



E quel paratormone così alto?

Giulia Del Sindaco¹ · Giovanna Mantovani¹

Accettato: 19 maggio 2022 / Pubblicato online: 2 agosto 2022
© The Author(s) 2022

Commento a weekendo n. 160

Il quiz 160 (<http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/public/pdf/quiz160.pdf>) si riferiva a un paradigmatico caso di esordio di pseudoipoparatiroidismo, nello specifico di pseudoipoparatiroidismo di tipo 1B, il cui tratto distintivo è rappresentato dall'ipocalcemia severa [1–3]. È stato presentato il caso di una donna di 30 anni che, in assenza di caratteristiche cliniche fenotipicamente riconducibili a quella che è nota come osteodistrofia di Albright, accede in PS in corso di crisi tetanica. La marcata ipocalcemia, successivamente documentata agli esami ematici, trovava riscontro clinico nel segno di Trousseau francamente positivo e nel QTc allungato all'ECG. Inoltre, la presenza di calcificazioni alla TC encefalo suggeriva una condizione cronica di ipocalcemia e, soprattutto, iperfosfatemia (sindrome di Fahr). Gli esami ematici mostravano ipocalcemia severa (calcio corretto 5,28 mg/dl) e iperfosforemia (fosforo 6,68 mg/dl). Se tali reperti potrebbero far pensare, da un lato, a un ipoparatiroidismo, dall'altro il PTH della nostra paziente era straordinariamente elevato (PTH 369 pg/ml, v.n. 6,5–36,8) seppur in presenza di un franco deficit di 25OH vitamina D (25OHD 10 ng/ml). Il quiz richiedeva ai solutori “Quale diagnosi sembra la più probabile tenendo conto del quadro clinico della paziente?” e proponeva le seguenti risposte: 1) interferenza nel dosaggio del PTH da anticorpi eterofili; 2) grave ipovitaminosi D; 3) pseudoipoparatiroidismo; o 4) iperparatiroidismo primitivo. La risposta riportata come corretta (n. 3, pseudoipoparatiroidismo) è stata fornita dal 59% dei partecipanti, mentre la stragrande maggioranza delle risposte errate indicavano come corretta la n. 2. Soltanto un non significativo numero di solutori forniva la risposta errata n. 4, indicante l'iperparatiroidismo primitivo (che si deve

escludere per la presenza di elevati livelli di PTH associati a ipocalcemia e iperfosfatemia), e ancora di meno la n. 1.

Dall'analisi delle risposte si evince che la condizione che pone ai solutori numerosi dubbi in termini diagnostici è il grave deficit di vitamina D che rappresenta, infatti, la principale diagnosi differenziale dei pazienti affetti da pseudoipoparatiroidismo (sindrome da resistenza al PTH) [3, 4]. Il paziente con grave deficit di vitamina D può presentarsi effettivamente ipocalcémico, con normali o elevati livelli di fosforo (esiste, infatti, una certa resistenza renale al PTH nelle prime fasi dell'ipovitaminosi D severa) e conseguente iperparatiroidismo secondario. L'*overlap* tra le due condizioni può talvolta essere importante. Che la risposta n. 2 non fosse quella corretta è indicato dal fatto che, tuttavia, i valori di PTH della nostra paziente erano notevolmente elevati e, a suggerire l'eziologia del quadro, dopo 3 mesi di supplementazione con calcio per os, calcitriolo e colecalciferolo, il PTH si manteneva ancora elevato, nonostante la normalizzazione dei livelli di 25OHvitD (quindi, risposta n. 2, non corretta).

La principale caratteristica dello pseudoipoparatiroidismo di tipo 1B è la resistenza al PTH, che si sviluppa progressivamente dopo la nascita e prevalentemente durante l'età adolescenziale/adulta. La resistenza al PTH si definisce come l'associazione di ipocalcemia, iperfosfatemia e elevati livelli di PTH in assenza di deficit di vitamina D, alterazione dei livelli di magnesio e insufficienza renale. Solitamente l'iperfosfatemia e il rialzo dei valori di PTH precedono l'ipocalcemia. I pazienti affetti da pseudoipoparatiroidismo presentano resistenza al PTH limitata al tubulo renale prossimale, con una risposta anti-calciurica (azione a livello del tratto spesso dell'ansa di Henle) e una funzione renale conservata, ma assente risposta fosfaturica. A livello osseo, il rimodellamento nei pazienti con resistenza al PTH, sembrerebbe essere intatto nella maggior parte dei casi. Tuttavia, sono ampiamente descritte in letteratura anomalie scheletriche in questi pazienti, dalla ridotta densità minerale ossea all'osteite fibrosa cistica e all'osteosclerosi. Se questa variabilità sia da attribuire al grado di resistenza scheletrica al PTH o alla differenza dei livelli circolanti di PTH e/o 1,25-OHD è ancora poco chiaro [3].

Proposto da M. Arosio.

✉ G. Mantovani
giovanna.mantovani@unimi.it

¹ Unità di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

In conclusione, la nostra paziente presentava una buona risposta alla terapia standard per lo pseudoipoparatiroidismo, ovvero metaboliti attivi della vitamina D e calcio. L'obiettivo della terapia, infatti, non è tanto quello di normalizzare il PTH (che potrebbe indicare e implicare l'*overtreatment*) ma quello di mantenere il calcio e il fosforo serici nei rispettivi range di norma.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Le autrici Giulia Del Sindaco e Giovanna Mantovani dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source,

provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Linglart A, Levine MA, Jüppner H (2018) Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 47(4):865–888
2. Mantovani G, Elli FM (2019) Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders. *Front Horm Res* 51:147–159
3. Mantovani G, Bastepe M, Monk D et al (2018) Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 14(8):476–500
4. Shoemaker AH, Bremer AA (2012) Two teenage males with hypocalcemia and elevated parathyroid hormone levels. *Pediatr Ann* 41(4):e1–5

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.