ed alterazioni scheletriche da osteoporosi/osteomalacia.

Anche nel **rachitismo** tipo 1 e 2 sono presenti ipocalcemia, livelli elevati di PTH ed ipofosfatemia. In entrambi i casi la 25-OH-D è normale o aumentata ed è dirimente il dosaggio del calcitriolo, ridotto nel primo caso ed aumentato nel secondo. L'esordio infantile e le alterazioni scheletriche indirizzano verso tale diagnosi.

Altre cause di ipocalcemia associate a livelli elevati di PTH sono:

- **“hungry bone syndrome”**, caratterizzata da ipofosfatemia, che interessa alcuni pazienti dopo l'intervento di paratiroidectomia per iperparatiroidismo primario e le metastasi osteoblastiche;
- **insufficienza renale cronica**, caratterizzata da iperfosfatemia, a causa della riduzione dei nefroni funzionanti, aumentata creatininemia e riduzione del filtrato glomerulare;
- **rabdomiolisi** traumatica o metabolica e la **sindrome da citolisi tumorale** possono indurre ipocalcemia, iperfosfatemia ed insufficienza renale acuta.

Terapia

L'**obiettivo** terapeutico primario è il **controllo dei sintomi dell'ipocalcemia**.

In una situazione di **emergenza** quando vi è il sospetto di ipocalcemia e compaiono manifestazioni di tetania muscolare, convulsioni, ipotensione e aritmie cardiache vi è indicazione **alla somministrazione endovenosa di calcio** ancor prima di conoscere il valore del Ca⁺⁺.

La terapia dell'**ipocalcemia severa** si basa sull'impiego di sali di calcio per uso endovenoso (tabella 7).

Tabella 7
Preparati di calcio

Uso endovenoso	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio gluconato, fl 1 g/10 mL: contiene circa 94 mg di calcio elementare per grammo di sale (9.4%) • Calcio cloruro, fl 1 g/10 mL: contiene 272 mg di calcio elementare per grammo di sale (27.2%). È meno usato per il suo effetto irritante e la scarsa tollerabilità in caso di stravasamento ematico (necrosi tessutale).
Uso orale	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio carbonato (è d'obbligo il suo impiego per l'effetto ipofosfatemizzante), cps 500 mg: equivalente a 200 mg di calcio elementare

In pratica si somministrano 1-2 fiale di calcio gluconato da 1 g in 100 cc di NaCl 0.9% o glucosata 5% in **bolo** in 2-5 min. La prima infusione di calcio consente solitamente di ottenere un aumento transitorio (circa 2 ore) del Ca⁺⁺ ed è pertanto necessario instaurare poi una **infusione continua** ev di calcio gluconato nel modo seguente: calcio gluconato 6 fiale da 1 g (60 mL) in 500 cc di soluzione glucosata 5% o NaCl 0.9% (pari a circa 1

mg/mL di calcio elementare) da infondere a una velocità iniziale di 0.5 mL/kg/h (pari a 0.5 mg/kg/h di calcio elementare), aumentando fino a 2.0 mg/kg/h. Per ottenere una velocità di infusione di 0.5 mg/kg/h infondere:

- nel paziente di 50 kg a 25 mL/h;
- nel paziente di 75 kg a 37 mL/h;
- nel paziente di 90 kg a 45 mL/h.

Durante l'infusione è necessario **monitorare Ca⁺⁺ e potassiemia ogni 4-6 ore**, titolando di conseguenza la velocità di infusione. Nei pazienti digitalizzati monitorare l'ECG e controllare più spesso la calcemia.

L'**infusione** va **sospesa** alla scomparsa dei sintomi e al raggiungimento di valori di Ca⁺⁺ > 0.9 mmol/L o calcemia totale > 1.88 mmol/L (7.5 mg/dL).

In caso di ipocalcemia associata ad **ipomagnesiemia severa** (Mg < 0.5 mmol/L), infondere solfato di magnesio 1 g/h per le prime 6 ore seguiti da 1 g ogni 4-6 ore fino a correzione (sono disponibili fl da 1 g/10 mL).

Appena possibile sostituire la somministrazione ev di calcio con quella orale (tabella 7): **calcio carbonato** capsule da 500 mg (equivalente a 200 mg di calcio elementare) sino a un massimo di 3 g/die ed associare analoghi della **vitamina D**, preferibilmente sotto forma di calcitriolo per os alla dose di 0.5-2 µg/die o altri analoghi 1-alfa idrossilati. Infatti, questi ultimi sono più potenti e hanno caratteristiche che li rendono di più facile e sicuro impiego con minor rischio di grave tossicità (tabelle 8 e 9).

Tabella 8
Farmaci contenenti solo vitamina D o analoghi

Nome Farmacologico	Nome Commerciale e Forma farmaceutica
Calcitriolo	Calcitriolo DOC Generici cps 0.25, 0.50 µg Calcitriolo Dr. Reddy's cps 0.25, 0.50 µg Calcitriolo EG cps 0.25, 0.50 µg Calcitriolo Hospira fl ev 1 µg Calcitriolo PH&T fl ev 1 µg, 2 µg Calcitriolo Mylan Generics cps 0.25, 0.50 µg Calcitriolo Teva cps 0.25, 0.50 µg Calcijex fl ev 1 µg Difix, cps 0.25, 0.50 µg Rocaltrol cps 0.25, 0.50 µg
Alfacalcidolo	Dediol cps 0.25 µg, gtt os 2 µg/mL Diseon cps 0.25 µg, cps 1 µg, gtt os 2 µg/mL Diserinal cps 1 µg Sefal cps 1 µg
Calcifediolo	Didrogyl gtt os 0.15 mg/mL
Diidrotachisterolo	Atiten gtt os 1 mg/mL
Colecalciferolo	Dibase gtt os 10.000 UI/mL, flacone os 25.000 UI, fl im/os 100.000 UI, fl im/os 300.000 UI Tridelta fl im/os 100.000 UI, fl im/os 200.000 UI
Ergocalciferolo	Ostelin 800 fl im/os 400.000 UI Vitamina D2 Salf fl im/os 400.000 UI, 600.000 UI

L'obiettivo della **terapia orale** è quello di evitare la comparsa di sintomi da ipocalcemia e le complicazioni a lungo termine, quali nefrolitiasi, nefrocalcosi e deposizione di fosfato di calcio nei tessuti molli. Pertanto bisogna mantenere la calcemia ai limiti inferiori della norma o appena ridotta, la calciuria nel range di norma ed il prodotto calcemia x fosfatemia (misurati entrambi in mg/dL) < 55.

Per controllare l'iperparcalciuria possono essere consigliate dieta iposodica e piccole dosi

di idroclorotiazide.

Per l'iperfosfatemia, qualora non sia sufficiente il carbonato di calcio, sono consigliabili diete a basso contenuto di fosfati ed altri chelanti del fosforo, come ad esempio il magnesio idrossido+algeldrato (Maalox cp).

Il **follow-up** prevede un controllo semestrale di calcemia, fosfatemia e calciuria 24 ore e un controllo oculistico annuale.

Tabella 9
Caratteristiche farmacologiche degli analoghi della vitamina D, in riferimento all'ergocalciferolo o vitamina D2, nella terapia dell'ipoparatiroidismo

	Vit D2 (ergocalciferolo)	Vit D3 (colecalfiferolo)	Diidro- tachisterolo	Calcifediolo (25OH-D)	Alfacalcidolo (1alfaOH-D)	Calcitriolo [1,25 (OH) ₂ -D]
Dosaggio giornaliero (µg)	750-3000	500-2500	250-1000	50-200	0.5-1.5	0.5-1.5
Potenza relativa	1	1.2-1.5	3	15	1500	1500
Tempo di raggiungimento del massimo effetto (giorni)	24-72	28-56	14-28	14-28	3-6	3-4
Tempo di effetto residuo dopo sospensione (giorni)	42-120	42-126	7-21	24-48	3-6	3-4

BIBLIOGRAFIA

- Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. BMJ [2008, 336: 1298-302](#).
- Shoback D. Hypoparathyroidism. N Engl J Med [2008, 359: 391-403](#).
- Tartaglino B. Sali di Calcio. In "Farmaci e Procedure in Medicina d'Urgenza", 2° Edizione, Edizioni Medico-Scientifiche SRL, 2007: 114-20.