

**IPOPARIROIDISMO
E TERAPIA SOSTITUTIVA CON PARATORMONE**Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'ipoparatiroidismo è la conseguenza del deficit o dell'assenza completa del paratormone (PTH), riconducibile a **cause** post-chirurgiche, autoimmuni, congenite e genetiche (per esempio mutazione del gene *AIRE*).

Il rischio di **ipoparatiroidismo post-chirurgico** aumenta negli interventi più demolitivi eseguiti per neoplasie tiroidee con svuotamento linfatico, nell'exeresi paratiroidea per iperparatiroidismo e nella tiroidectomia totale per morbo di Graves (aumentata vascolarizzazione del parenchima). Si presenta in **forma transitoria** (da danno reversibile) nel 20-30% dei casi e in **forma permanente** (si protrae per più di 6 mesi dopo l'intervento e necessita di un adeguato supporto farmacologico) nel 2-5% dei pazienti operati: la notevole variabilità dei dati è riconducibile sia ai parametri utilizzati per la definizione e diagnosi, che all'esperienza e alla tecnica chirurgica dell'operatore.

I **sintomi** più comuni dell'ipoparatiroidismo sono legati all'ipocalcemia e reversibili alla correzione di questa. In relazione a gravità e durata della malattia, i sintomi acuti comprendono parestesie, irritabilità neuro-muscolare (spasmi, tetania, crampi), convulsioni, spasmi laringei e aritmie cardiache (dovute al prolungamento di QT). Le complicanze croniche sono il risultato del protrarsi della condizione di ipocalcemia cronica (cardiomiopatie) e dell'escrezione urinaria di calcio cronicamente elevata (nefrocalcinosi, nefrolitiasi, calcificazioni vascolari), nonché dall'aumento cronico dei livelli di fosfatemia (insufficienza renale progressiva). Non vanno inoltre dimenticati gli effetti attribuibili al basso *turn-over* osseo (aumento della massa ossea e della sua fragilità).

I pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico grave si trovano costretti a dover assumere per tutta la vita calcio, spesso a dosaggi elevati, che talvolta, nelle forme più gravi, non inducono risoluzione dei sintomi e non sono scevri da possibili effetti collaterali (ipercalcemia, danno renale, calcificazioni endo-vascolari). L'ipoparatiroidismo era, fino a poco tempo fa, uno tra i pochi stati di insufficienza ghiandolare non trattabile con la sostituzione dell'ormone mancante. Nel 2002 l'FDA ha approvato l'uso del PTH nella cura dell'osteoporosi, ma già dagli anni '90 in poi alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di **PTH (1-34 e 1-84)** nel trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico. In particolare, Winer e coll hanno dimostrato che la somministrazione sottocutanea biquotidiana di PTH 1-34 (teriparatide) era in grado di ripristinare l'eucalcemia con minori fluttuazioni e di mantenere nella norma l'escrezione urinaria di calcio, riducendo in maniera sostanziale la supplementazione di calcio e calcitriolo (1). Anche la somministrazione di PTH 1-34 attraverso l'uso di una **pompa** ha mostrato ottimi risultati in termini di eucalcemia, migliori valori di magnesemia, ulteriore riduzione della calciuria e, dato più significativo, fabbisogno quotidiano di PTH 1-34 ridotto del 65% vs la doppia somministrazione (2). Tutti questi studi hanno però presentato il limite di aver arruolato una scarsa coorte di pazienti, talvolta a diversa eziologia.

Nel giugno 2013 l'AIFA ha approvato in Italia l'utilizzo del PTH 1-34 nella cura dell'ipoparatiroidismo cronico, inserendo il teriparatide nell'elenco dei medicinali erogabili a **totale carico del SSN**, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, **quale terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave**. Il limite di questa disposizione è l'utilizzo del farmaco **per soli due anni**.

Sulla base dell'esperienza italiana, è stato recentemente pubblicato uno **studio multicentrico AME** (che ha coinvolto 9 centri italiani), volto a investigare gli effetti a **6 mesi del trattamento con PTH 1-34** in una coorte di 42 soggetti adulti omogenei, affetti da **ipoparatiroidismo post-chirurgico** (3). Lo studio ha dimostrato il ripristino dei livelli sierici di calcio e la riduzione delle dosi di calcio e calcitriolo: l'incremento della calcemia è molto rapido, entro i primi 15 giorni di trattamento, e si mantiene stabile a 3 e 6 mesi; simultaneamente decrescono i livelli di fosforo. Così come rilevato da altri autori nel trattamento con PTH 1-84, anche il nostro studio ha dimostrato che l'escrezione urinaria di calcio subisce un lieve incremento, non significativo, nei primi 3 mesi di terapia e poi torna ai valori basali. È possibile che questo sia riconducibile da una parte all'incremento della calcemia e alla susseguente escrezione urinaria, e dall'altra alle modificazioni che il PTH determina sul *turn-over* osseo. Infatti, come in altri studi, abbiamo osservato un incremento della fosfatasi alcalina, riflettente verosimilmente l'aumentato *turn-over* osseo, tipico dell'azione del PTH. È verosimile ipotizzare che una gran quantità di calcio venga rimossa dall'osso, incrementandone l'escrezione urinaria, condizione che torna alla normalità dopo sei



Assunta Santonati (a.santonati@fastwebnet.it)
UOSD di Endocrinologia, AO San Giovanni Addolorata, Roma

mesi di terapia, con la progressiva riduzione della supplementazione di calcio. Secondo Rubin il progressivo incremento della fosfatasi alcalina potrebbe riflettere indirettamente il recupero della funzione osteoblastica, attraverso l'incremento della differenziazione cellulare degli osteoblasti e l'aumento dell'apoptosi degli osteoclasti. Appare quindi chiaro che a differenza dell'azione del PTH sui pazienti osteoporotici, **la terapia sostitutiva con PTH negli ipoparatiroidi può causare un decremento della densità minerale dell'osso** (patologicamente elevata in questi pazienti), garantendo un più fisiologico metabolismo dell'osso.

Un altro importante risultato, emerso dalla terapia con PTH 1-34 nello studio italiano dell'AME group, è stato il significativo **miglioramento degli aspetti correlati alle funzioni fisiche e mentali**, valutate attraverso la somministrazione di questionari (*RAND36-Item Health Survey*) finalizzati alla valutazione della qualità della vita (QoL). I pazienti da lungo tempo ipoparatiroidi possono rappresentare un buon modello di valutazione, essendo stati eucalcemici prima dell'intervento di tiroidectomia. La necessità di assumere grandi quantità di calcio e calcitriolo, spesso poco tollerate per i disturbi gastro-intestinali, rende i pazienti farmaco-dipendenti, e talora senza evidenti miglioramenti sulla QoL. Tuttavia, non possiamo affermare con certezza che l'incremento di calcemia o la riduzione della dose di supplementazione siano direttamente correlati al miglioramento della QoL. Non possiamo, infatti, escludere che questa sia migliorata dallo stesso PTH. Saranno necessari ulteriori studi per meglio chiarire la questione.

Nel 2010 il gruppo di Bilezikian ha pubblicato (4) i risultati di uno studio condotto su 30 pazienti, trattati per due anni con PTH 1-84 (paratormone intatto, Natpara), somministrato alla dose quotidiana di 100 µg sc. I risultati hanno confermato la riduzione significativa della richiesta di calcio e calcitriolo, con calcemia stabile e riduzione della calciuria. Successivi lavori (5) hanno dimostrato che, dopo quattro anni, il trattamento con PTH 1-84 migliora notevolmente le capacità fisiche e mentali, con impatto positivo sulla QoL.

Questi importanti risultati hanno dato il via allo studio REPLACE (6), randomizzato in doppio cieco, il quale ha dimostrato che 50, 75 o 100 µg/die di PTH sc erano efficaci e molto ben tollerati per ripristinare l'attività endogena del PTH. Il trattamento consente di mantenere valori fisiologici di calcemia, riduce o elimina la necessità di assumere calcio per via orale e vitamina D attiva, migliora e/o risolve il problema dell'iperparatiroidismo, riduce l'iperfosfatemia e riconduce verso la normalità il metabolismo osseo. Questi risultati hanno consentito l'approvazione del Natpara per il trattamento a lungo termine dei pazienti con ipoparatiroidismo negli USA (FDA 23/1/2015). L'EMA sta valutando l'approvazione del farmaco in Europa. Alla luce del limite di 2 anni imposto alla terapia con teriparatide (approvata solo in Italia per l'ipoparatiroidismo) dall'AIFA e recentemente confermato (sulla base degli studi registrativi per l'uso del PTH nella terapia dell'osteoporosi), si spera che il PTH 1-84 arrivi al più presto anche in Italia.

Bibliografia

1. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [1998, 83: 3480-6](#).
2. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 391-9](#).
3. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, et al, and Hypoparathyroidism AME group. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a prospective open label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3590-7](#).
4. Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* [2010, 21: 1927-35](#).
5. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 137-44](#).
6. 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](#).