

Libro Bianco

Iparatiroidismo Cronico

Promosso da FIRMO - Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso

Libro Bianco

Ipoparatiroidismo Cronico

FIR
MO
ONLUS
FONDAZIONE ITALIANA RICERCA SULLE MALATTIE DELL'OSSEO

Promosso da FIRMO - Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso

Faculties

Maria Luisa Brandi - *Firenze*

Rocco Bellantone - *Roma*

Matteo Cannizzaro - *Catania*

Luisella Cianferotti - *Firenze*

Gian Lorenzo Dionigi - *Varese*

Anton Giulio Faggiano - *Napoli*

Guido Gasparri - *Torino*

Francesca Giusti - *Firenze*

Maurizio Iacobone - *Padova*

Giovanna Mantovani - *Milano*

Laura Masi - *Firenze*

Paolo Miccoli - *Pisa*

Luciano Pezzullo - *Napoli*

Alfredo Pontecorvi - *Roma*

Francesco Tonelli - *Firenze*

Indice

Introduzione – Un libro bianco dedicato all'ipoparatiroidismo	9
Definizione ed epidemiologia dell'ipoparatiroidismo	11
Tabella 1. Dati epidemiologici internazionali a confronto sui casi di ipoparatiroidismo cronico	13
Cause di ipoparatiroidismo	15
Ipoparatiroidismo postchirurgico	15
Ipoparatiroidismo non chirurgico	16
Ipoparatiroidismo legato a difetti genetici	17
1. Disturbi della formazione delle ghiandole paratiroidi	18
a) Sindrome di DiGeorge	18
b) Sindrome con ipoparatiroidismo, displasia renale e sordità.....	19
c) Sindrome di Kenny-Caffey 1 e 2.....	20
d) Mutazioni nelle cellule gliali (GCM2) - ipoparatiroidismo familiare isolato di tipo 2, FIH2	20
e) Ipoparatiroidismo X-linked.....	21
2. Disturbi mitocondriali associati a ipoparatiroidismo	21
3. Disturbi genetici della sintesi e secrezione del PTH	22
a) Ipocalcemia autosomica dominante di tipo 1	22
b) Ipocalcemia autosomica dominante di tipo 2	23
c) Ipoparatiroidismo familiare isolato di tipo 1	24
d) Sindromi da ipomagnesiemia ereditaria	24
4. Disturbi da danno alle ghiandole paratiroidi (ipoparatiroidismo autoimmune)	25
a) Sindrome autoimmune poliendocrinopatia-candidosi- distrofia ectodermica (APECED)	25
b) Ipoparatiroidismo isolato autoimmune.....	26
5. Disturbi enzimatici associati a ipoparatiroidismo.....	26
Ipoparatiroidismo legato a forme non genetiche.....	26

Deficit della risposta al PTH.....	27
Pseudo ipoparatiroidismo	27
Pseudoipoparatiroidismo tipo 1a	27
Pseudoipoparatiroidismo tipo 1b.....	28
Pseudoipoparatiroidismo tipo 1c	29
Pseudoipoparatiroidismo tipo 2	27
Tabella 2. Cause di ipoparatiroidismo.....	30
Tabella 3. Ipoparatiroidismo legato a difetti genetici	31
Diagnosi dell'ipoparatiroidismo.....	32
Clinica dell'ipoparatiroidismo	34
Manifestazioni muscolari	34
Manifestazioni ossee.....	35
Rischio di frattura	36
Manifestazioni renali.....	36
Manifestazioni neurologiche.....	37
Manifestazioni cardiache.....	38
Manifestazioni gastrointestinali.....	39
Manifestazioni oftalmiche	39
Manifestazioni cutanee.....	40
Manifestazioni dentali	40
Qualità della vita	40
Tabella 4. Segni e sintomi dell'ipoparatiroidismo.....	42
Trattamento standard e nuovi approcci terapeutici dell'ipoparatiroidismo cronico	43
La proposta di A.P.P.I. e le priorità dei pazienti	51
Referenze	52

Introduzione - Un libro bianco dedicato all'ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo è una malattia endocrina rara, caratterizzata da bassi livelli di calcio nel sangue, elevati livelli di fosforo e bassi o inappropriati livelli di paratormone.

Proprio perché rara, questa malattia ha ricevuto l'attenzione dell'endocrinologo piuttosto di recente. Negli ultimi anni, l'interesse nei confronti della comprensione degli aspetti epidemiologici, genetici, scheletrici e terapeutici di tale patologia è cresciuto, sia grazie all'attività scientifica di gruppi internazionali che stanno ridefinendo la gestione clinica di questo disordine endocrino, sia per l'arrivo di nuovi presidi terapeutici dedicati.

Data la cronicità della malattia e l'esistenza di nuove opzioni terapeutiche per i pazienti refrattari alle terapie convenzionali, esiste la forte necessità che tutte le terapie prescrivibili siano accessibili ai pazienti.

Conoscere l'ipoparatiroidismo vuol dire poter programmare gli interventi sociali, politici e sanitari per intervenire in modo efficace e così cambiare la vita dei pazienti.

Questo *Libro Bianco* nasce dalla necessità di far conoscere ai decisori politici, alle autorità sanitarie e alla classe medica una malattia rara e fino a poco tempo fa orfana di terapie mirate. Il *Libro Bianco* vuole rispondere alle pressanti, ma spesso inascoltate, richieste dei pazienti.

L'Associazione per i Pazienti con Ipoparatiroidismo (A.P.P.I.) si propone con questo *Libro Bianco* di focalizzare l'attenzione sulla necessità, nella gestione dei pazienti con ipoparatiroidismo, di un approccio multidisciplinare, necessario a garantire un percorso di cura ottimale. In un universo decisionale che richiede la costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici specifici per patologia, l'ipoparatiroidismo non può essere dimenticato.

Definizione ed epidemiologia dell'ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo è considerato una malattia endocrinologica rara, caratterizzata da bassi livelli di calcio nel sangue, elevati livelli di fosforo e bassi o inappropriati livelli di paratormone. I dati sull'epidemiologia globale di questa malattia sono ancora incompleti; la sua prevalenza è stimata in circa 23-37 casi per 100.000 persone/anno (1). La mancanza di una vera e propria definizione di ipoparatiroidismo permanente e di registri nazionali ed internazionali specifici ha fatto sì che gli studi esistenti si siano avvalsi prevalentemente di registri sanitari pubblici non anonimi o database di richieste di risarcimento assicurativo (2). I dati così raccolti riflettono prevalentemente l'epidemiologia della forma più comune di ipoparatiroidismo, quella postchirurgica, che è più frequente negli adulti; di converso nei bambini sono più comuni le cause genetiche, che rappresentano la forma più rara (3). Dobbiamo considerare che i dati sulla prevalenza e l'incidenza di ipoparatiroidismo postchirurgico dipendono fortemente dalle prestazioni chirurgiche nei diversi Stati. Paesi come la Danimarca o gli Stati Uniti concentrano gli interventi al collo in pochi centri con elevata competenza chirurgica, mentre in paesi come l'Italia o altri paesi del Mediterraneo, gli interventi al collo vengono eseguiti in centri distribuiti su tutto il territorio nazionale, con livelli di esperienza nella chirurgia non sempre omogenei, e quindi con una maggiore frequenza delle complicanze postchirurgiche, fra cui, appunto, l'ipoparatiroidismo (4-6). Negli Stati Uniti, la prevalenza dell'ipoparatiroidismo, stimata dall'analisi di un ampio database di sinistri assicurativi su un periodo di un anno, è stata di 77.000 casi su una popolazione di circa 300 milioni di individui

(ovvero 25 casi/100.000 adulti/anno) (4) (Tabella 1). Dati analoghi sono emersi da uno studio longitudinale più piccolo eseguito a Rochester, Minnesota (USA), in cui la prevalenza di ipoparatiroidismo cronico era di 37 casi/100.000. Studi simili condotti in Danimarca, dove sono disponibili registri sanitari regionali e nazionali non anonimi, hanno mostrato una prevalenza complessiva comparabile di ipoparatiroidismo di 22 casi/100.000 individui (5). In Scozia, dallo studio di Vadiveloo si ha una prevalenza stimata di 23 casi/100.000 (6)

La prevalenza in altri paesi europei come la Norvegia, calcolata dall'analisi dei codici ICD (codici di dimissione ospedaliera), è apparsa inferiore (ovvero 5-10 casi/100.000) (7, 8). Le informazioni sull'epidemiologia dell'ipoparatiroidismo, anche in Italia, sono ricavabili da studi effettuati attraverso l'analisi dei codici ICD e la prescrizione di terapia cronica con vitamina D attiva (7, 9). La valutazione indiretta di casi di ipoparatiroidismo attraverso l'analisi di banche dati di prescrizione appartenenti a una regione italiana, con rilevazione di soggetti in terapia cronica (almeno 6 mesi) con metaboliti attivi della vitamina D, ha dimostrato una prevalenza di 27 casi/100.000 (9), dato che è in linea con i risultati precedenti. Saranno necessari ulteriori studi epidemiologici a livello italiano per valutare l'incidenza e la prevalenza delle varie forme di questa patologia. La stima dei casi con ipoparatiroidismo e delle loro caratteristiche è fondamentale per selezionare i casi refrattari alla terapia convenzionale con calcio e vitamina D attiva e adatti alla terapia ormonale sostitutiva con il paratormone, diventato disponibile in USA ed Europa.

I dati relativi alla mortalità dovuta all'ipoparatiroidismo sono scarsi e incoerenti (5, 6, 10).

L'analisi della letteratura ci mostra che i pazienti con ipoparatiroidismo non adeguatamente controllati necessitano di maggiori risorse sanitarie con maggiori spese e presentano un carico significativo di malattia, con un'ampia gamma di sintomi che impattano negativamente sulla loro vita (11).

Tabella 1. Dati epidemiologici internazionali a confronto sui casi di ipoparatiroidismo cronico

Paese	Casi di ipoparatiroidismo cronico su 100.000
Stati Uniti	25/100.000
Minnesota (USA)	37/100.000
Italia	27/100.000
Scozia	23/100.000
Danimarca	22/100.000
Norvegia	5-10/100.000

Cause di ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo si verifica quando le ghiandole paratiroidi non secernono una quantità sufficiente di ormone paratiroideo (PTH) al fine di mantenere la calcemia nella norma. Le tabelle 2 e 3 riassumono la classificazione di tutte le forme di ipoparatiroidismo. Si parla, invece, di pseudo-ipoparatiroidismo (PHP) quando il PTH, seppur presente, non riesce a svolgere la sua funzione poiché vi è una resistenza al PTH stesso.

Ipoparatiroidismo postchirurgico

L'ipoparatiroidismo postchirurgico è la forma più frequente di ipoparatiroidismo acquisito conseguente ad interventi chirurgici di tiroidectomia o paratiroidectomia (1). Un transitorio ipoparatiroidismo è spesso frequente dopo un intervento al collo, tuttavia un quadro di ipoparatiroidismo che dura oltre 6 mesi dall'intervento chirurgico è verosimilmente cronico. In questi pazienti il quadro clinico può essere caratterizzato da un periodo di relativa mancanza di sintomi e le alterazioni biochimiche possono essere rilevabili casualmente durante un controllo degli esami ematici o per accertamenti correlati a disturbi non specifici, come affaticamento e debolezza muscolare. In alcuni casi invece le manifestazioni cliniche e le alterazioni biochimiche sono più acute e severe.

L'incidenza di ipoparatiroidismo postchirurgico è molto variabile e dipende dal grado di esperienza del centro chirurgico. La maggior parte degli studi sull'incidenza di ipoparatiroidismo transitorio e cronico dopo

un intervento chirurgico al collo sono stati condotti in centri singoli o di piccole dimensioni. L'incidenza di ipoparatiroidismo transitorio variava dal 5,4% al 27,9%, mentre l'incidenza di ipoparatiroidismo permanente variava dallo 0,3% al 16,7% (12-14).

La maggior parte di questi studi ha rilevato un aumento del rischio di ipoparatiroidismo permanente quando i livelli di PTH erano bassi il primo giorno postoperatorio (15) o in presenza di tumori maligni, di chirurghi inesperti, di interventi chirurgici estesi o di ghiandole paratiroidi identificate nel campione istologico.

Oltre all'ipoparatiroidismo postchirurgico, esistono diverse altre forme di ipoparatiroidismo, meno frequenti, qui di seguito descritte.

Ipoparatiroidismo non chirurgico

L'ipoparatiroidismo non chirurgico rappresenta circa il 25% delle forme di ipoparatiroidismo e può essere dovuto ad eziologie molto diverse, come malattie genetiche con eziologia nota, malattie autoimmuni metaboliche e ipoparatiroidismo idiopatico.

La prevalenza di queste forme in uno studio danese (5) e in uno norvegese (16) è abbastanza simile, rispettivamente 2,3 casi/100.000 persone e 3,0 casi/100.000 persone. Lo studio sudcoreano di Kim et al. (10) ha rilevato relativamente al 2005 una prevalenza leggermente inferiore, pari a 0,2 casi/100.000 persone, con un aumento a 1,1 casi/100.000 persone entro il 2015.

Nel lavoro di Nakamura et al. (17) è stata riportata una prevalenza per il Giappone di 0,72 casi/100.000 persone. Nel 1981, Zlotgora (18) ha studiato l'ipoparatiroidismo idiopatico in Israele e ha riscontrato una prevalenza di 0,9 casi/100.000 persone. Lo studio di Vadiveloo et al. (6) ha riportato una maggiore prevalenza, pari a 17 casi/100.000 persone, nella popolazione scozzese. Gronskaia (19), nel suo lavoro condotto in Russia, ha trovato 20 (10%) pazienti con ipoparatiroidismo non chirurgico, di cui il 4,5% con un quadro di ipoparatiroidismo legato a sindromi genetiche.

Ipoparatiroidismo legato a difetti genetici

L'ipoparatiroidismo congenito può essere causato da mutazioni germinali in vari geni e può insorgere come forma isolata o sindromica, quest'ultima in associazione ad altre alterazioni endocrine e non-endocrine (22-26). Le forme genetiche possono essere causate da mutazioni su geni che alterano il corretto sviluppo delle ghiandole paratiroidi (i.e. mutazioni omozigoti inattivanti del gene *GCM2*) o possono comportare una ridotta sintesi o un ridotto rilascio di PTH (i.e. mutazioni inattivanti del gene *PTH* o mutazioni attivanti dei geni *CaSR* e *GNAI1*, rispettivamente). Il PHP congenito è invece una forma dovuta alla resistenza al PTH, si suddivide in diversi sottotipi ed è anch'esso causato da difetti ereditari su specifici geni, quali ad esempio *PTH1R*.

Le varie forme di ipoparatiroidismo e PHP hanno in comune l'ipocalcemia e l'iperfosforemia causate, nel primo caso, da bassi livelli circolanti di PTH e nel secondo dalla non-responsività dei tessuti bersaglio (tubuli prossimali del rene) all'ormone PTH che, in questi pazienti, risulta elevato ma non capace di svolgere la sua azione ormonale.

In entrambe le condizioni cliniche i livelli circolanti di 1-25di-idrossivitamina D3 [1,25(OH)2D3] sono usualmente bassi e ciò determina un ridotto assorbimento intestinale di calcio.

Nell'ipoparatiroidismo, la quota di calcio filtrata e l'eliminazione di calcio nelle urine nell'arco delle 24 ore può essere ridotta o inappropriatamente normale.

Nel PHP la quota di calcio escreta con le urine è più bassa rispetto all'ipoparatiroidismo poiché è presente una resistenza renale al PTH ristretta ai tubuli prossimali; sono invece presenti livelli di PTH elevati con una normale risposta all'ormone da parte dei tubuli distali, dove il calcio viene normalmente riassorbito. Questi pazienti con PHP hanno spesso un aumentato turnover osseo con aumento dei livelli circolanti di fosfatasi alcalina ossea, mentre nell'ipoparatiroidismo la fosfatasi alcalina ossea è normale e il riassorbimento osseo è diminuito.

Nell'ipoparatiroidismo e nel PHP, l'escrezione di *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) nefrogenico è bassa, e il riassorbimento tubulare di fosfati è elevato. Tuttavia, mentre i pazienti con ipoparatiroidismo mostrano un notevole aumento dell'escrezione urinaria di cAMP quando si somministra PTH per via parenterale (Ellsworth-Howard test), i pazienti con PHP non rispondono al PTH esogeno, a causa di una resistenza dei tubuli renali prossimali all'ormone (11).

1. Disturbi della formazione delle ghiandole paratiroidi

Si tratta di un gruppo di disturbi in cui le ghiandole paratiroidi non si formano correttamente durante lo sviluppo embrionale, con conseguente produzione insufficiente di PTH. Lo spettro fenotipico dell'ipoparatiroidismo varia dall'assenza di sintomi nei portatori del gene mutato, all'ipocalcemia grave e alle convulsioni. Sebbene l'ipocalcemia sia spesso presente durante l'infanzia, i sintomi potrebbero non essere evidenti fino all'età adulta (27, 28).

A) SINDROME DI DIGEORGE

L'incidenza della sindrome di DiGeorge è risultata essere 1/4000-5000 nati (29). La sindrome è causata principalmente da mutazioni che si manifestano *de novo* durante lo sviluppo embrionale, dando origine a mosaicismi genici e comportando di conseguenza una notevole eterogeneità nelle manifestazioni cliniche, che è una caratteristica di questa patologia. Sono stati riportati rari casi di ereditarietà autosomica dominante. Studi molecolari hanno associato la sindrome di DiGeorge (70-80% dei casi) ad una delezione in eterozigosi sul *locus* 22q11.21-q11.23 (29), contenente il gene *TBX1*. In rari casi sono state descritte mutazioni puntiformi o microdelezioni intrageniche di *TBX1*.

Tale gene codifica per un fattore di trascrizione (T-box) che è altamente espresso nel tessuto embrionale. Anche i pazienti con delezione di 10p13, 17p13, e 18q21 hanno un fenotipo sovrapponibile alla sindrome di DiGeorge.

Data la notevole varietà fenotipica della sindrome, queste condizioni cliniche sono identificate con l'acronimo CATCH-22, che comprende: "Complex of Abnormal facies", "Thymic hypoplasia", "Cleft palate", e "Hypocalcemia with deletion of chromosome 22q11".

Clinicamente la sindrome di DiGeorge include:

- ipocalcemia asintomatica causata da ipoparatiroidismo (60% dei casi). Può verificarsi durante il periodo neonatale, ma può anche presentarsi per la prima volta nella tarda infanzia o nell'età adulta, e persino aumentare e diminuire (30). Occasionalmente, l'ipocalcemia è la prima presentazione clinica che porta alla diagnosi di DGS durante l'età adulta (31).
- difetti cardiaci congeniti
- alterazioni del palato (cleft)
- *facies* dismorfica
- alterazioni renali con insufficiente funzionalità renale
- aplasia timica o ipoplasia con immunodeficienza, malattie autoimmuni; nel tempo si verificano ritardo nello sviluppo e malattie psichiatriche come la schizofrenia.

B) SINDROME CON IPOPARATIROIDISMO, DISPLASIA RENALE E SORDITÀ

La sindrome con ipoparatiroidismo, displasia renale e sordità (*hypoparathyroid deafness renal dysplasia syndrome*, o HDR) è stata riportata per la prima volta nel 1992 (32) come malattia a carattere autosomico dominante. Tale patologia è stata associata a un difetto genico eterozigote del gene *GATA3*, la cui delezione determina una aploinsufficienza del fattore di trascrizione *GATA3*, proteina critica per lo sviluppo delle ghiandole paratiroidi, del rene e dell'orecchio (33). I pazienti affetti da tale sindrome hanno un'ipocalcemia asintomatica con livelli di PTH non dosabili o inappropriati per i valori di calcio plasmatico. La triade classica della sindrome HDR si verifica nella metà dei pazienti, con ipoacusia neurosensoriale, ipoparatiroidismo e

displasia renale, che colpiscono rispettivamente oltre il 90%, l'80% e il 60% dei casi (34).

c) SINDROME DI KENNY-CAFFEY 1 E 2

La sindrome di Kenny-Caffey di tipo 1 (KSC1) e la sindrome da ritardo e dismorfismo da ipoparatiroidismo (HRDS), denominata anche sindrome di Sanjad-Sakati, sono disturbi molto rari, ereditati con carattere autosomico recessivo, caratterizzati da fenotipi diversi.

Entrambe le forme sono conseguenza di mutazioni bialleliche del gene *TBCE* localizzato nel cromosoma 1q42-43 (35). L'ipoparatiroidismo è stato descritto essere associato a ritardo mentale, anomalie oculari, *facies* dismorfiche, bassa statura, ossa lunghe più piccole, con corticale relativamente più spessa e stenosi midollare, osteosclerosi del cranio con macrocefalia, dentizione anomala.

La sindrome di Kenny-Caffey di tipo 2 (KCS2) è una patologia con fenotipo clinico simile a KSC1 (fenocopia), avente però trasmissione autosomica dominante, e causata da mutazioni eterozigoti del gene *FAM111A* (36).

d) MUTAZIONI NELLE CELLULE GLIALI (GCM2) - IPOPARATIROIDISMO FAMILIARE ISOLATO DI TIPO 2, FIH2

Mutazioni omozigoti con totale perdita di funzione del gene *GCM2*, un regolatore chiave dello sviluppo embrionale delle ghiandole paratiroidi, sono state identificate in pazienti con forme familiari di ipoparatiroidismo (noto anche come ipoparatiroidismo familiare isolato di tipo 2, FIH2). I pazienti con estese delezioni intrageniche bialleliche sviluppano ipoparatiroidismo, mentre i portatori di mutazione eterozigote non mostrano un fenotipo clinico.

Le concentrazioni di PTH possono essere rilevabili in alcuni pazienti; la gravità del fenotipo e l'età di presentazione possono essere variabili, quindi la diagnosi potrebbe anche essere ritardata fino all'età adulta (37).

E) IPOPARATIROIDISMO X-LINKED

La forma di ipoparatiroidismo X-linked è stata riportata in due soggetti del Missouri (38) che si sono rivelati parenti. Da questa forma sono affetti soltanto gli uomini che presentano una storia infantile di epilessia e ipocalcemia. Il gene coinvolto è localizzato sul cromosoma Xq26-27 (39). L'inserzione di materiale genetico dal cromosoma 2p25.3 nel cromosoma Xq27.1 è verosimilmente la causa di un'alterazione del gene *SOX3* che controlla il processo di trascrizione determinando così un inadeguato sviluppo delle paratiroidi (40).

2) Disordini mitocondriali associati a ipoparatiroidismo

Le malattie mitocondriali sono causate da mutazioni nel DNA nucleare o nel DNA mitocondriale (mtDNA) che codificano per proteine importanti per la struttura o la funzione dei mitocondri (41). Queste malattie sono caratterizzate da esordio precoce e segni e sintomi gravi. L'ipoparatiroidismo può essere presente soprattutto nei pazienti che sopravvivono fino all'età adulta (42, 43).

La sindrome di Kearns-Sayre (KSS), è una malattia con esordio precoce e lento peggioramento di oftalmoplegia esterna progressiva, retinite pigmentaria, sordità neurosensoriale bilaterale, disartria, anomalie cardiache funzionali, atassia cerebellare, convulsioni, deficit cognitivo, miopatia muscolo scheletrica, insufficienza renale; raramente si può associare a ipoparatiroidismo (44, 45). La sindrome del midollo-pancreas di Pearson, che fa parte dello spettro KSS, tipicamente fatale nei primi anni di vita, è stata associata all'ipoparatiroidismo.

La sindrome di encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS), dovuta a mutazione nel mtDNA, è caratterizzata principalmente da manifestazioni neurologiche specifiche, nonché da altre manifestazioni secondarie come ipoparatiroidismo, bassa statura, diabete mellito, cardiomiopatia, disturbi cardiaci funzionali, un certo grado di deterioramento cognitivo e problemi gastrointestinali (46).

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (ACADMD), il deficit di idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD) e il deficit di proteina trifunzionale mitocondriale (MTPD) sono rari disordini sindromici che possono essere associati a ipoparatiroidismo; sono causati da mutazioni sul DNA nucleare che alterano la funzionalità dei mitocondri, rispettivamente nei geni *ACADMD*, *HADHA*, e *HADHA/HADHB* (47). Queste patologie sono principalmente caratterizzate da un decorso progressivo prolungato con miopatia, rabdomiolisi e neuropatia assonale sensoriale, che può anche essere complicata da ipoparatiroidismo (47).

3) Disordini genetici della sintesi e secrezione del PTH

Questi disturbi comprendono forme sindromiche e non-sindromi che caratterizzate da una alterata sintesi e/o secrezione del PTH, dovute a mutazioni su geni che regolano il metabolismo del calcio ed il rilascio del PTH e geni responsabili della sintesi di questo ormone, incluso il gene *PTH* stesso.

A) IPOCALCEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE DI TIPO 1

Il recettore sensibile al calcio (*CaSR*), è fondamentale nella regolazione dell'omeostasi del calcio (48, 49) ed è presente in numerosi tessuti, ma soprattutto nelle paratiroidi e nei reni (50). L'aumento del calcio ionizzato circolante attiva il *CaSR* sulle cellule principali delle paratiroidi, portando a una diminuzione della secrezione di PTH che, a sua volta, inibisce il rilascio di calcio dall'osso, l'attivazione della vitamina D e il riassorbimento renale del calcio. Inoltre, l'attivazione del *CaSR* nei tubuli renali inibisce direttamente il riassorbimento renale del calcio, aggravando ulteriormente gli effetti renali del basso PTH (51). Mutazioni genetiche eterozigoti attivanti il gene *CaSR* sono responsabili dell'ipocalcemia autosomica dominante di tipo 1 (ADH1) (52, 53). L'ADH1 è caratterizzata da gradi variabili di ipocalcemia e ipomagnesiemia, con ormone paratiroideo (PTH) anormalmente basso o normale, iperfosfatemia e ipercalciuria severa tanto che i

pazienti con ADH1 sono ad alto rischio di nefrocalcinosi, nefrolitiasi e funzionalità renale compromessa (54). In casi particolarmente gravi, alcuni pazienti con varianti *CaSR* patogene attivanti sono classificati come affetti da ADH1 con una sindrome tipo Bartter (Tipo 5), con risultati variabili di ipopotassiemia, alcalosi metabolica, iperreninemia e iperaldosteronismo secondario (55, 56). Tale patologia presenta gradi diversi di sintomatologia; questo porta spesso ad una diagnosi ritardata, con ipocalcemia rilevata durante lo screening di laboratorio di routine o dopo la diagnosi in un membro della famiglia. La terapia per i pazienti con ADH1 consiste nel mantenere i livelli di calcio vicini o leggermente al di sotto del limite inferiore della norma utilizzando calcio, magnesio e analoghi della vitamina D attivata (ad es. calcitriolo, alfacalcidolo). Tuttavia, alcuni pazienti continuano a manifestare sintomi neuromuscolari e cognitivi di ipocalcemia e vanno incontro a complicazioni renali. La terapia con teriparatide sottocutanea intermittente e continua (PTH 1-34), in alcuni studi clinici, ha dimostrato un miglioramento dell'ipocalcemia con effetti variabili sull'iper calciuria (57-59).

B) IPOCALCEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE DI TIPO 2

G11 è una delle proteine intracellulari leganti nucleotidi della guanina (proteina G), che trasmette segnali a valle del *CaSR*. Mutazioni germinali attivanti di *GN11*, il gene che codifica per la subunità alfa di G11, sono state identificate in pazienti con ipocalcemia autosomica dominante di tipo 2 (ADH2) (60,61), una fenocopia di ADH1 in cui i pazienti affetti non presentavano mutazioni *CaSR* rilevabili. Le mutazioni attivanti in *GN11* determinano una maggiore sensibilità delle cellule paratiroidee principali al calcio extracellulare e la soppressione della sintesi e secrezione di PTH in presenza di concentrazioni di calcio ione circolante normali o basse. I pazienti con ADH2 manifestano ipocalcemia da lieve a moderata, iperfosfatemia e PTH inappropriatamente basso. L'iper calciuria correlata al trattamento potrebbe essere più lieve rispetto ai pazienti con ADH1. Inoltre i pazienti con ADH2 presentano bassa statura rispetto ai loro familiari

non affetti (fenotipo ipoparatiroideo) (62-64). I pazienti, come per l'ADH1, vengono trattati con calcio orale e vitamina D attivata, monitorando l'iperocalciuria correlata al trattamento.

C) IPOPARATIROIDISMO FAMILIARE ISOLATO DI TIPO 1

Forme rare di ipoparatiroidismo familiare isolato sono la conseguenza di mutazioni inattivanti del gene che codifica per il PTH e che alterano la sintesi dell'ormone. Tali forme non-sindromiche possono essere ereditate come un carattere autosomico recessivo o dominante (65, 66) e sono classificate, nel loro insieme, come ipoparatiroidismo familiare isolato di tipo 1.

Mutazioni omozigoti nel gene per il pre-pro-PTH sono responsabili delle forme autosomiche recessive e determinano una condizione clinica con livelli di PTH non dosabili nel sangue. Ciò determina ipocalcemia e iperfosforemia. L'analisi del gene mediante sequenziamento del DNA ha rivelato che la maggior parte delle mutazioni si trova nell'esone 2 (67, 68). Recentemente, sono state descritte due mutazioni nell'esone 3 che interessano la proteina matura.

Mutazioni omozigoti nel gene per il pre-pro-PTH sono responsabili delle forme autosomiche recessive e determinano una condizione clinica con livelli di PTH non dosabili nel sangue. Ciò determina ipocalcemia e iperfosforemia. L'analisi del gene mediante sequenziamento del DNA ha rivelato che la maggior parte delle mutazioni si trova nell'esone 2 (67, 68). Recentemente, sono state descritte due mutazioni nell'esone 3 che interessano la proteina matura.

D) SINDROMI DA IPOMAGNESIEMIA EREDITARIA

Rare sindromi da ipomagnesemia geneticamente determinate possono portare a ipoparatiroidismo, essendo il magnesio un regolatore della secrezione di PTH. Ipomagnesemia, ipocalcemia e sintomi correlati all'irritabilità neuromuscolare possono essere le uniche manifestazioni, ma più spesso sono associati altri segni e sintomi all'interno di sindromi complesse, come:

- la nefroalcalinosi (HOMG1) (69);
- la perdita progressiva della funzione renale e l'amelogenesi imperfetta (HOMG3 e 5);
- ritardo psicomotorio da lieve a moderato (HOMG4) (70);
- grave compromissione della vista (HOMG5) (71);
- alcalosi metabolica ipokaliemica e condrocalcinosi (sindrome di Gitelman) (69);
- atassia episodica progressiva (EA1) (72);
- ipertensione e ipercolesterolemia (ipomagnesiemia, ipertensione e sindrome da ipercolesterolemia) (73);
- compromissione psicomotoria (ipomagnesiemia, convulsioni e ritardo mentale 1 e 2) (74, 75).

Molte di queste sindromi possono manifestarsi in età adulta.

4. Disturbi da danno alle ghiandole paratiroidi (ipoparatiroidismo autoimmune)

L'ipoparatiroidismo autoimmune può manifestarsi come malattia acquisita o come componente della sindrome autoimmune poliendocrinopatia-candidosi-distrofia ectodermica (APECED).

A) SINDROME AUTOIMMUNE POLIENDOCRINOPATIA-CANDIDOSI-DISTROFIA ECTODERMICA (APECED)

Nota anche come sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 (o APS1) è una malattia monogenica causata da mutazioni bialleliche inattivanti del gene *AIRE* (regolatore autoimmune) (76). Clinicamente si caratterizza per la presenza di candidosi mucocutanea cronica (75-85% dei casi), morbo di Addison (63-83% dei casi) e ipoparatiroidismo (73-90% dei casi). L'eruzione orticarioide, presente nella prima infanzia insieme alla candidosi mucocutanea cronica, può portare a una diagnosi precoce (77). L'ipoparatiroidismo si manifesta generalmente nell'infanzia o adolescenza. La comparsa delle altre manifestazioni cliniche può avvenire anche successivamente.

Anticorpi specifici quali anti-NALP5, anti-interferone omega, anti-triptofano-idrossilasi, anti-aromatico L-aminoacido-decarbossilasi o anti-tirosino-idrossilasi possono essere uno strumento diagnostico per APECED (78).

La APECED è caratterizzata da infiltrazione linfocitica (77), sebbene la reattività delle cellule T contro le ghiandole paratiroidi non sia stata ben studiata.

B) IPOPARATIROIDISMO ISOLATO AUTOIMMUNE

L'ipoparatiroidismo idiopatico isolato può avere, in alcuni casi, un'etiologia autoimmune. Esso può essere associato all'autoimmunità tiroidea e indicato come sindrome poliendocrina autoimmune (APS) di tipo 3 (79), o con altre malattie autoimmuni (escluse la malattia di Addison e la malattia autoimmune della tiroide) e classificato come APS tipo 4 (79). La presenza o la storia personale di altre condizioni autoimmuni può indicare una base autoimmune per l'ipoparatiroidismo di un paziente.

5. Disordini enzimatici associati a Ipoparatiroidismo

Recentemente l'ipoparatiroidismo è stato descritto come una caratteristica associata in alcuni individui con sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLOS), una rara malattia metabolica autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene *DHCR7*, che porta a malformazioni congenite multiple (microcefalia con naso corto, sindattilia, displasia renale, sviluppo anormale dei genitali maschili) e ritardo mentale, con ampio spettro di variabilità fenotipica da forme lievi a gravi (80).

Ipoparatiroidismo legato a forme non genetiche

Esistono anche altre forme di ipoparatiroidismo conseguente a malattie o disordini che alterano la normale funzionalità delle ghiandole paratiroidi:

- Accumulo di ferro nelle ghiandole paratiroidi in pazienti con talassemia o emocromatosi (81)
- Accumulo di rame nella malattia di Wilson (82)

- Pazienti con infiltrazione metastatica delle ghiandole paratiroidi (83)
- Pazienti con deplezione di magnesio (malassorbimento, alcoolismo o altri stati di malnutrizione) (84)
- Pazienti che fanno uso di inibitori di pompa (85)
- Eccesso di magnesio dovuto a terapia tocolitica in donne con parto pretermine (86)

Deficit della risposta al PTH

Pseudoipoparatiroidismo

Numerosi disordini clinici sono caratterizzati da una resistenza d'organo al PTH e presentano ipocalcemia, iperfosforemia ed elevati livelli di PTH circolanti. A differenza dell'ipoparatiroidismo, in cui l'infusione di PTH esogeno si accompagna ad una risposta renale con aumento di cAMP urinario, nello pseudoipoparatiroidismo la somministrazione di PTH esogeno non modifica i livelli di cAMP urinario con una risposta assente. Alcune forme di pseudoipoparatiroidismo sono conseguenza di mutazioni del gene *GNAS1* localizzato nel cromosoma 20q13.1-13.2 e che codifica per la proteina $G\alpha$. Tale proteina ha un'espressione monoallelica (materna) nei tubuli renali prossimali e biallelica nei tubuli distali (87).

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO TIPO 1A

Si tratta di un disordine endocrino caratterizzato da ipocalcemia e iperfosfatemia, analogamente all'ipoparatiroidismo, ma con elevati livelli di PTH per resistenza degli organi bersaglio all'ormone. È stato descritto per la prima volta da Albright, che identificò un quadro caratterizzato da mancata risposta al PTH dopo somministrazione e.v. dell'ormone, e che fu denominato AHO (Albright hereditary osteodystrophy) o pseudoipoparatiroidismo (PHP) di tipo 1a. I pazienti con tale forma presentano una riduzione del 50% dell'attività $G\alpha$. Tale

forma si manifesta per mutazioni sull'allele materno del gene *GNAS1*. Il fenotipo caratteristico di tali forme comprende (88-90):

- Bassa statura
- Brachimetacarpia: in ordine decrescente il IV, V, I, III e raramente e mai isolato il II
- Brachimetatarsia: in ordine decrescente il IV, V, III e I
- Brachifalanga
- Obesità
- *Facies* tonda
- Noduli di ossificazione (osteomi) in sede sottocutanea e coinvolgimenti a livello del SNC e del cuore possono essere presenti già alla nascita e anni prima delle manifestazioni ipocalcemiche
- Calcificazioni nuclei della base (nel 100% dei soggetti adulti)
- Alterazioni dentali
- Ritardo mentale lieve/moderato nel 50-75% dei casi
- Alterazione del gusto e dell'olfatto (ipersensibilità)
- Alterazioni dell'anca (necrosi della testa del femore) e della colonna (fusione delle vertebre)
- Ipertensione (più frequente in età adulta)

Le alterazioni delle mani e dei piedi non compaiono prima dei 4 anni di età e l'*habitus* completo in età scolare. Tali soggetti presentano inoltre una resistenza ormonale multipla (TSH, gonadotropine, glucagone).

I soggetti che ereditano la mutazione del gene *GNAS1* dal padre hanno le caratteristiche del fenotipo di Albright ma una normale risposta al PTH. In questo caso si parla di pseudopseudoipoparatiroidismo.

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO TIPO 1B

In maniera simile alla forma di *PHP 1a*, tali soggetti sviluppano un deficit della proteina $G\alpha$ a livello dei tubuli renali prossimali. Nelle forme autosomiche dominanti a trasmissione materna è presente una resistenza al PTH conseguente ad una macrodelezione di 3 Kb che si localizza circa 220 kb a monte dell'esone 1A del gene *GNAS* e rimuove gran parte del gene *STX16*. Tale forma è caratterizzata da

una resistenza isolata al PTH. Caratteristiche di tale forma sono (89):

- Mancanza del tipico fenotipo della forma 1a
- Normale intelligenza
- Bassa statura
- Associazione con iperprolattinemia
- Ipertensione

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO TIPO 1c

È una variante genica della forma 1a con un fenotipo sovrapponibile (fenocopia). È presente una resistenza ormonale multipla e una normale attività della proteina G α .

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO TIPO 2

È un quadro eterogeneo di non sicura origine genetica o familiare. È caratterizzato da una resistenza renale al PTH: ridotta risposta fosfaturica dopo somministrazione di PTH e.v. e normale aumento di AMPc urinario. La somministrazione di calcio e.v. si accompagna a una normalizzazione della risposta fosfaturica, per cui si tratta verosimilmente di un difetto postrecettoriale. In tali soggetti può essere associato un deficit di vitamina D, sindrome di Sjogren, e manifestazioni ossee simili a quelle presenti nell'iperparatiroidismo.

Tabella 2. Cause di ipoparatiroidismo

Acquisito	Iatrogeno	<ul style="list-style-type: none"> • Postchirurgico • Post radioterapia estesa nella regione del collo • Terapia con inibitori di pompa • Terapia tocolitica in donne con parto pretermine
	Autoimmune	
	Malattie infiltrative	<ul style="list-style-type: none"> • Emocromatosi-talassemia • Malattia di Wilson • Malattie granulomatose • Infiltrazione metastatica
	Deplezione di magnesio	<ul style="list-style-type: none"> • Malassorbimento • Alcolismo • Stati di malnutrizione
Congenito		<ul style="list-style-type: none"> • Gene <i>PTH</i> • Gene <i>CaSR</i> • Gene <i>GCMB</i> • SPA-1, SPA-3, SPA-4 • Sindrome di Di George • Sindrome di Sanjad-Sakati • Sindrome Kenny-Caffey • Sindrome con ipoparatiroidismo, sordità, displasia renale • Sindrome di Kearns-Sayre • Sindrome MELAS • Sindrome da deficit della proteina mitocondriale trifunzionale • Ipomagnesiemia • Ipermagnesiemia

Tabella 3. Ipoparatiroidismo legato a difetti genetici

Ipoparatiroidismo legato a difetti genetici	Alterazioni citogenetiche/ genetiche
1. Disturbi della formazione delle ghiandole paratiroidi	
a) Sindrome di Di George	Del. (<i>TBX1</i>)
b) Sindrome con ipoparatiroidismo, sordità e displasia renale	<i>GATA3</i>
c) Sindrome di Kenney-Caffey 1	<i>TBCE</i>
d) Sindrome di Kenney-Caffey 2	<i>FAM111A</i>
e) Ipoparatiroidismo familiare isolato di tipo 2	<i>GCM2</i>
f) Ipoparatiroidismo X-linked	Del./ins. (<i>SOX3</i>)
2. Disordini mitocondriali associati a ipoparatiroidismo	
a) Sindrome di encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi di ictus (MELAS)	<i>mtDNA</i>
b) Deficit di acilCoA deidrogenasi a catena media	<i>ACADM</i>
c) Deficit di idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga	<i>HADHA</i>
d) Deficit di proteina trifunzionale mitocondriale	<i>HADHA</i> e <i>HADHB</i>
3. Disordini genetici della sintesi e secrezione del PTH	
a) Ipocalcemia autosomica dominante di tipo 1	<i>CaSR</i>
b) Ipocalcemia autosomica dominante di tipo 2	<i>GNA11</i>
c) Ipoparatiroidismo familiare isolato di tipo 1	<i>PTH</i>
d) Sindromi da ipomagnesiemia ereditaria	<i>ATP1A1</i> <i>CLDN16</i> <i>CLDN19</i> <i>CNNM2</i> <i>EGF</i> <i>FXYD2</i> <i>KCNA1</i> <i>SLC12A3</i> <i>TRPM6</i>
4. Disturbi da danno alle ghiandole paratiroidi (ipoparatiroidismo autoimmune)	
a) Sindrome autoimmune poliendocrinopatia-candidosi-distrofia ectodermica (APECED)	<i>AIRE</i>
b) Ipoparatiroidismo isolato autoimmune	Ereditarietà correlata agli aplotipi del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA)
5. Disordini enzimatici associati a ipoparatiroidismo	
a) Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>

Diagnosi dell'ipoparatiroidismo

La diagnosi di ipoparatiroidismo cronico è spesso inizialmente clinica, anche se la sintomatologia può essere sfumata e successivamente confermata dalla presenza di alterazioni biochimiche. Per quanto riguarda l'ipoparatiroidismo cronico postchirurgico, la diagnosi è di ipoparatiroidismo permanente se la condizione persiste per più di dodici mesi dopo l'intervento (91, 92).

L'alterazione biochimica principale è l'ipocalcemia con valori concomitanti di PTH bassi o inappropriatamente normali. A tali parametri si possono aggiungere livelli sierici di fosfato normali o francamente elevati; valori di 1,25-diidrossi-vitamina D (vitamina D attiva) e marker di turnover osseo bassi o nel range basso-normale; escrezione urinaria di calcio elevata. Nella diagnosi è utile il dosaggio del calcio sierico ionizzato, ma la misurazione può essere di non facile esecuzione in tutti i laboratori. Di conseguenza, spesso viene utilizzata una formula per calcolare il calcio sierico corretto per i valori di albumina secondo la seguente formula: calcio corretto per albumina (mg/dl) = calcio totale (mg/dl) + [(4,0-albumina (g/dl)] x 0,8) (91-93).

I valori di PTH ci aiutano nella differenziazione dell'ipoparatiroidismo da altri disturbi legati all'ipocalcemia: nell'ipoparatiroidismo, infatti, il PTH non è rilevabile o è basso o inappropriatamente normale per l'ipocalcemia; nei pazienti con ipocalcemia secondaria a carenza di vitamina D, malattia renale cronica, trattamento con farmaci anti-risassorbimento (ad esempio, bisfosfonati, denosumab) o chelanti del calcio (ad esempio, prodotti ematici citrati), o infine nello pseudoipoparatiroidismo, i livelli di PTH sono invece elevati (80, 90).

Un altro parametro da valutare in quanto può portare ad ipoparatiroidismo funzionale è la carenza di magnesio (91, 92).

Poiché la causa più frequente di ipoparatiroidismo è l'intervento chirurgico, è importante raccogliere la storia clinica e chirurgica

del paziente, ed è necessario escludere anche eventuali trattamenti con I-131 (91,92).

Nei pazienti senza una storia di intervento chirurgico al collo o altre cause evidenti, dovrebbe essere presa in considerazione un'etiologia genetica o autoimmune dell'ipoparatiroidismo. Una storia familiare positiva di ipoparatiroidismo non chirurgico è un forte predittore di una malattia ereditaria, ma la storia familiare può essere assente, perché le varianti patogene possono avere vari gradi di penetranza o possono verificarsi *de novo*. È importante considerare le sindromi che includono l'ipoparatiroidismo ed eseguire un'anamnesi completa e un esame fisico per ricercare altri segni e sintomi, come la sordità nell'HDR, anomalie cardiache nella sindrome da delezione 22q11.2, o displasia scheletrica per l'ipoparatiroidismo associato a mutazioni di TBCE e FAM111A (27, 28, 91, 92). Quando si sospetta una forma genetica di ipoparatiroidismo, pazienti e familiari possono essere sottoposti a test genetici, i quali in caso di insorgenza in età precoce di ipoparatiroidismo, possono servire a valutare eventuali forme di ipoparatiroidismo genetico ad esordio infantile. I test genetici aiutano a confermare la diagnosi clinica, guidare il trattamento appropriato, riconoscere sia i membri della famiglia affetti sia quelli portatori ed escludere la variante nei membri della famiglia non affetti. La consulenza genetica è altamente raccomandata prima e dopo l'esecuzione del test.

Sono stati descritti autoanticorpi sierici, ma la loro utilità nella diagnosi di ipoparatiroidismo autoimmune non è stata stabilita in modo univoco (91, 92).

Clinica dell'ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo cronico è una malattia endocrinologica rara causata da livelli insufficienti di ormone paratiroideo (PTH), incapaci di mantenere il calcio nel sangue all'interno del range di normalità. Le manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia (livelli di calcio al di sotto dei valori di riferimento) sono il risultato del grado di severità e della rapidità di insorgenza dell'ipocalcemia stessa, dell'età all'esordio e della durata della malattia. Il calcio plasmatico è importante per molti processi fisiologici nel nostro organismo, come la contrazione muscolare e la conduzione nervosa. Pertanto, le persone affette da ipoparatiroidismo cronico possono sperimentare parestesia – una spiacevole sensazione di formicolio intorno alla bocca, alle mani e ai piedi – nonché crampi muscolari e spasmi gravi noti come “tetania”. L'ipocalcemia ha un profondo impatto su un gran numero di tessuti e organi, inclusi cervello, muscoli, cuore e reni. Infatti, l'ipocalcemia può essere causa di emergenze mediche, ad esempio gravi irregolarità nel normale battito cardiaco, convulsioni, laringospasmo, stridore, broncospasmo, respiro sibilante, dolori addominali, ileo paralitico, oppure svilupparsi gradualmente ed essere quasi asintomatica.

Manifestazioni muscolari

Una caratteristica tipica dell'ipocalcemia è l'aumento dell'irritabilità neuromuscolare. La tetania si manifesta inizialmente con un aumento del formicolio alla punta delle dita, intorno alla bocca e alle dita dei piedi, successivamente con spasmi carpopedali caratterizzati da flessione del polso e delle articolazioni metacarpo-falangee, estensione delle articolazioni interfalangee e adduzione del pollice. L'irritabilità neuromuscolare è evocabile durante l'esame fisico effettuato dal medico attraverso l'esecuzione di alcune manovre, come il segno di Chvostek e Trousseau, per evidenziare tetanie latenti. Il segno di Chvostek è una contrazione del nervo facciale provocata picchiando sulla guancia circa 1-2 cm anteriormente al lobo dell'orecchio, al di sotto del processo zigomatico. La sensibilità e la specificità del segno di Chvostek tuttavia sono basse. Il segno di Trousseau è uno spasmo carpale evocato dal bracciale dello sfigmomanometro sulla parte superiore del braccio quando gonfiato al di sopra della pressione

sistolica per un massimo di 3 minuti. Il segno di Trousseau sembra essere più sensibile e specifico. I segni dipendono probabilmente da una soglia ridotta per la trasmissione degli impulsi nervosi, che viene superata dalla stimolazione meccanica del nervo facciale (Chvostek) o dall'ischemia del nervo ulnare (Trousseau). L'ipoparatiroidismo può causare debolezza e/o rigidità muscolare e può presentare un aumento dei livelli di enzimi muscolari circolanti, in particolare la creatinfosfochinasi (CPK). Vari studi dimostrano come la terapia supplementare con calcio e vitamina D non solo migliori i sintomi clinici, come parestesie, crampi, debolezza muscolare e affaticamento, ma riduca anche i valori di CPK.

Nell'ipocalcemia grave possono svilupparsi anche laringospasmo, stridore, broncospasmo, respiro sibilante e convulsioni tonico-cloniche focali e generalizzate con attività diffusa a onde lente sull'elettroencefalogramma, ma possono verificarsi anche crisi piccole, parziali o atoniche (94). La frequenza delle crisi varia da occasionale a quotidiana. Il calcio, extracellulare ed intracellulare è importante per la normale funzione neuronale e la contrazione muscolare. Il possibile meccanismo alla base del paradosso dell'aumentata eccitabilità neuromuscolare nello stato ipocalcémico sembra sia spiegata dall'inibizione dei *CaSR* nelle cellule cerebrali in ambiente ipocalcémico.

Oggi la prevalenza di convulsioni tra i pazienti con ipoparatiroidismo, grazie a diagnosi e trattamento migliori e più precoci, è stata segnalata intorno al 4-8% (94).

Manifestazioni ossee

I pazienti con ipoparatiroidismo hanno densità minerali ossee (BMD) che sono tendenzialmente maggiori dei controlli di pari età e sesso. Questo aumento, misurato mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), è descritto negli adulti, nei bambini e negli adolescenti. Nei siti ossei valutati, sia corticale sia trabecolare, i punteggi Z e T sono aumentati di "1", in particolare a livello della colonna lombare (95). Questi dati sono confermati anche da studi in cui la microarchitettura ossea è stata valutata con tecniche avanzate come la TC quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT)

del radio e della tibia; tale esame ha rivelato un aumento consistente della BMD corticale in uomini e donne con ipoparatiroidismo, ma nessuna differenza significativa è stata trovata nella forza ossea stimata tra soggetti con ipoparatiroidismo e controlli normali (96). Le biopsie dell'osso della cresta iliaca in pazienti con ipoparatiroidismo rivelano un aumento dello spessore corticale e del volume dell'osso spugnoso dato dall'aumento dello spessore trabecolare con numero e separazione trabecolari normali (97).

La maggior parte degli studi ha mostrato diminuzioni significative sia dei markers del riassorbimento osseo (telo peptide C-terminale del collagene di tipo I, piridinolina e desossipiridinolina) sia di quelli di formazione ossea (fosfatasi alcalina specifica dell'osso, osteocalcina, propeptide terminale del procollagene di tipo I) al 54-80% (97).

Studi recenti sull'analisi del *trabecular bone score* (TBS) e del *bone material strength index* (BMSi) hanno mostrato valori ridotti in entrambi i casi rispetto alla popolazione di controllo (98, 99).

Rischio di frattura

Il PTH è uno dei più importanti regolatori del rimodellamento osseo e la sua alterazione o assenza si riflette nel nostro scheletro. Inizialmente, nel paziente con ipoparatiroidismo, vedremo una riduzione del riassorbimento osseo (aumentando così la massa ossea), ma poi si verificherà una riduzione della formazione ossea (riducendo la qualità dell'osso). Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio complessivo di frattura a lungo termine non è diverso dai controlli. Altri studi hanno mostrato che i pazienti con ipoparatiroidismo hanno un rischio maggiore di fratture agli arti superiori (100). Sfortunatamente, questi effetti a lungo termine sul metabolismo osseo e sul rischio di fratture rimangono tuttora poco chiari.

Manifestazioni renali

Le calcificazioni renali e la funzionalità renale compromessa sono complicazioni frequenti nei pazienti con ipoparatiroidismo cronico (101, 102). La terapia standard con l'integrazione di calcio e vitamina D o dei suoi metaboliti attivati può causare, a lungo termine,

nefrolitiasi, nefrocalcinosi e malattia renale cronica (CKD) (103). La nefrolitiasi è segnalata come una complicanza fino al 36% dei pazienti con ipoparatiroidismo. È stato riportato che la nefrocalcinosi complica il decorso dell'ipoparatiroidismo fino al 38% dei pazienti, a seconda della popolazione e dei metodi di valutazione. Spesso anche la funzionalità renale è compromessa, i tassi di CKD variano dal 2,5% al 41% e il rischio di progressione della CKD è maggiore nei pazienti con ipoparatiroidismo cronico (102, 103).

Manifestazioni neurologiche

L'ipoparatiroidismo è associato a manifestazioni neuromotorie. La loro prevalenza non è ben nota: alcuni studi riportano una prevalenza compresa tra il 4% e il 12%. La manifestazione più comunemente riportata è quella del parkinsonismo (bradicinesia, facce simili a maschere, tremore a riposo e postura mista). Meno frequentemente possono essere presenti sintomi extrapiramidali, come movimenti coreiformi ed emiballismo, o segni cerebellari come atassia e disartria. La causa dei segni neuromotori nell'ipoparatiroidismo rimane indefinita. Si ritiene che le calcificazioni comunemente osservate nei gangli della base di pazienti con ipoparatiroidismo e le altre calcificazioni intracerebrali, compreso quelle nel cervelletto, potrebbero essere la causa di questi segni (104). Nella maggior parte dei casi di disfunzione neuromotoria sono presenti calcificazioni cerebrali. La predisposizione alla calcificazione della regione dei gangli della base è stata spiegata da un "meccanismo a due colpi" (104). In un piccolo studio, la gravità della calcificazione cerebrale è stata positivamente correlata a reperti motori anormali. È presente una correlazione tra ipocalcemia e manifestazioni neuromotorie. In alcuni casi è documentato un parziale miglioramento dei sintomi con risoluzione dell'ipocalcemia. Pertanto, si può pensare che l'ipocalcemia aggravi la disfunzione neurologica indotta dalla calcificazione cerebrale.

Molti pazienti con ipoparatiroidismo mostrano una diminuzione della capacità di concentrazione, diminuzione della memoria, presenza di affaticamento, alterazione dell'umore e aumento dell'ansia.

Uno studio caso-controllo su 11 pazienti con ipoparatiroidismo riporta che il 65% dei pazienti ha un certo grado di deterioramento cognitivo. Recentemente, in uno studio caso-controllo su 62 pazienti, l'ipoparatiroidismo è stato associato a un punteggio significativamente peggiore su una scala di disfunzione cognitiva nel 32% dei pazienti rispetto al 6% dei controlli. Molti autori hanno collegato i disturbi neuropsichiatrici alle calcificazioni presenti nei gangli della base e in altre sedi cerebrali. Infine, è stato proposto un ruolo diretto per il PTH, in quanto vi sono recettori PTH in diverse aree del cervello (105, 106).

Manifestazioni cardiache

L'ipoparatiroidismo si manifesta a livello cardiovascolare (CV) attraverso varie anomalie indotte dall'ipocalcemia (107, 108). L'alterazione più frequente è il prolungamento dell'intervallo QT. Ad oggi, l'associazione con la cardiomiopatia non è del tutto chiara, ma si ritiene che la bassa concentrazione di calcio extracellulare sia un regolatore critico dell'accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo cardiaco. Recenti revisioni mostrano un aumentato rischio CV in seguito a ipoparatiroidismo postchirurgico, anche se sembra si tratti di un modesto aumento che può colpire principalmente gli individui con malattia preesistente.

Un aumento statisticamente significativo del rischio CV complessivo è stato riscontrato anche nei pazienti con ipoparatiroidismo non chirurgico rispetto ai controlli sani, con aumento del rischio di cardiopatia ischemica, ictus e aritmie. Queste complicanze CV si verificano più tardi nella vita, dopo 30 anni di ipoparatiroidismo. Sebbene questi pazienti avessero un aumentato rischio CV, gli autori non hanno riscontrato un aumento della mortalità complessiva.

Andando a valutare, infine, i pazienti con pseudoipoparatiroidismo, questi non mostravano un aumento del rischio di complicanze CV rispetto ai controlli sani (109), suggerendo che queste siano complicanze specifiche dell'ipoparatiroidismo non chirurgico. Ciò è stato

ulteriormente esplorato in uno studio separato che ha dimostrato che i pazienti con ipoparatiroidismo non chirurgico hanno una velocità dell'onda del polso e una frequenza cardiaca più elevate rispetto ai pazienti con pseudoipoparatiroidismo, suggerendo una maggiore rigidità arteriosa, che è un fattore di rischio per malattia CV (110).

Manifestazioni gastrointestinali

A livello gastrointestinale, i pazienti con ipoparatiroidismo presentano principalmente costipazione e crampi addominali. La presenza di steatorrea è stata segnalata in due pazienti con sindrome poliglandulare autoimmune di tipo 1. Ciò era probabilmente collegato a una secrezione carente di colecistochinina (CCK) (111).

Manifestazioni oftalmiche

L'ipoparatiroidismo si manifesta a livello oculare con cataratta, papilledema, blefarospasmo, fotofobia intensa e congiuntivite cronica. La cataratta è la complicanza più frequente e può essere un segno di ipoparatiroidismo: uno studio riporta una prevalenza del 46%, che aumenta al 68% dopo 8 anni di follow-up (112). L'opacizzazione capsulare posteriore (75%) e il decentramento del cristallino (25%) sono complicanze uniche a lungo termine, osservate dopo l'intervento di cataratta in pazienti con ipoparatiroidismo idiopatico. Sfortunatamente l'eziologia è sconosciuta; studi recenti ipotizzano che la cataratta nell'ipoparatiroidismo sia dovuta ad un aumento della deposizione di calcio nel cristallino legata alla mancanza di PTH (112). Il papilledema si risolve tipicamente con la correzione dell'ipocalcemia e si ritiene che sia correlato all'aumento della pressione intracranica e al gonfiore del nervo ottico isolato, anche se l'eziologia non è chiara. Può comparire entro 2 settimane dall'esordio della malattia e può essere accompagnato da emorragia retinica (113).

Manifestazioni cutanee

La pelle è un altro organo colpito dall'ipocalcemia. Molti pazienti hanno un'alterazione cutanea, che può essere dovuta alla presenza di pelle secca e squamosa, casi di psoriasi pustolosa generalizzata o dermatite esfoliativa generale senza sanguinamento. In questi pazienti possono essere presenti alopecia o assottigliamento dei capelli, del cuoio capelluto e perdita dei peli ascellari e pubici. Possono essere presenti deformità delle unghie, caratterizzate da onicolisi, scissione o disintegrazione della parte distale dell'unghia (114).

Manifestazioni dentali

Sono state riportate varie manifestazioni dentali in pazienti con ipoparatiroidismo. Il più caratteristico è lo smalto ipoplastico (20-80% dei casi) seguito dall'iperplasia cementizia, radici arrotondate corte, ipodonzia e ritardo o mancanza di eruzione dentale e possibile allargamento dello spazio legamentoso parodontale (115).

Qualità della vita

Molti pazienti con ipoparatiroidismo riferiscono una serie di sintomi che suggeriscono una qualità della vita (*quality of life*, QoL) ridotta (116-120). Questi disturbi possono essere fisici, come affaticamento, spasmi muscolari, dolore e parestesia, oppure cognitivi come sensazione di "annebbiamento" e incapacità di concentrarsi; possono inoltre essere presenti difficoltà emotive quali depressione e/o ansia. Diverse pubblicazioni hanno descritto come i pazienti con ipoparatiroidismo presentino ridotti livelli di QoL rispetto alla popolazione di controllo. Vari studi hanno mostrato punteggi relativi alla QoL aumentati soprattutto per l'ansia (101), la depressione (5), la disfunzione neuropsichiatrica e cognitiva (100), la stanchezza, il deterioramento emotivo e cognitivo (116). Questi dati sono stati confermati anche da uno studio danese in cui la QoL è stata esaminata in 62 adulti con ipoparatiroidismo (102, 117). I loro punteggi valutati con il questionario SF-36 erano inferiori alla media

della popolazione normale in sette domini su 10, che comprendono vari aspetti. Tuttavia l'SF-36, potrebbe non essere in grado di rilevare le carenze della QoL specifiche del paziente ipoparatiroideo (121, 122). Recentemente sono stati sviluppati strumenti specifici per la malattia che consentono di quantificare gli effetti dell'ipoparatiroidismo sulla QoL e forniscono una valutazione più utile della risposta al trattamento nei pazienti con ipoparatiroidismo (123-126).

Non è chiaro se la ridotta qualità della vita sia dovuta ad un'alterazione dell'omeostasi del calcio o a un deficit di PTH. Poiché i recettori del PTH sono ampiamente espressi in molti tessuti, inclusi cervello e muscoli, è possibile che i sintomi neurologici e muscoloscheletrici possano essere correlati alla perdita di PTH sistemico oltre agli effetti dell'ipocalcemia (127). È quindi possibile che il PTH e i suoi analoghi possano migliorare la qualità della vita, indipendentemente dalla normalizzazione del calcio sierico.

Tabella 4. Segni e sintomi dell'ipoparatiroidismo

Manifestazioni muscolari	Stanchezza neuromuscolare - Debolezza muscolare
	Rigidità muscolare - Crampi muscolari, spasmi carpo-pedali
	Irritabilità neuromuscolare con conseguente tetania
	Laringospasmo e stridore - Broncospasmo e respiro sibilante
	Segno Trousseau e segno Chvostek positivi
Manifestazioni ossee	Densità minerale ossea aumentata
	Rischio di frattura aumentato (ridotta qualità dell'osso)
Manifestazioni renali	Calcoli renali, nefrocalcinosi
	Filtrato glomerulare (GFR) ridotto
Manifestazioni neurologiche	Parestesie neurologiche, psichiatriche e intorpidimento soprattutto intorno alla bocca e alle dita delle mani e dei piedi
	Convulsioni
	Scarsa memoria e concentrazione
	Parkinsonismo e corea
	Depressione - Ansia - Disturbi della personalità
	Calcificazioni gangli della base e cerebrali (malattia di Fahr)
Manifestazioni cardiache	Insufficienza cardiaca congestizia
	Aritmie - Arresto cardiaco
Manifestazioni gastrointestinali	Costipazione gastrointestinale fino all'ileo paralitico
	Crampi addominali
	Steatorrea
Manifestazioni oftalmiche	Papilledema oftalmologico
	Calcificazione della cornea
	Cataratta
Manifestazioni cutanee	Alopecia
	Pelle secca e squamosa (psoriasi pustolosa generalizzata o dermatite esfoliativa)
	Deformità delle unghie
Manifestazioni dentali	Iperplasia cementizia dentale
	Smalto ipoplastico
	Radici corte e arrotondate
	Ipodonzia e ritardo o mancanza di eruzione dentale
	Allargamento dello spazio del legamento parodontale

Trattamento standard e nuovi approcci terapeutici dell'ipoparatiroidismo cronico

L'attuale regolamentazione prevede, come trattamento convenzionale dell'ipoparatiroidismo cronico, l'ottimizzazione dell'apporto di calcio con la dieta, l'uso di supplementi orali di calcio carbonato o calcio citrato e metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo) o analoghi (alfacalcidolo).

L'assunzione cronica di alte dosi di tali metaboliti può causare complicanze a lungo termine (92, 129, 130). In caso di ipercalcemia persistente è consigliabile dieta iposodica ed eventualmente è possibile aggiungere alla terapia diuretici tiazidici per ridurre l'escrezione urinaria di calcio (92, 129, 130). In caso di iperfosfatemia, invece, è consigliabile una dieta povera di fosfato e nei casi più gravi si possono associare chelanti del fosfato (92, 129, 130).

Gli obiettivi principali del trattamento nel paziente ipoparatiroidico, raccomandati dalle recenti linee guida sulla gestione dell'ipoparatiroidismo cronico, sono:

1. prevenire o migliorare segni e sintomi di ipocalcemia;
2. mantenere le concentrazioni di calcio sierico a digiuno ai limiti inferiori del range di normalità o leggermente al di sotto del limite inferiore (non più di 0,5 mg/dL al di sotto del normale) ed evitare ipercalcemia;
3. mantenere i livelli sierici di fosfato a digiuno entro l'intervallo di riferimento;
4. evitare ipercalcemia, mantenendo i valori di escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore entro l'intervallo di riferimento specifico per sesso;
5. mantenere il prodotto calcio-fosfato al di sotto di 55 mg²/dL² o 4,4 mmol²/L²;
6. mantenere i livelli di magnesio sierico entro l'intervallo di riferimento così come un livello adeguato di 25-OH vitamina D

7. evitare calcificazioni ectopiche a livello renale o in altri tessuti molli (92, 131).

Inoltre, il trattamento dovrebbe essere personalizzato e focalizzato sul benessere generale e sulla qualità della vita del paziente (92, 130-135).

Un adeguato monitoraggio biochimico dei livelli di calcio totale, calcio sierico ionizzato o corretto per l'albumina, dei livelli sierici di fosfato, magnesio e creatinina e dell'escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore, oltre alla valutazione dei sintomi correlati all'ipocalcemia o all'ipercalemia, deve essere eseguito a intervalli di tempo regolari e in base al grado di compenso biochimico e clinico del paziente in corso di terapia (131). In questi pazienti sono suggerite ulteriori valutazioni, come l'esame oftalmologico per la valutazione del rischio di cataratta e l'imaging del sistema nervoso centrale per la valutazione dei gangli della base e di altri siti di calcificazioni (92). Oltre a ciò, vengono monitorate anche la funzionalità renale e la presenza o meno di litiasi renale attraverso l'ecografia renale (92, 131). Infatti, la terapia standard con calcio e calcitriolo, soprattutto ad alte dosi (supplementazione di calcio > 2.5 gr/die e/o calcitriolo > 1.5 µg/die) può comportare ipercalcemia/ipercalcemia e/o aumento del prodotto calcio/fosfato ed essere associata a lungo termine a rischio di complicanze renali, quali compromissione della funzionalità renale, calcoli renali o calcinosi (92 131-133). Inoltre, la gestione farmacologica standard non fornisce un rimedio fisiologico sostitutivo alla mancanza di PTH in questi pazienti (129) e non è in grado di normalizzare le anomalie tipiche della struttura ossea (134), così come non è in grado di migliorare i disturbi del comportamento e la capacità di concentrazione, che spesso contribuiscono a compromettere la qualità di vita di questi pazienti (92).

L'aderenza alla terapia standard può essere compromessa dall'intolleranza gastro-intestinale alla supplementazione di calcio (soprattutto calcio carbonato e ad alte dosi); oltre a ciò per il paziente potrebbe risultare difficoltoso, a lungo termine, assumere con costanza numerose compresse in tempi diversi nell'arco della giornata.

Al fine di trovare una terapia che migliorasse la condizione clinica dei pazienti con ipoparatiroidismo e riducesse le complicanze legate alla terapia stessa, negli ultimi due decenni, il PTH umano sintetico (1-34) e l'ormone paratiroideo umano ricombinante 1-84 [rhPTH (1-84)] sono stati studiati per valutare il loro potenziale ruolo nel trattamento di questi pazienti.

Nel 2002, la Food and Drug Administration (FDA) approvò l'uso del PTH ricombinante umano (1-34) [rhPTH (1-34), teriparatide, Forsteo®; Eli Lilly] per i pazienti affetti da osteoporosi grave postmenopausale (135-138). Studi successivi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del teriparatide in ampi gruppi di pazienti affetti da osteoporosi, anche rispetto ad altri trattamenti anti-fratturativi (139, 140). Tuttavia, data l'insorgenza di osteosarcomi negli studi di tossicologia condotti sui ratti trattati con teriparatide, è stato posto un limite di dosaggio non superiore a 20 µg/die s.c. e un periodo di somministrazione non maggiore ai 24 mesi per l'uso di tale farmaco nei pazienti osteoporotici (141, 142). Inoltre, l'uso del teriparatide è controindicato in pazienti pediatrici o giovani adulti che non hanno ancora completato l'accrescimento scheletrico, oltre, naturalmente, per chi ha storia anamnestica di patologie neoplastiche ossee o ha eseguito radioterapia scheletrica (141, 143, 144).

Alcuni studi hanno investigato gli effetti del PTH (1-34) in soggetti con ipoparatiroidismo non adeguatamente controllati con il trattamento convenzionale (58, 145-148). Tali studi (trial randomizzati in aperto o crossover) hanno utilizzato il PTH umano sintetico (1-34) in piccoli campioni di pazienti, in età adulta e pediatrica, affetti da varie forme di ipoparatiroidismo (57, 58, 145, 148). I risultati hanno mostrato che le iniezioni sottocutanee (due volte al giorno) di PTH umano sintetico (1-34) (0,5 µg/Kg) consentivano un buon controllo dei livelli sierici di calcio rispetto alla terapia convenzionale, senza mostrare una significativa riduzione dell'escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore (145, 148). In studi condotti su 8 pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo postchirurgico e in 12 pazienti in età pediatrica e giovani/adulti con ipoparatiroidismo

congenito (sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 o mutazioni del gene *CaSR*), la somministrazione di PTH (1-34) tramite una pompa per infusione (dose media in pazienti adulti: 13 ± 4 $\mu\text{g}/\text{die}$), invece, è stata in grado di normalizzare le concentrazioni sieriche di calcio, fosfato e i markers del turnover osseo, riducendo significativamente l'escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore (57, 58).

Nel 2013 è stata approvata in Italia la rimborsabilità, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, della terapia con teriparatide con dosaggi da 20 a 80 μg al giorno somministrato per via sottocutanea, per i pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico grave non adeguatamente controllato con il trattamento convenzionale, per un periodo temporale inizialmente di due anni (determina n. 507 del 27-05-2013) e poi esteso a tre anni nel 2017 (GU Serie Generale n. 191 del 17-08-2017) (149). L'ultima delibera AIFA (GU n. 205 del 27-08-2021, pag. 13) consente l'utilizzo del teriparatide oltre il periodo di 3 anni a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale fino a nuova determinazione. Il farmaco è tuttora prescrivibile sul territorio italiano dagli endocrinologi, che devono raccogliere dati su un database indicato come registro. Alcuni centri specialistici italiani hanno condotto uno studio prospettico in aperto su 42 pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo postchirurgico trattati con teriparatide (somministrazione sottocutanea: 20 μg due volte/die) per 24 mesi, mostrando che la doppia somministrazione giornaliera del farmaco era in grado di ridurre il dosaggio medio di supplementazione di calcio e vitamina D e di mantenere un buon controllo dei livelli di concentrazione media della calcemia, seppur con delle oscillazioni e con un trend in aumento della calciuria (150, 151). La mono-somministrazione di teriparatide 20 μg una volta al giorno non ha mostrato invece essere sufficiente a ridurre in modo significativo la supplementazione standard con calcio e calcitriolo garantendo livelli di calcemia media plasmatica nella norma (58, 145-148, 152).

Finora non sono stati condotti studi clinici randomizzati-controllati per la registrazione del trattamento con teriparatide in pazienti con ipoparatiroidismo. Pertanto, non sono disponibili dati di efficacia e

sicurezza per teriparatide in questi pazienti, soprattutto considerando l'uso prolungato di dosi superiori a 20 µg al giorno, l'utilizzo in soggetti giovani, anche se di età superiore ai 18 anni, e il potenziale rischio di osteosarcoma. Il dosaggio massimo raggiungibile secondo la determina AIFA è 80 µg al giorno, che è una dose 4 volte superiore a quella su cui abbiamo dati di farmacovigilanza su osteosarcoma nell'anziano (135-138, 141, 142). Nessun altro Paese oltre all'Italia ha approvato teriparatide come terapia rimborsata per l'ipoparatiroidismo cronico.

L'altra terapia ormonale sostitutiva che è stata studiata riguarda il rhPTH (1-84), che è l'ormone PTH nella sua forma intera "mancante" nei soggetti affetti da ipoparatiroidismo cronico. In Europa, inizialmente il rhPTH (1-84) fu approvato per il trattamento dell'osteoporosi grave (100 µg/una volta al giorno per via sottocutanea) in pazienti adulti, con un limite di 24 mesi di trattamento (153). Successivamente il rhPTH (1-84) è stato ritirato dal mercato dell'osteoporosi per la sua mancanza di superiorità rispetto al teriparatide e per la maggiore frequenza di ipercalcemie e ipercalciuria (154, 155). L'emivita leggermente più lunga del rhPTH (1-84) e il suo effetto ipercalcemico più elevato rispetto al teriparatide, furono considerate caratteristiche vantaggiose nel trattamento dell'ipoparatiroidismo (156). Nel 2013 sono stati pubblicati i risultati dello studio clinico di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (chiamato REPLACE) sull'efficacia e sicurezza del rhPTH (1-84) come trattamento ormonale sostitutivo in pazienti con ipoparatiroidismo (157). Successivamente, ulteriori studi ne hanno valutato l'efficacia, la sicurezza e gli effetti sulla qualità della vita nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico (158-163). In particolare, studi prospettici in aperto sull'uso di rhPTH (1-84) hanno confermato l'efficacia nel controllo dell'omeostasi del calcio, come descritto nello studio REPLACE e hanno mostrato la sua efficacia fino a 8 anni di trattamento (159-164). Lo studio di fase 3 REPLACE e il successivo studio di estensione hanno descritto una riduzione significativa dei livelli sierici di fosfato, che sono rimasti inferiori rispetto al placebo per un periodo di 2 anni (157, 160). Altre indagini con rhPTH (1-84) hanno

mostrato, dopo i primi 6 mesi, una riduzione complessiva dei livelli di calcio urinario nelle 24 ore fino a 6 anni di trattamento, sebbene non sia stata sempre dimostrata una significativa diminuzione persistente dell'escrezione urinaria di calcio (158, 159).

Per quanto riguarda gli effetti sulla qualità della vita, due studi con rhPTH (1-84) ne hanno mostrato un miglioramento, utilizzando il questionario SF-36 (102, 161). Un altro studio, invece, non ha dimostrato un miglioramento della qualità della vita; tuttavia in questo sono state riportate fluttuazioni relativamente ampie dei livelli di calcio sierico, che avrebbero potuto alterare il risultato (117). Sono necessari altri studi da eseguire in futuro per valutare in modo più approfondito questo aspetto oltre ad altri effetti della terapia a lungo termine, come per esempio quelli sulla resistenza ossea e le complicanze renali.

Infine, per quanto riguarda la sicurezza del rhPTH (1-84) al dosaggio di 100 µg/die, lo studio REPLACE e lo studio di estensione REPEAT non hanno mostrato eventi avversi gravi (157, 163, 164). Non sono state riportate differenze significative tra il gruppo trattato con rhPTH (1-84) e il gruppo placebo di controllo in termini di eventi avversi (157). Nel complesso, la terapia con 100 µg di rhPTH (1-84) al giorno sembra un'opzione di gestione efficace e sicura nell'ipoparatiroidismo cronico.

Pertanto, nel 2015 la FDA ha approvato l'uso di Natpara® [rhPTH (1-84)] negli Stati Uniti in pazienti con ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato dalla terapia convenzionale, con un "alert" relativo al potenziale rischio di osteosarcoma, ma senza limite di tempo di assunzione (163, 164). Due anni dopo, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata nell'Unione Europea (UE) per Natpar® [rhPTH (1-84)] come "orphan medicine" (163). EMA richiese un monitoraggio attraverso un registro già attivo negli Stati Uniti (dove il farmaco era in commercio con la denominazione Natpara®). Il registro denominato PARADIGHM, è diventato internazionale, e seguirà i pazienti con ipoparatiroidismo trattati con qualsiasi terapia nel mondo per 15 anni

(165). Il registro è attualmente in corso.

In Europa il farmaco Natpar[®] è stato approvato e rimborsato in alcuni paesi Nordeuropei, in Germania e in Grecia, mentre in Italia sino al mese di maggio 2020 era possibile prescrivere il farmaco sul Fondo 5% previsto dalla L. 326/2003. Questo ha portato ad oggi alla prescrizione del farmaco a poche decine di pazienti che non rispondevano né alla terapia convenzionale né alla terapia con teriparatide. Il 26 maggio 2020 la determina n. DG/611/2020 ha classificato Natpar[®] come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (in fascia C), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti in medicina interna o endocrinologia (166). Questo ha creato incertezze e problemi non indifferenti perché i pazienti in terapia con Natpar[®] si sono trovati in breve tempo senza terapia rimborsata, con conseguenze gravi per la loro salute e senza una chiara spiegazione.

Recentemente è stata condotta una revisione sistematica e una meta-analisi della letteratura per valutare i benefici e i danni della terapia con PTH rispetto alla terapia convenzionale nella gestione dei pazienti con ipoparatiroidismo cronico (167). Gli studi hanno dimostrato che la terapia con PTH può consentire a un numero maggiore di pazienti di ridurre la dose di calcio e vitamina D attiva del 50% o più, ma sono stati condotti con una dimensione del campione molto piccola, e non permettevano di apprezzare correttamente i benefici e i rischi della terapia con PTH sul paziente.

- Le recenti linee guida (168 sulla corretta gestione farmacologica dei pazienti affetti da ipoparatiroidismo) consigliano di considerare come opzione terapeutica l'uso del rhPTH (1-84) al posto della terapia convenzionale, nel caso in cui la terapia convenzionale sia ritenuta insoddisfacente.

Tuttavia, in Italia, l'attuale difficoltà nella prescrizione della terapia ormonale sostitutiva con rhPTH (1-84), come descritto, non permette ai pazienti che ne avrebbero bisogno, in base ai criteri delle linee guida, di poterne beneficiare in modo adeguato. Ad oggi alcune regioni italiane,

tramite il Responsabile del Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi, si sono mosse per permettere la continuazione della terapia con Natpar® per casi clinici specifici estremamente gravi, segnalati dagli specialisti di riferimento, caricando i costi sul bilancio regionale. Tuttavia, tale procedura non è una strada percorribile a lungo termine, né può essere applicata per tutti i pazienti che ne avrebbero bisogno.

L'Associazione Per i Pazienti con Ipoparatiroidismo (A.P.P.I.) è pronta a collaborare con le Società Scientifiche e con le organizzazioni che difendono i diritti dei pazienti, allo scopo di poter assicurare ai pazienti le risposte che essi meritano.

La proposta di A.P.P.I. e le priorità dei pazienti

1. Permettere una diagnosi precoce, individuare i parametri postoperatori, sviluppare test per l'autoimmunità, sviluppare cassette genetiche;
2. Rendere possibile l'osservazione del paziente da parte dello specialista nelle fasi di cambiamento della terapia;
3. Facilitare l'accesso alle terapie;
4. Riconoscere la riduzione della QoL come una limitazione della vita sociale e lavorativa del paziente.

Referenze

1. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1738-1747.
2. Harsløf T, Rolighed L, Rejnmark L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine.* 2019;64:176-183.
3. Kim JH, Shin YL, Yang S, Cheon CK, Cho JH, Lee BH, Kim GH, Lee JO, Seo EJ, Choi JH, Yoo HW. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:790-796.
4. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Min Res.* 2013;28:2570-2576.
5. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Min Res.* 2015;30:1738-1744.
6. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism. *J Bone Min Res.* 2018;33:478-485.
7. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, Cianferotti L, Brandi ML, Minisola S. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: Anpubmed pubmed 8-Year Register-Based Study. *Calc Tissue Int.* 2017;100:278-285.
8. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, Fougner KJ, Holte SE, Lima K, Moe RB, Myhre AG, Kemp EH, Nedrebø BG, Svartberg J, Husebye ES. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3045-3053.
9. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Marcucci G, Cipriani C, Pepe J, Raglianti M, Minisola S, Brandi ML. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. *Calc Tissue Int.* 2018; doi:10.1007/s00223-018-0405-5.
10. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15:e0232842.
11. Chen K, Krasner A, Li N, Xiang CQ, Totev T, Xie J. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. *J Med Economics.* 2019;22:1141-1152.
12. Annebäck M, Hedberg J, Almquist M, Stålberg P, Norlén O. Risk of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy for benign disease: A nationwide population-based cohort study from Sweden. *Ann Surg.* 2021;274: e1202-e1208.
13. Díez JJ, Anda E, Sastre J, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: A multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine.* 2019;66:405-415.
14. Martin S, Parfeni O, Mustata T, et al. Postoperative hypoparathyroidism in patients after total thyroidectomy - experience of a tertiary center in Romania. *Chirurgia (Bucur).* 2019;114:602-610.
15. Zheng J, Cai S, Song H, et al. Measurement of serum intact parathyroid hormone concentration 1 day after total thyroidectomy to assess risk of permanent hypoparathyroidism. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520927199.

16. Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3045-3053.
17. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol.* 2000;10:29-33.
18. Zlotgora J, Cohen T. Idiopathic hypoparathyroidism in Israel. *Isr J Med Sci.* 1981;17:53-54
19. Gronskaia S, Melnichenko G, Rozhinskaya L, et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr Connect.* 2020;9:627-636.20.
20. Almquist M, Ivarsson K, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018;105:1313-1338.
21. Chen K, Krasner A, Li N, Xiang CQ, Totev T, Xie J. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. *J Med Economics.* 2019;22:1141-1145.
22. Thakker RV. Molecular basis of PTH underexpression. In: *Principles of Bone Biology.* New York, NY, USA: Academic Press. 1996:837-851.
23. Bilezikian JP, Thakker RV. Hypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 1998;4:427-432.
24. Mirczuk SM, Bowl MR, Nesbit MA, Cranston T, Fratter C, Allgrove J, Brain C, Thakker RV. A missense glial cells missing homolog B (GCMB) mutation, Asn502His, causes autosomal dominant hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3512-6.
25. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet.* 2001;357:974-976.
26. Thakker RV, Juppner H. Genetic disorders of calcium homeostasis caused by abnormal regulation of parathyroid hormone secretion or responsiveness. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology 4th ed,* Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company, 2001:1062-1074.
27. Cianferotti L, Marcucci G, Brandi ML. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:909-925.
28. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2284-2299.
29. Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJE, Brown EM, Watson PF, Weetman AP. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4749-4756.
30. Cheung EN, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:190-196.
31. Kar PS, Ogoe B, Poole R, Meeking D. Di-George syndrome presenting with hypocalcaemia in adulthood: two case reports and a review. *J Clin Pathol.* 2005;58:655-657.
32. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB, et al. Brief report: Autosomal dominant

familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal dysplasia. *N Engl J Med*. 1992;327:1069-1074.

33. Ali A, Christie PT, Grigorieva IV, et al. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroid-deafnessrenal (HDR) dysplasia syndrome: Insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. *Hum Mol Genet*. 2007;16:265-275.

34. Upadhyay J, Steenkamp DW, Milunsky JM. The syndrome of hypoparathyroidism, deafness, and renal anomalies. *Endocr Pract*. 2013;19:1035-1042.

35. Parvari R, HersHKovitz E, Grossman N, et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet*. 2002;32:448-452.

36. Unger S, Gónna MW, Le BécheC A, Do Vale-Pereira S, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. *Am J Hum Genet*. 2013;92(6):990-995.

37. Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *J Clin Invest*. 2001;108:1215-1220.

38. Whyte MP, Weldon VV. Idiopathic hypoparathyroidism presenting with seizures during infancy: X-linked recessive inheritance in a large Missouri kindred. *J Pediatr*. 1981;99:608-611.

39. Thakker RV, Davies KE, Whyte MP, Wooding C, Riordan JL. Mapping the gene causing X-linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to Xq26-Xq27 by linkage studies. *J Clin Invest*. 1990;86:40-45.

40. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletioninsertion involving chromosome 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J Clin Invest*. 2005;115:2822-2831.

41. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16080.

42. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:92-104.

43. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc*. 2018;2:361-373.

44. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Mitochondrial Disorder: Kearns-Sayre Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:161-162.

45. Harvey JN, Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:97-103.

46. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:133-158.

47. Naiki M, Ochi N, Kato YS, et al. Mutations in HADHB, which encodes the beta-subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism

- and peripheral polyneuropathy. *Am J Med Genet. A* 2014;164A:1180-1187.
48. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366:575-580.
49. Nemeth EF, Scarpa A. Rapid mobilization of cellular Ca²⁺ in bovine parathyroid cells evoked by extracellular divalent cations. Evidence for a cell surface calcium receptor. *J Biol Chem*. 1987;262:5188-5196.
50. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298:F485-499.
51. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest*. 1994;93:1108-1112.
52. Baron J, Winer KK, Yanovski JA, Cunningham AW, Laue L, Zimmerman D, Cutler GB, Jr. Mutations in the Ca(2+)-sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Hum Mol Genet*. 1996;5:601-606.
53. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med*. 1996;335:1115-1122.
54. Roszko KL, Bi RD, Mannstadt M. Autosomal Dominant Hypocalcemia (Hypoparathyroidism) Types 1 and 2. *Front Physiol*. 2016;7:458.
55. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet*. 2002;360:692-694.
56. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V, et al. Autosomal dominant hypocalcemia with mild type 5 Bartter syndrome. *J Nephrol*. 2006;19:525-528.
57. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, Cutler GB, Jr. 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;97:391-399.
58. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB, Jr. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 2014;165:556-563.e551.
59. Gafni RI, Langman CB, Guthrie LC, Brillante BA, James R, Yovetich NA, Boyce AM, Collins MT. Hypocitraturia Is an Untoward Side Effect of Synthetic Human Parathyroid Hormone (hPTH) 1-34 Therapy in Hypoparathyroidism That May Increase Renal Morbidity. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1741-1747.
60. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, Rust N, Hobbs MR, Heath H, 3rd, Thakker RV. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2476-2486.
61. Mannstadt M, Harris M, Bravenboer B, Chitturi S, Dreijerink KM, Lambright DG, Lim ET, Daly MJ, Gabriel S, Juppner H. Germline mutations affecting Galpha11 in hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2013;368:2532-2534.

62. Li D, Opas EE, Tuluc F, Metzger DL, Hou C, Hakonarson H, Levine MA. Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in *GN11*: phenotypic and molecular characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1774-1783.
63. Tenhola S, Voutilainen R, Reyes M, Toiviainen-Salo S, Jüppner H, Mäkitie O. Impaired growth and intracranial calcifications in autosomal dominant hypocalcemia caused by a *GN11* mutation. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:211-218.
64. Piret SE, Gorvin CM, Pagnamenta AT, et al. Identification of a G-Protein Subunit- $\alpha 11$ Gain-of-Function Mutation, Val340Met, in a Family With Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 2 (ADH2). *J Bone Miner Res.* 2016;31:1207-1214.
65. Sunthornthepvarakul T, Churesigaew S, Ngowngarmratana S. A novel mutation of the signal peptide of the pre-pro-parathyroid hormone gene associated with autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3792-3796.
66. Parkinson DB, Thakker RV. A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Nat Genet.* 1992;1:149-153.
67. Ertl DA, Stary S, Streubel B, Raimann A, Haeusler G. A novel homozygous mutation in the parathyroid hormone gene (PTH) in a girl with isolated hypoparathyroidism. *Bone.* 2012;51:629-632.
68. Cinque L, Sparaneo A, Penta L, et al. Autosomal Dominant PTH Gene Signal Sequence Mutation in a Family With Familial Isolated Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3961-3969.
69. Knoers NVAM, Levchenko E.N. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Jul 30;3:22.
70. Groenestege WMT, Thebault S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, van den Heuvel LP, van Cutsem E, Hoenderop JG, Knoers, NV, Bindels RJ. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2007;117:2260-2267.
71. Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H, Suzuki Y, Luk JM, Becker C, Schlingmann KP, Schmid M., and 11 others. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (*CLDN19*) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet.* 2006;79:949-957.
72. Brandt T, Strupp M. Episodic ataxia type 1 and 2 (familial periodic ataxia/vertigo). *Audiol Neurootol.* 1997;2:373-383.
73. Wilson FH, Hariri A, Farhi A, Zhao H, Petersen KF, Toka HR, Nelson-Williams C, Raja KM, Kashgarian M, Shulman GI, Scheinman SJ, Lifton RP. A Cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science.* 2004;306:1190-1194.
74. Arjona FJ, de Baaij JHF, Schlingmann KP, Lameris ALL, van Wijk E, Flik G, Regele S, Korenke GC, Neophytou B, Rust S, Reintjes N, Konrad M, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. *CNNM2* mutations cause impaired brain development and seizures in patients with hypomagnesemia. *PLoS Genet.* 2014;10: e1004267.
75. Schlingmann KP, Bandulik S, Mammen C, Tarailo-Graovac M, Holm R, Baumann M, König J, Lee JJY, Drogemöller B, Imminger K, Beck BB, Altmüller J, et al. Germline

de novo mutations in ATP1A1 cause renal hypomagnesemia, refractory seizures, and intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.* 103: 808-816, 2018. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet.* 1997 Dec;17(4):399-403.

76. Elise MN Ferre et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016 Aug 18;1(13):e88782.

77. Kisand K, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med.* 2010;207(2):299-308. doi: 10.1084/jem.20091669.

78. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):417-422.

79. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, et al. Endocrine complications in patients with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5: 642-648.

80. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:639-656.

81. Jeong HK, An JH, Kim HS, et al. Hypoparathyroidism and Subclinical Hypothyroidism with Secondary Hemochromatosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29(1):91-95.

82. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *New Engl J Med.* 1983;309:873-877.

83. Goddard CJ. Symptomatic hypocalcaemia associated with metastatic invasion of the parathyroid glands. *Br J Hosp Med.* 1990;43:72.

84. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005;20:3-17.

85. Milman S, Epstein EJ. Proton pump inhibitor-induced hypocalcemic seizure in a patient with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17:104-107.

86. Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *New Engl J Med.* 1984;310:1221-1225.

87. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol.* 2008;626:27-40.

88. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type 1a: First study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5011-5017.

89. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:651-658.

90. Mantovani G, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:476-500 PMID: 29959430.

91. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni

- R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2317-2337.
92. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA & Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2273-2283.
93. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1592-1598.
94. Giudice ML, Mihalik B, Dinnyés A, Kobolák J. The nervous system relevance of the calcium sensing receptor in health and disease. *Molecules.* 2019;24(14):2546.
95. Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, Rubin MR, Boutroy S, McMahon DJ, Guo XE, Bilezikian JP. Noninvasive assessment of skeletal microstructure and estimated bone strength in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016;31:308-316.
96. Dempster DW. Bone histomorphometry in hypoparathyroidism. In: Brandi ML, Brown EM, eds. *Hypoparathyroidism*. New York, NY: Springer. 2015:287-296.
97. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Stein E, Sliney J Jr, Silverberg SJ, Bilezikian JP, Müller R. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone.* 2010;46:190-195.
98. Sakane EN, Vieira MCC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS. Predictors of poor bone microarchitecture assessed by trabecular bone score in postsurgical hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5795-5803.
99. Starr JR, Tabacco G, Majeed R, Omeragic B, Bandeira L, Rubin MR. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporos Int.* 2020;31:327-333.
100. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. *Bone.* 2019 Mar;120:548-555.
101. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2277-2285.
102. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian JP. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):297-316.
103. Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, Briggs A, Ayodele O, Sherry N, Ketteler M. Risk of chronic kidney disease and estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic hypoparathyroidism: a retrospective cohort study. *Adv Ther.* 2021 Apr;38(4):1876-1888.
104. Kar P, Millo T, Saha S, Mahtab S, Agarwal S, Goswami R. Osteogenic mechanisms of basal ganglia calcification and its ex-vivo model in hypoparathyroid milieu. *Endocrinology.* 2021;bqab024.
105. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, Tripathi M, Sreenivas V, Sharma R, Gupta N, Goswami R. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol.*

2013;168:895-903.

106. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Tulley A, Sliney J Jr, Bilezikian JP. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2356-61. doi: 10.1210/jc.2013-1239.

107. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun;13(2):49-54.

108. Bollerslev J, Sjøstedt E, Rejnmark L. Cardiovascular consequences of parathyroid disorders in adults. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020 Feb 28;S0003-4266(20)30026-3.

109. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(4):592-600.

110. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):904-911.

111. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4063-4066.

112. Saha S, Gantyalu SP, Aggarwal S, Sreenivas V, Tandon R, Goswami R. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(4):405-411

113. Grant DK. Papilloedema and fits in hypoparathyroidism, with a report of three cases. *Q J Med.* 1953;22:243-259.

114. Sarkar S, Mondal M, Das K, Shrimal A. Mucocutaneous manifestations of acquired hypoparathyroidism: An observational study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:819-820.

115. Jensen SB, Illum F, Dupont E. Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Scand J Dent Res.* 1981;89:26-37.

116. Astor MC, Lovas K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and health related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* May 17 2016;jc20161477. Epub 2016/05/18.

117. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Anderson L, Levy E, et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2014;99(10):3694-9. Epub 2014/07/01.

118. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, Marelli C, Chen K, Dahl-Hansen H, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* Feb 2020;92(2):159-168.

119. Hepsen S, Akhanli P, Sakiz D, Sencar ME, Ucan B, Unsal IO, et al. The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism. *Arch Osteoporos.* May 19 2020;15(1):75. Epub 2020/05/21.

120. Tabacco G, Tay YD, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, et al. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 1 2019;104(7):2748-2756.

121. Buttner M, Musholt TJ, Singer S. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review. *Endocrine*. Oct 2017;58(1):14-20. Epub 2017/08/20.
122. Bollerslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, Siggekkow H, Morreau H, Thakker R, et al. Management of Endocrine Disease: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2019 Sep 1;181(3):1-19.
123. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom). *Patient*. 2020;13(2):151-162.
124. Coles T, Chen K, Nelson L, Harris N, Vera-Llonch M, Krasner A, et al. Psychometric evaluation of the hypoparathyroidism symptom diary. Patient related outcome measures. 2019;10:25-36.
125. Martin S, Chen K, Harris N, Vera-Llonch M, Krasner A. Development of a Patient-Reported Outcome Measure for Chronic Hypoparathyroidism. *Advances in therapy*. Aug 2019;36(8):1999-2009.
126. Wilde D, Wilken L, Stamm B, Blaschke M, Heppner C, Chavanon ML, et al. The HPQ-Development and First Administration of a Questionnaire for Hypoparathyroid Patients. *JBMR Plus*. 2020 01-01;4(1):e10245.
127. Bagó AG, Dimitrov E, Saunders R, Seress L, Palkovits M, Usdin TB, et al. Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand tuberoinfundibular peptide of 39 residues are concentrated in endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human. *Neuroscience*. Aug 2009;162(1):128-147. Epub 2009/05/03.
128. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2014 Jun;25(6):1717-1726. doi: 10.1007/s00198-014-2677-6. Epub 2014 Apr 1.
129. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):1-22.
130. Marcucci G, Brandi ML, Conventional treatment of hypoparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;51:160-164.
131. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:G1-G20.
132. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4507-4514.
133. Marcucci G, Cianferotti L et al. HypoparaNet: A Database of Chronic Hypoparathyroidism Based on Expert Medical-Surgical Centers in Italy. *Calcif Tissue Int*. 2018 Aug;103(2):151-163. doi: 10.1007/s00223-018-0411-7. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29511787 DOI: 10.1007/s00223-018-0411-7.
134. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, Silverberg SJ, Bilezikian JP: Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2008;23:2018- 2024.

135. Slovik DM, Neer RM, Potts JT. Short-term effects of synthetic human parathyroid hormone 1-34 administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. *J Clin Invest.* 1981;68,1261-127.
136. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with parathyroid hormone 1-34 and 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Bone Min Res.* 1986;1:377-381.
137. Finkelstein JS, Kibanski A, Schaefer EH et al. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med.* 1994;331:1618-1623.
138. data available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021318s012lbl.pdf.
139. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391:230-240.
140. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S et al. Real-world effectiveness patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018;116,58-66.
141. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344,1434-1441.
142. Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30,312-321.
143. FDA.http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021318s012lbl.pdf (2002).
144. Cappuzzo KA, Delafuente JC, Teriparatide for severe osteoporosis. *Ann Pharmacother.* 2004;38,294-302.
145. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88,4214-4220.
146. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr GB. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily para-thyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83, 3480-3486.
147. Winer KK, Yanovski JA, Cutler Jr GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996;276, 631-636.
148. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95, 2680-2688.
149. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/08/17/17A05702/sg>.

150. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E et al. PTH (1-34) for surgical hypoparathyroidism: a prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3590-3597.
151. Palermo A, Santonati A, Tabacco G, Bosco D, Spada A, Pedone C, Raggiunti B, Doris T, Maggi D, Grimaldi F, Manfrini S, Vescini F. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103, 271-280.
152. Marcucci G, Masi L, Cianferotti L, Giusti F, Fossi C, Parri S, Gronchi G, Brandi ML. Chronic hypoparathyroidism and treatment with teriparatide. *Endocrine.* 2021 Feb 4. doi: 10.1007/s12020-020-02577-x. Online ahead of print. PMID: 33538953.
153. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146,326-339.
154. Migliore A, Broccoli S, Massafra U et al. Mixed-treatment comparison of anabolic (teriparatide and PTH 1-84) therapies in women with severe osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28,467-473.
155. Marcucci G, Pepa GD, Brandi ML. Natpara for the treatment of hypoparathyroidism. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16,1417-1424.
156. 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, 137-144.
157. 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.
158. 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;22,523-532.
159. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101,2742-2750.
160. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, Shoback DM, Lagast H, Mannstadt M. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine.* 2017;55:273-282.
161. Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Lakatos P, Chen K, Piccolo R, Krasner A, Shoback DM, Bilezikian JP. Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103,722-731.
162. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, Gomez Almonte M, Bilezikian JP, Rubin MRJ. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5601-5610. doi: 10.1210/je.2019-00893.PMID: 31310310.

163. <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/natpar-epar-product-information-en.pdf>.

164. Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc. Natpara (parathyroid hormone). Full prescribing information. Lexington, MA: Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc.; 2016.; European Medicines Agency. Natpar (parathyroid hormone) EMA summary of product characteristics. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003861/WC500226450.pdf.

165. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01922440>.

166. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-05-26&atto.codiceRedazionale=20A02743&elenco30giorni=false.

167. Yao L, et al. Parathyroid hormone therapy and standard of care for managing chronic hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Min Res.* 2021.

168. Khan AA et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism. Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. In press in *J of Bone Min Res.*



Via San Gallo, 123 | 50129 Firenze | Italia

info@fondazionefirmo.com
www.fondazionefirmo.com