# Gestione clinica del paziente con iperparatiroidismo primario non candidabile alla paratiroidectomia.

Flavia Pugliese, Carla Columbu, Alfredo Scillitani U.O. Endocrinologia IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia Autore corrispondente Flavia Pugliese flaviapugliese.dott@gmail.com

#### Introduzione

L'iperparatiroidismo primitivo (IPP), determinato da una eccessiva secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi, [1] è più frequente nelle donne dopo la menopausa [2], ed è caratterizzato biochimicamente da aumentati livelli di PTH associati a ipercalcemia ipercalciurica e ipofosforemia iperfosfaturica. Quando presente, la sintomatologia è generalmente dipendente dall'ipercalcemia (stipsi, nausea, epigastralgie, dolori addominali, vomito, astenia, sete, poliuria, alterazioni del tono dell'umore, disturbi del sensorio) o dalle complicanze ossee (fratture, osteoporosi) e renali (nefrolitiasi) [1]. La paratiroidectomia (PTx) dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con IPP, raccomandata nei pazienti con IPP sintomatico, e consigliata a tutti i pazienti con iperparatiroidismo asintomatico, che soddisfino le indicazioni alla PTx, secondo le linee guida più recenti, che sono schematicamente elencate nella Tabella 1[1]Nei pazienti non indirizzati alla PTx, sia perché non soddisfano i criteri chirurgici, oppure per rifiuto del paziente o per la presenza di comorbidità è opportuno eseguire un monitoraggio seguendo le indicazioni dalle ultime linee guida [3] (Tabella 2). L'introito di calcio con la dieta non deve essere ridotto e deve essere simile a quello consigliato dalle linee guida per la popolazione generale (1000-1200 mg/die). Inoltre, deve essere raccomandata un'adeguata idratazione e una dieta iposodica.

Inoltre, è opportuno valutare la possibilità di iniziare una terapia farmacologica, al fine di ridurre i livelli di calcemia e prevenire l'insorgenza o la progressione del danno osseo e renale.

#### Stile di vita e nutrizione

Seppure in assenza di dati relativi all'IPP, a tutti i pazienti con IPP deve essere raccomandata un'adeguata idratazione, grazie a un introito idrico di almeno 2 L di acqua al giorno o, meglio, un introito di liquidi sufficiente a mantenere una diuresi di circa 2 L/die [4]

#### Assunzione *alimentare* di calcio

Tutti i pazienti con IPP devono essere istruiti ad un adeguato introito di calcio. Infatti, nonostante si possa supporre che una riduzione dell'assunzione alimentare di calcio possa ridurre la calciuria e il rischio di calcolosi renale, in realtà diete povere in calcio si accompagnano ad aumento dei livelli di PTH con conseguente incremento del riassorbimento osseo ed aumento del calcio filtrato a livello renale [5]. Per questo, al momento non vi sono evidenze a favore di una restrizione dell'introito di calcio nei soggetti con IPP, per cui l'apporto di calcio giornaliero consigliato è lo stesso della popolazione generale (1000-1200 mg/die) [6].

## Supplementazione con vitamina D

La supplementazione di vitamina D nei soggetti con IPP è ancora materia di dibattito. Nei soggetti con IPP, livelli più bassi di vitamina D sono associati a livelli relativamente più alti di PTH e ad una malattia clinicamente più grave [7)]; questa osservazione può dipendere da un lato dal fatto che

l'ipovitaminosi D determina un aumento secondario dei livelli di PTH, dall'altro dal fatto che il PTH determina una riduzione dei livelli di 25OH-vitamina D aumentandone il catabolismo. Le linee guida attuali raccomandano una supplementazione con colecalciferolo nei soggetti con IPP, utilizzando una posologia (generalmente 800-1000 U/die) solo sufficiente a mantenere i livelli sierici di 25OH-vitamina D appena al di sopra di 20 ng/mL [3] per evitare un peggioramento dell'ipercalcemia e dell'ipercalciuria. È stato tuttavia più recentemente osservato che anche dosi maggiori di colecalciferolo (2800 U/die) e quindi più alti livelli sierici di 25OH-vitamina D (38 ng/mL) non determinano modificazioni significative della calcemia e della calciuria, associandosi inoltre ad un miglioramento della massa ossea [8]. È pertanto ragionevole indicare una supplementazione di colecalciferolo utile a mantenere livelli sierici di 25OH-vitamina D superiori a 30 ng/mL [3].

## Terapia farmacologica

La terapia farmacologica dovrebbe essere riservata a particolari categorie di soggetti, sulla base del quadro clinico, valutando sempre il rapporto rischio/beneficio.

#### **Cinacalcet**

Per tutti quei pazienti che presentano l'indicazione alla PTx sulla base dei livelli di calcemia (livelli di calcemia superiori ad 1 mg/dl rispetto al limite alto dei valori normali), ma per i quali l'intervento chirurgico è controindicato o clinicamente inappropriato, può essere utilizzato il cinacalcet. Questo calciomimetico è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) con le indicazioni sopradette. Esso agisce legandosi al recettore del calcio (CaSR), riducendo la sintesi e la secrezione di PTH, con conseguente riduzione della calcemia [9]. Il Cinacalcet si somministra per via orale durante i pasti o subito dopo i pasti (per incrementarne la biodisponibilità); la posologia iniziale è generalmente di 30 mg x 2/die, da titolare successivamente in base ai livelli di calcemia. La dose massima utilizzata negli studi clinici è stata di 90 mg x 4/die [10]. Il Cinacalcet permette di ottenere una riduzione della calcemia generalmente entro le prime 2 settimane di somministrazione, che si mantiene poi stabile nel tempo [9]. Tale terapia determina inoltre un miglioramento dei livelli di fosforemia, e una tendenziale anche se modesta riduzione dei livelli di PTH [9].Il Cinacalcet non ha effetti protettivi sulla massa ossea [11]. Il cinacalcet non sembra modificare il rischio litogeno di soggetti con IPP complicato da calcolosi renale [12], ed in un piccolo studio pilota ha determinato ad una riduzione del numero e delle dimensioni dei calcoli renali [13].

#### Farmaci con riassorbitivi

Nei soggetti in cui il principale criterio indicativo per la chirurgia è rappresentato dalla presenza di osteoporosi e/o fratture, può essere indicato il trattamento con anti-riassorbitivi per la prevenzione della progressione del danno osseo. L'anti-riassorbitivo più studiato nei soggetti con IPP è l'alendronato, un bisfosfonato che inibisce l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo. L'alendronato riduce il turnover osseo e incrementa la massa ossea a livello dei siti ricchi in osso trabecolare (principalmente a livello vertebrale e in minor misura a livello femorale) [14], mentre l'alendronato non presenta effetti significativi a livello dell'osso corticale [15]e non sono disponibili al momento dati sulla prevenzione delle fratture. L'alendronato ha anche un effetto ipocalcemizzante, che però è modesto e transitorio, e si associa a una modesta e transitoria riduzione della calciuria e incremento dei valori di PTH [14]. L'alendronato si somministra per via orale (a digiuno per migliorarne la biodisponibilità), ad un dosaggio di 70 mg/settimana.

Nei casi in cui è necessario ottenere sia il controllo della calcemia che del danno osseo è possibile associare cinacalcet e alendronato, ottenendo i vantaggi biochimici del primo e quelli ossei del secondo, senza effetti additivi [15]. Pochi e solo a breve termine sono invece i dati sugli altri bisfosfonati. Molto promettenti risultano i dati sull'utilizzo di denosumab, un antiriassorbitivo che agisce inibendo il sistema RANK/RANKL, che, analogamente all'alendronato, si è dimostrato efficace nell'incrementare la massa ossea, soprattutto a livello lombare e femorale <sup>(17)</sup>. Anche il denosumab è stato associato al cinacalcet, permettendo di ottenere il controllo della calcemia ed il miglioramento della massa ossea [16]

## Estroprogestinici e SERM

Benché non possa essere considerata terapia di prima linea, nelle donne in menopausa con IPP e danno osseo, in presenza di sindrome climaterica potrebbe essere considerato l'utilizzo della terapia estro-progestinica. Sebbene i dati sull'utilizzo di tali farmaci nell'IPP siano pochi, alcuni studi hanno osservato una riduzione dei markers di turnover osseo associata ad incremento della massa ossea [17] Gli estro-progestinici non sembrano avere invece effetti significativi sulla calcemia e sulla calciuria e non sono disponibili dati sulle fratture. Scarsi sono anche i dati sul raloxifene, unico modulatore selettivo dei recettori estrogenici di cui è stato descritto l'utilizzo in donne con IPP, che ha mostrato un miglioramento della massa ossea [18] ed un lieve effetto ipocalcemizzante [19]

## IPP con compromissione renale: gestione conservativa

Nei soggetti in cui il principale criterio indicativo per la chirurgia è rappresentato dalla compromissione renale, non è stata ben identificata una strategia terapeutica farmacologica. È certamente possibile fornire anche al paziente con IPP indicazioni alimentari volte a ridurre il rischio di calcolosi renale come nella popolazione generale. In particolare, oltre ad un adeguato introito di acqua e calcio di cui si è già parlato, è opportuno consigliare una riduzione dell'assunzione di sodio, proteine animali, zuccheri semplici e alcool, tutte sostanze in grado di aumentare la calciuria o il rischio litogeno [20] In alcuni casi selezionati è possibile valutare inoltre l'utilizzo dei tiazidici, farmaci ad azione diuretica con effetto ipocalciurizzante, il cui utilizzo nell'IPP, finalizzato alla riduzione della calciuria e del rischio di calcolosi renale è ancora materia di dibattito in quanto l'aumento del riassorbimento renale di calcio potrebbe comportare un peggioramento dell'ipercalcemia. Tuttavia, un recente studio in soggetti con IPP, [21] ha mostrato come l'idroclorotiazide sia efficace nella riduzione della calciuria già a basse dosi (12.5 mg/die) e che tale effetto si associ ad una riduzione dei livelli di PTH e a volte anche ad una riduzione della calcemia, apparendo sicura anche a dosaggi fino a 50 mg/die. Tuttavia, in alcuni soggetti è stato osservato un importante peggioramento dell'ipercalcemia, senza che siano stati identificati fattori predittivi pretrattamento di tale effetto secondario, rendendo necessario uno stretto monitoraggio dei livelli di calcemia.

### Conclusioni

Pur restando quindi il trattamento chirurgico l'unica terapia definitiva per l'IPP, oltre che la più efficace in termini di esiti ed evoluzione [3], i pazienti che non soddisfano i criteri chirurgici o non possono o non vogliono sottoporsi a chirurgia possono essere monitorati nel tempo. Si può prendere in considerazione la terapia con cinacalcet e anti riassorbitivi che ha come obiettivo il trattamento dell'ipercalcemia o la ridotta massa ossea, rispettivamente. I benefici della terapia medica, tuttavia, richiedono ulteriori valutazioni a lungo termine.

Tabella 1. Criteri per l'indicazione alla paratiroidectomia nell'IPP

età < 50 anni

valori di calcemia > 1.0 mg/dL oltre il limite massimo del range di riferimento

## complicanze ossee

- osteoporosi (T-score <-2.5 a livello lombare, femorale o 1/3 radiale)
- fratture vertebrali (identificate con morfometria tramite DXA, Rx, CT, RM)

## complicanze renali

- nefrolitiasi o nefrocalcinosi identificati con ecografia, TC, Rx
- insufficienza renale (Clearance della creatinina <60cc/min)
- calciuria >400 mg/24 h associata a profilo biochimico ad alto rischio litogeno

Tabella 2. Linee guida per il monitoraggio dei pazienti con IPP asintomatico non sottoposti a paratiroidectomia: confronto delle attuali linee guida [3] con le precedenti

Strumento	1990	2002	2008	2013
Monitoraggio Calcemia	semestrale	semestrale	annuale	annuale
Controllo Salute	DXA: annuale	DXA:	1979	DXA: ogni 1-2 anni
Scheletrica	(1/3 radio)	annuale (3 siti scheletrici)	2 anni (3 siti scheletrici)	(3 siti scheletrici) Rx o VFA della colonna, se clinicamente indicato (es. perdita di altezza, dolore)
Controllo Funzione Renale	eGFR: annuale Creatinina: annuale	eGFR: non indicato Creatinina: annuale	eGFR: non indicato Creatinina: annuale	eGFR: annuale Creatinina: annuale In caso di sospetta litiasi renale eseguire profilo litogeno, Rx, ecografia o TC

Tabella 3. Indicazioni di massima alla terapia medica dell'IPP

Tutti i pazienti	<ul><li>Terapia idropinica</li><li>Colecalciferolo</li><li>Dieta normocalcica</li></ul>
Ipercalcemia sintomatica o grave	- Calcimimetici
Osteoporosi/fratture	- Farmaci anti riassorbitivi
Nefrolitiasi	- Dieta iposodica - Tiazidici?

- 1. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16033.
- 2. Wermers R, Clarke B. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J, Marcus R, Levine MA, et al((eds) . The parathyroids. 3rd ed. UK and USA: Elsevier; 2015. pp. 297 e 308.
- 3. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3561-9.
- 4. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. Arch Ital Urol Androl. 2015 Jul 7;87(2):105-20
- 5. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3607-18.
- 6. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press; 2011.
- 7. Lee JH, Kim JH, Hong AR, et al. Skeletal effects of vitamin D deficiency among patients with primary hyperparathyroidism. Osteoporos Int. 2017 May;28(5):1667-1674.
- 8. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):1072-80.
- 9. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):135-41.
- 10. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):3803-8.
- 11. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Metabolism. 2018 Mar;80:57-65.
- 12. Vitale C, Bermond F, Rodofili A, et al. Effetti del Cinacalcet sulla biochimica urinaria e il rischio litogeno in pazienti con iperparatiroidismo primitivo e calcolosi renale. G Ital Nefrol 2016, 33(4):gin/33.4.7
- 13. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, Romano G, Ponchietti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. Arch Ital Urol Androl. 2015 Mar 31;87(1):66-71.
- 14. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3319-25.
- 15. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2011 Jun;39(3):283-7.
- 16. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 May;8(5):407-417.

- 17. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996;125:360 –368
- 18. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 2001;16:189 –190
- 19. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:1174 –1178
- 20. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2016 Jun 1;310(11):F1337-50.
- 21. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al . Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? J Clin Endocrinol Metab. 2017 Apr 1;102(4):1270-1276.