

E quel paratormone?

Donna di 30 anni, accede in PS per trauma cranico successivo a caduta dalla stazione eretta in corso di crisi tetanica. All'anamnesi patologica remota nulla di rilevante eccetto una gastrite cronica non atrofica. Non assume farmaci.

All'ingresso in PS: PA 150/90 mmHg, FC 85 bpm rt, apiretica. Paziente vigile, orientata. Si segnalano tremori e ipertono muscolare marcato. Segno di Trousseau positivo.

All'ECG: ritmo sinusale, nei limiti eccetto QTc 520 ms.

Veniva eseguita TC encefalo con riscontro di estese calcificazioni endocraniche, soprattutto a livello dei nuclei della base.

Agli esami ematici di approfondimento eseguiti in reparto:

	Risultato	Intervallo di riferimento
Calcio (mg/dl)	5.6	8.4-10.2
Albumina (g/dl)	4.4	3.4-4.8
Calcio corretto (mg/dl)	5.28	8.4-10.2
Fosforo (mg/dl)	6.68	2.7-4.5
PTH (pg/ml)	369	6.5-36.8
25OH vitamina D (ng/ml)	10	>20
Creatinina (mg/dl)	1.0	0.55-0.96
Sodio (mmol/mol)	143	135-145
Potassio (mmol/mol)	4.2	3.3-5.1
TSH (mUI/l)	6.2	0.28-4.3
fT4 (pg/ml)	9.2	8.0-17.0
fT3 (pg/ml)	3.0	2.0-5.0

Si impostava, quindi, terapia di supporto con calcio gluconato ev, con successivo passaggio alla formulazione per os dopo normalizzazione dei livelli di calcemia, e calcitriolo.

Inoltre, veniva intrapresa supplementazione con colecalciferolo 100.000 UI 1 fl al mese, con progressiva normalizzazione dei livelli di vitamina D (agli esami ripetuti dopo 3 mesi: PTH 90.5 pg/ml, vn 6.5-36.8; 25OH vitamina D 35 ng/ml (desiderabile > 30), calcio corretto per albumina 8.4 mg/dl, fosforo 3.2 mg/dl, vn 2.7-4.5).

Quale diagnosi sembra la più probabile tenendo conto del quadro clinico della paziente?

1. *interferenza nel dosaggio del PTH da anticorpi eterofili*
2. *grave ipovitaminosi D*
3. *pseudoipoparatiroidismo*
4. *iperparatiroidismo primitivo*

La Risposta corretta è la n°3

Pseudoipoparatiroidismo

Perché:

la paziente si presenta in corso di una grave crisi ipocalcémica, come risulta evidente dalla sintomatologia, dagli esami ematici e dai rilievi ECG (QTc allungato). Inoltre, la presenza di calcificazioni alla TC encefalo suggerisce che si tratta di una condizione di ipocalcemia e iperfosfatemia cronica (sindrome di Fahr).

La riduzione dei valori di PTH, dosato nello stesso laboratorio, dopo l'introduzione della terapia con vit D oltre alla storia e al quadro clinico, rendono poco verosimile la presenza di un'interferenza nell'immunoassay del PTH (risposta 1 errata). La presenza di anticorpi eterofili rappresenta la causa più comune di interferenza nei dosaggi a due siti di legame; rilevabili nel 30-40% dei campioni conducono a interferenza di dosaggio nello 0.5-3% dei casi. La migliore strategia per escludere questa eventualità è ripetere il dosaggio in un laboratorio differente, che utilizzi un metodo di dosaggio diverso. In alternativa, è possibile ripetere il dosaggio dopo diluizione del campione o dopo precipitazione con PEG, benché in questo caso non esistano cut-off ben definiti.

Un grave deficit di vitamina D rappresenta la principale diagnosi differenziale dei pazienti affetti da pseudoipoparatiroidismo (sindrome da resistenza al PTH). Il paziente con grave deficit di vitamina D presenta, infatti, elevati livelli di PTH, e può presentarsi ipocalcémico e con valori di fosforo variabili a seconda della durata e della gravità dell'ipovitaminosi. Esiste, infatti, una certa resistenza renale al PTH nelle prime fasi dell'ipovitaminosi D severa, che può giustificare dei livelli di fosforo normali o ai limiti superiori; successivamente il ridotto assorbimento intestinale conduce generalmente a un'ipofosfatemia. Tuttavia, per l'iperparatiroidismo associato a ipocalcemia l'overlap tra le due condizioni è notevole. Bisogna notare però che la normalizzazione dei livelli della vitamina D mediante supplementazione con colecalciferolo nella nostra paziente non ha condotto a normalizzazione dei valori di paratormone, come invece atteso nei casi di iperparatiroidismo secondario a deficit di vitamina D (risposta 2 errata). Una diagnosi corretta è fondamentale per le implicazioni sullo screening e sul trattamento delle altre comorbidity endocrine e non endocrine dello pseudoipoparatiroidismo, nonché per un adeguato counseling genetico.

La presenza di elevati livelli di PTH associati a ipocalcemia e iperfosfatemia consente, infine, di escludere la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo (risposta 4 errata).

La paziente è risultata, quindi, affetta da pseudoipoparatiroidismo di tipo 1B, da alterazione della metilazione del gene GNAS (come successivamente confermato dall'analisi genetica) (risposta 3 corretta). L'ipocalcemia severa ne rappresenta il segno distintivo e generalmente il primo segno clinico, in assenza delle tipiche caratteristiche somatiche di osteodistrofia di Albright (diversamente dalla forma di pseudoipoparatiroidismo 1A). La resistenza al PTH si sviluppa gradualmente, pertanto è possibile assistere all'esordio della patologia anche in età adulta, e si accompagna spesso ad altre resistenze ormonali (come la resistenza al TSH, suggerita dai livelli leggermente elevati di TSH della paziente, con frazioni libere ancora nei limiti di norma).

L'approccio terapeutico corretto nei pazienti affetti da pseudoipoparatiroidismo è rappresentato dalla somministrazione di metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo), con eventuale supplementazione di calcio per os.

Bibliografia di riferimento

1. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Aug; 14(8):476-500.
2. Zanchetta MB, Giacoia E, Jerkovich F, Fradinger E. Asymptomatic elevated parathyroid hormone level due to immunoassay interference. *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):2111-2114.
3. Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. *Front Horm Res*. 2019; 51:147-159.
4. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Dec;47(4):865-888.

Autori

Dr.ssa Giulia Del Sindaco, Prof.ssa Giovanna Mantovani

Università degli Studi di Milano

UO Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

giulia.delsindaco@unimi.it

giovanna.mantovani@unimi.it