



Perle cliniche

16° corso di aggiornamento per il medico di base
Settembre 2018

Sandro Bonetti
FMH Medicina Interna



Diamo un calcio ai valori di norma

La strana storia di L.R. ♀ 1984

Anamnesi remota

- Struma multinodulare normofunzionante con importante estensione retrosternale, diagnosi del 2005
- Nel 2005 e 2012 esecuzione di agoaspirato con reperti di benignità
- Nel 2015 progressione volumetrica, indicazione a tiroidectomia
- Nel 4.2016: tiroidectomia totale
 - preparato istologico: nessun segno di malignità
 - assenza di tessuto paratiroideo

Decorso postoperatorio

- In seconda giornata post-operatoria riscontro di parestesie con calcemia totale 1.84 mmol/l
- Prescrizione di Calcio in monoterapia (2000 mg)
- Buon decorso con scomparsa dei sintomi e rialzo della calcemia a 2.11 mmol/l

Decorso postoperatorio

- 7 giorni post-OP: buona calcemia
- 12 giorni post-OP: buona calcemia, riduzione del Calcio a 1 g
- 1 mese post-OP: buona calcemia, sospensione della sostituzione
- 7 settimane post-OP: buona calcemia senza sostituzione

Decorso postoperatorio

- 2 mesi post-OP: segni di ipereccitabilità neuro-muscolare (segno di Chvostek):
 - ripresa di Calcio 2000 mg
 - 5 giorni più tardi: calcemia 2.50 mmol/l, PTH 1.1 pmol/l (N: 1.0-6.8 pmol/l)
 - nuova riduzione a 1000 mg
- 4 mesi post-OP: dopo autosospensione del calcio da 4 settimane: nessun sintomo
 - calcemia normale

Decorso postoperatorio

- 7 mesi post-OP: 4 mesi senza sostituzione di calcio, mai assunto vitamina D; la paziente sta bene
- Caso chiuso

- ...oppure no?

27.5.2017 (14 mesi post-OP)

- Consulto in PS per agitazione, stato ansioso, crisi di pianto, inappetenza con nausea, diarrea, polidipsia (3 l/d), parestesie acrali e al volto nonostante Calcimagon D3 1-0-0-0
- Emogasanalisi: pH 7.46, pCO₂ 4.96 kPa (4.27-6.00), Ca ion. 1.17 mmol/l (1.14-1.29), bicarbonati 27 mmol/l (22-26)
- PTH 2.1 pmol/l (1.6-9.3)

27.5.2017 (14 mesi post-OP)

- In paziente con sintomi ansiosi tentativo con Xanax senza beneficio
- Nuova emogasanalisi: pH 7.49, pCO₂ 4.47 kPa (4.27-6.00), Ca ion. 1.06 mmol/l (1.14-1.29)
- Diagnosi di ipocalcemia sintomatica su possibile ipoparatiroidismo (latente) post-chirurgico
- Dimissione dopo potenziamento della sostituzione:
Calcimagon D3 forte 1-0-0-0

1.6.2017



1.6.2017

- Valutazione in studio:
 - segni di Chvostek e Trousseau positivi senza iperventilazione
 - calcio totale 2.54 mmol/l (2.10-2.55), PTH 0.7 pmol/l (1.0-6.8)
 - rapporto calcio/creatinina nelle urine: 1.15 mmol/mmol (<0.57)



1.6.2017

- E ora?
- Sintomi «da libro» di un'ipocalcemia, ma con valori del calcio normali, addirittura tendenzialmente elevati
- Decidiamo di dare più importanza alla clinica che agli esami, ipotesi di lavoro: ipoparatiroidismo
- Prescrizione di Calcitriolo 0.25 mcg 1-0-0-0 e magnesio

21.8.2017

- Sintomi fluttuanti con per alcuni giorni un buon controllo dei sintomi, poi di nuovo settimane con disturbi gastrointestinali, neuromuscolari e psichici
- Rapporto calcio/creatinina nelle urine: 1.70 mmol/mmol (<0.57)
- La paziente esausta richiede un ricovero per indagini e per impostare il trattamento
 - Ca ion 1.17 mmol/l, PTH 11.6 ng/l (22.5-106)
 - EGDS: normale
 - RM cerebrale normale
 - Dimissione con Calcimagon D3 1-1-0-1, Calcitriol 0.25 mcg 2-0-1-0

8.9.2017

- Persiste fluttuazione dei sintomi con continui adattamenti del dosaggio di calcio e calcitriolo per os senza mai ottenere un buon equilibrio, calciuria in aumento. La paziente descrive una pessima qualità di vita
- Visita presso un centro specializzato all'Università di Firenze, viene consigliato un trattamento con PTH ricombinante
- Inizio delle pratiche per la richiesta in cassa malati per trattamento probatorio di 3 mesi con Natpar 50 mcg s.c. 1-0-0-0 (costo mensile: 6233.95 CHF)



16.1.2018

- Inizio del trattamento con Natpar 50 mcg con riduzione del dosaggio di calcio e mantenimento di calcitriolo 2x0.75 mcg
- Il giorno successivo scomparsa dei sintomi di ipocalcemia e sviluppo di nausea severa
- Ca totale 2.71 mmol/l (2.10-2.55)
- Rapporto calcio/creatinina nelle urine: 0.88 mmol/mmol (<0.57)
- Riduzione del calcio e del calcitriolo

23.1.2018

- Netto miglioramento dei sintomi
- Dopo 6 settimane richiesta in cassa malati per continuazione del trattamento: richiesta accolta

7.5.2018

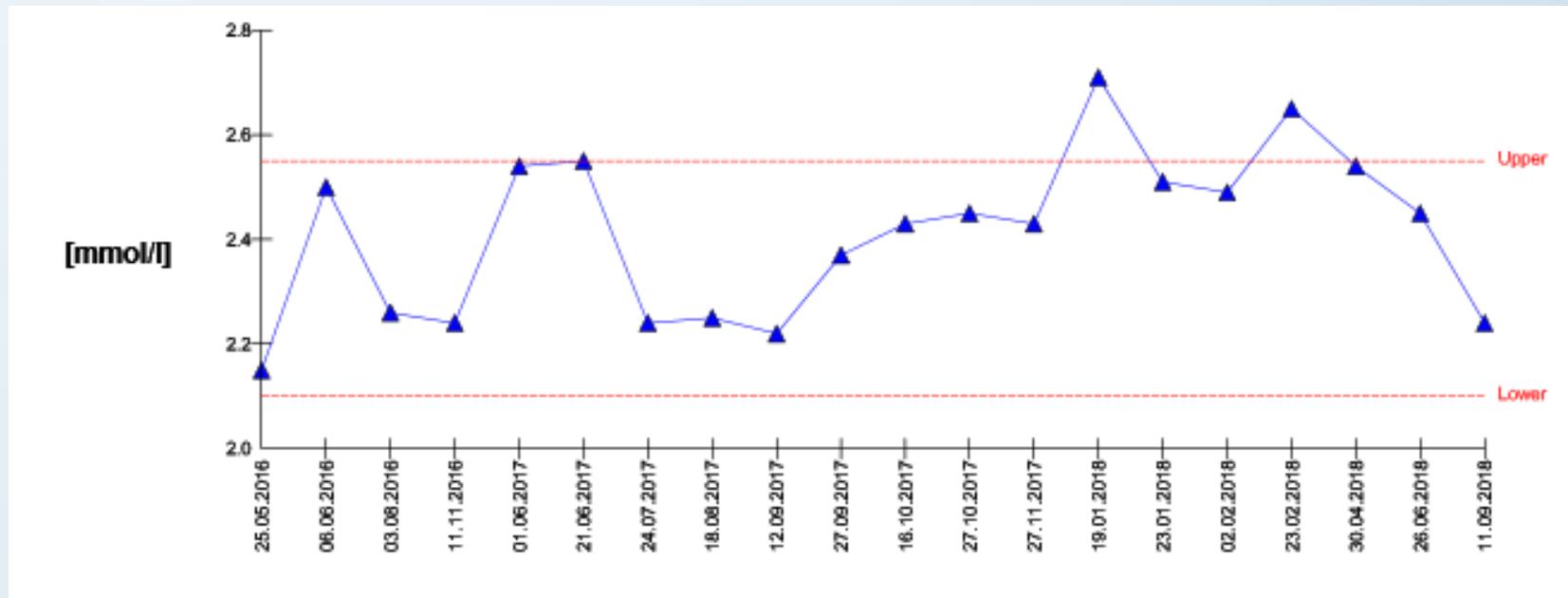
- A tratti sintomi compatibili con ipercalcemia (nausea)
- Sospensione completa di calcio e calcitriolo
- Ulteriore miglioramento del quadro clinico

16.7.2018

- Sintomi relativamente ben controllati tranne residuo dolore e sensazione di tono aumentato a livello muscolare al mattino
- Rapporto calcio/creatinina nelle urine: 0.86 mmol/mmol (<0.57)
- Review della letteratura: in alcuni piccoli studi viene consigliato lo splitting del dosaggio in due somministrazioni
- In discussione la suddivisione del dosaggio, eventualmente il suo potenziamento

Take home message

- I valori di norma non sono validi per tutti
- Una calcemia normale non esclude un ipoparatiroidismo, la clinica a volte è più importante dei fogli di laboratorio!



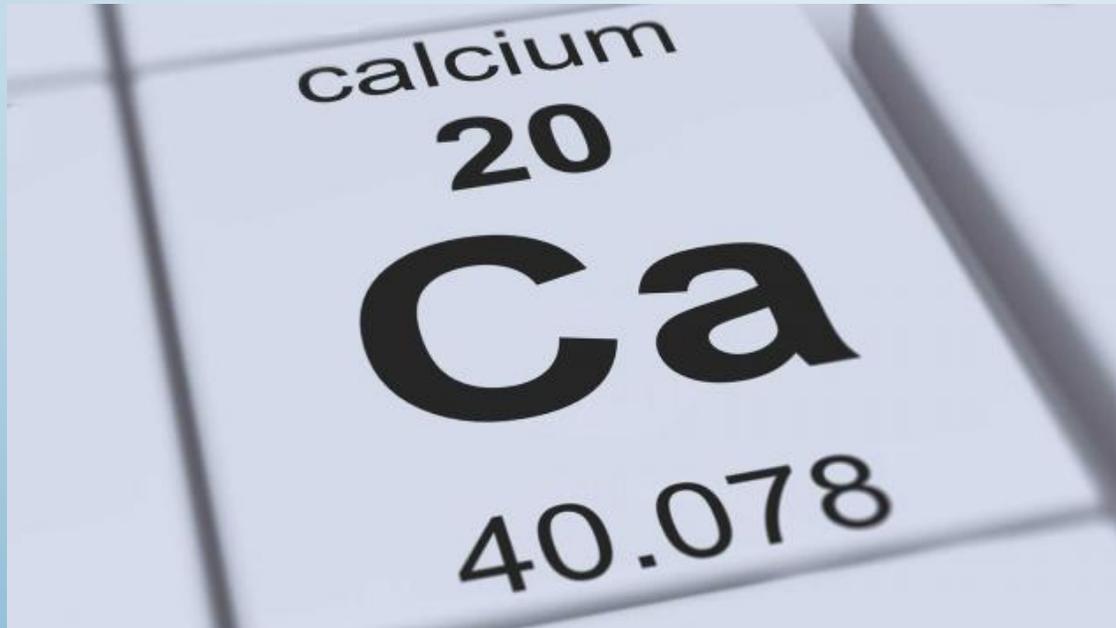
Take home message

- Esiste un trattamento per l'ipoparatiroidismo resistente alla terapia convenzionale (per ora solo 2 pazienti con Natpar in Svizzera!) con grande impatto sulla qualità di vita
 - *«Nell'autunno 2017 la paziente non usciva più di casa, era completamente inabile al lavoro, non riusciva nemmeno più a gestire i figli. Ora è ritornata al lavoro, ha sintomi stimati a 20% di quelli precedenti con una vita sostanzialmente normale»*
- Gruppo di sostegno per pazienti sono utili
- Si ha a volte una visione troppo semplicistica delle patologie complesse
 - tetania e sintomi neuropsicologici probabilmente mediati anche da ricettori del PTH e non solo dall'ipocalcemia

Hipoparatiroidismo



HypoPARathyroidism
Association, Inc.



Paratiroidi – fisiologia

- Attività del PTH
 - ossa: liberazione di calcio
 - effetto rapido: entro pochi minuti liberazione delle riserve ossee di calcio
 - effetto cronico: nell'arco di giorni viene stimolato il catabolismo osseo con liberazione di calcio e fosfato
 - intestino: indiretto aumento del riassorbimento del calcio grazie a stimolazione di produzione di calcitriolo (da calcidiolo) nei reni e inibizione del suo metabolismo (inibizione della 24-idrossilasi)
 - reni: aumento del riassorbimento del calcio dall'ultrafiltrato nel tubulo distale, ridotto riassorbimento (quindi aumentata eliminazione) del fosfato
 - sembrano esserci recettori del PTH anche a livello di intestino, fegato, tessuto adiposo e funzione neuromuscolare

Ipoparatiroidismo

- Cause di ipoparatiroidismo
 - acquisito:
 - distruzione delle ghiandole paratiroidee (chirurgia/radioterapia 80%, autoimmune 20%), infiltrazione ghiandolare (neoplasie loco-regionali)
 - danno metabolico (emocromatosi, M.Wilson)
 - congenito (rarietà):
 - sviluppo patologico (aplasia, ipoplasia)
 - disturbo nella regolazione della produzione di PTH

Ipoparatiroidismo post-chirurgico

- Transitorio (recupero nell'arco di giorni-mesi) in 20% delle tiroidectomie
 - cause: alterazione della perfusione per legatura vascolare, asportazione di una parte delle ghiandole
- Permanente in 0.8-3% delle tiroidectomie
- Intermittente: insufficienza paratiroidea su ridotta capacità di stoccaggio del PTH

Ipoparatiroidismo autoimmune

- Sempre permanente
- Quasi esclusivamente nell'ambito della PAS1 (polyglandular autoimmune syndrome type 1)

Ipoparatiroidismo - Clinica

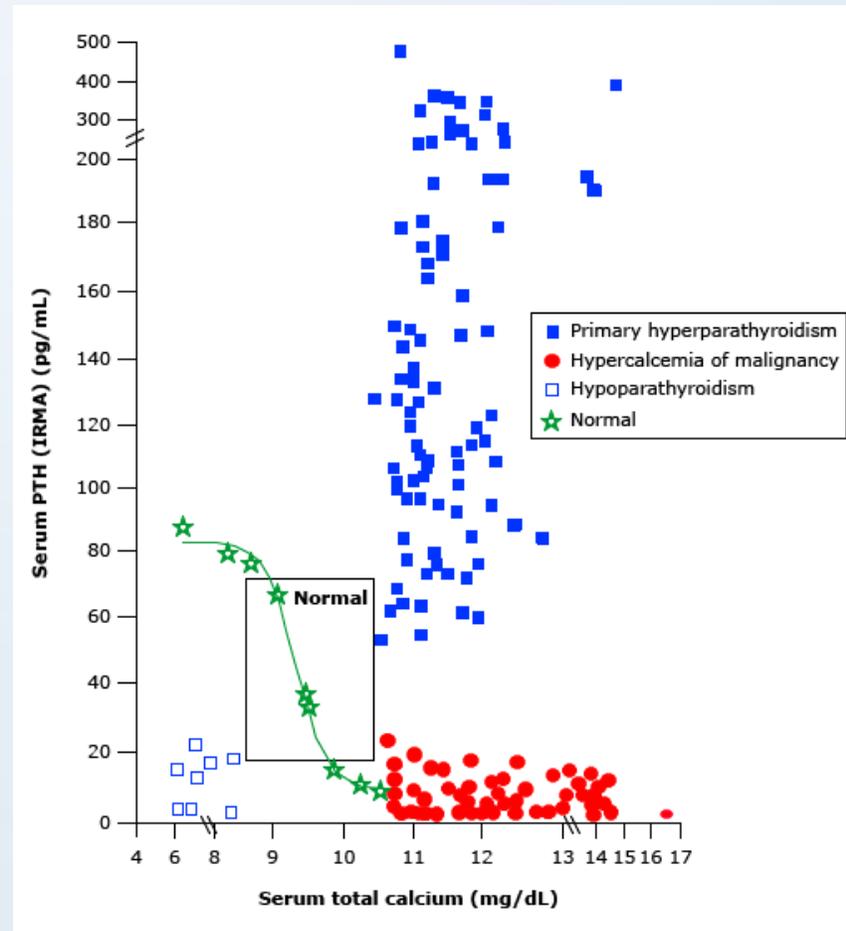
- Spettro dei sintomi molto ampio, dipendenti da:
 - grado della calcemia
 - pochi/nessun sintomo (parestesie) se ipocalcemia lieve
 - crisi epilettiche potenzialmente letali, insufficienza cardiaca, aritmie, laringospasmo, tetania se ipocalcemia rilevante
 - rapidità di sviluppo dell'ipocalcemia
 - acuto: tetania (Chvostek, Trousseau), se severa crisi epilettiche, laringospasmo, allungamento QTc, ipotensione, ansia/depressione
 - cronico: in aggiunta calcificazioni dei gangli basali (parkinsonismo, distonia, corea, ballismo, demenza), cataratta, alterazioni cutanee (xerodermia, alopecia) e dei denti (se durante età pediatrica)



Ipoparatiroidismo - laboratorio

- Ipocalcemia con PTH basso o inadeguatamente normale (misurati sul medesimo prelievo!)
- Spesso iperfosfatemia con ipofosfaturia
- Calciuria relativamente elevata (in rapporto all'ipocalcemia)

Ipoparatiroidismo - laboratorio



Ipoparatiroidismo - terapia

- Obiettivi
 - trattamento dei sintomi
 - mantenimento di una calcemia nel range inferiore (2.0-2.1 mmol/)
 - evitare complicanze iatrogene (calcoli renali, ipercalcemia)



Ipoparatiroidismo - terapia

- Calcio
 - solitamente terapia per os sufficiente; dosaggio: 1-2 g/d su più dosi
 - terapia i.v. per ipocalcemia acuta severa (<1.9 mmol/l), anche se asintomatica, o in caso di sintomi severi (epilessia, laringospasmo, aritmie)
- Calcitriolo
 - vitamina D3 insufficiente per necessità di PTH per conversione in calcitriolo
 - inizialmente 0.25 mcg 1-0-0-1, aumentare secondo necessità fino a 2 mcg
 - rapida efficacia (poche ore), emivita breve (4-6 ore), ideale per adattamento dosaggio

Ipoparatiroidismo - terapia

- Postchirurgico
 - inizio del trattamento di routine in alcuni centri
 - tentativo di tapering dopo 6 settimane
 - >95% dei pazienti potranno interrompere il trattamento entro un anno

Hipoparatiroidismo - terapia

Management of adults with hypocalcemia after thyroid surgery

Postoperative day	Serum tests	Therapy
Night of surgery	Calcium in the evening (approximately 8 PM)	Ca <7.5 mg/dL: Calcitriol 0.5 mcg three times daily x three days and calcium gluconate 3 g/L D5 1/2 normal saline IV at 100 mL/hour
Day 1	Calcium and phosphorus in the morning (approximately 6 AM); if Ca <7.5 mg/dL, add magnesium	<p>Ca <7.5 mg/dL: Calcitriol 0.5 mcg twice daily x three days and adjust depending upon calcium response and calcium gluconate 3 g/L D5 1/2 normal saline IV at 100 mL/hour and calcium carbonate (1 to 4 g elemental calcium) by mouth daily in divided doses depending upon calcium response</p> <p>Ca 7.5 to 8.0 mg/dL: Calcitriol 0.5 mcg twice daily x three days and adjust depending upon calcium response and calcium carbonate (1 to 4 g elemental calcium) by mouth daily in divided doses depending upon calcium response</p> <p>Ca >8.0 mg/dL: Calcium carbonate (1 g elemental calcium) by mouth twice daily</p> <p>Mg <2 mg/dL: Magnesium sulfate 4 g in 100 mL normal saline IV at 33 mL/hour and magnesium oxide 400 mg by mouth twice daily x one month</p>
Day 2 to 4	If day 1 Ca \leq 8.0 mg/dL, total calcium and phosphorus	<p>Ca <7.5 mg/dL and symptomatic: Calcitriol 0.25 mcg three times daily and calcium gluconate 3 g/L D5 1/2 normal saline IV at 100 mL/hour and calcium carbonate (1 to 4 g elemental calcium) by mouth daily in divided doses and modify based upon calcium response</p> <p>Ca <7.5 mg/dL and asymptomatic: Calcitriol 0.25 mcg three times daily and calcium carbonate (1 to 4 g elemental calcium) by mouth daily in divided doses and modify based upon calcium response</p> <p>Ca 7.5 to 8.4 mg/dL or P \geq4.5 mg/dL: Calcitriol 0.25 mcg daily and calcium carbonate (1 to 4 g elemental calcium) by mouth daily in divided doses and modify based upon calcium response</p> <p>Ca 8.5 to 9.4 mg/dL and P \leq4.5 mg/dL: Calcium carbonate (1 to 4 g elemental calcium) by mouth daily in divided doses and modify based upon calcium response</p> <p>Ca \geq9.5 mg/dL: No therapy</p>

To convert serum calcium to mmol/L, divide by 4. To convert serum phosphorus to mmol/L, divide by 3.1.

Ca: calcium; IV: intravenous; Mg: magnesium; P: phosphorus.

Ipoparatiroidismo - terapia

- Monitoraggio
 - inizialmente controlli settimanali di calcemia e fosfatemia
 - dopo raggiungimento dello steady state: controlli semestrali
 - monitoraggio calciuria regolare
- Ipercalciuria (>300 mg/24h)
 - riduzione calcio e calcitriolo
 - se impossibile per ipocalcemia sintomatica: tiazidico

Ipoparatiroidismo - terapia

Oral treatment of chronic hypocalcemia in hypoparathyroidism

Treatment	Dose - Adults	Dose - Children
Calcium	1000 to 2000 mg elemental calcium daily (total diet + supplement) in divided doses (calcium carbonate or calcium citrate)*	25 to 50 mg/kg (up to 1000 to 2000 mg) elemental calcium daily (total diet + supplement) in divided doses (calcium gluconate, calcium carbonate, or calcium citrate)*
For adults and children, adjust dose as needed to control symptoms and maintain low-normal serum calcium concentration		
Vitamin D		
Calcitriol [†]	Initial: 0.25 to 0.5 mcg daily Maintenance: 0.5 to 2 mcg daily	Infants: 0.04 to 0.08 mcg/kg daily Children >1 year: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initial: 0.25 mcg once daily ▪ Maintenance: <ul style="list-style-type: none"> • Children 1 to 5 years: 0.25 to 0.75 mcg daily • Children ≥6 years: 0.5 to 2 mcg daily
Alfacacidol	Initial: 0.25 mcg daily Maintenance: 0.5 to 1 mcg daily	Insufficient data
Dihydroxycholesterol	0.2 to 1.2 mg daily	
For each form of vitamin D above that is employed, adjust dose as needed to control symptoms and maintain low-normal serum calcium concentration		
Hydrochlorothiazide (if required to control hypercalciuria) ^Δ	12.5 to 50 mg daily	0.5 to 1.5 mg/kg per day (maximum 50 mg daily)

* Calcium carbonate absorption is better when taken with meals and has the added benefit of binding phosphate intake. Calcium citrate is absorbed when taken with or without meals, and in achlorhydria and patients taking proton pump inhibitors (PPIs) or H2 agonists. However, calcium citrate does not bind phosphate intake. For additional information refer to UpToDate topic reviews of treatment of hypocalcemia and calcium supplementation.

[†] Calcitriol should be administered in divided doses due to its short half-life.

^Δ Potassium supplementation may be necessary to offset thiazide-induced hypokalemia.

Courtesy of David Goltzman, MD with additional data from: Rubin MR, Levine MA. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th ed, Rosen CJ (Ed), American Society of Bone and Mineral Research, Ames, Iowa 2013. p.579.

Ipoparatiroidismo - terapia

- Seconda linea (se impossibile controllare i sintomi, ipercalciuria non controllata): PTH umano ricombinante
- Costi elevati (>6000.-/mese)
- Nel modello animale aumentato rischio di osteosarcoma
- Inizialmente 50 mcg/die, aumento fino a 100 mcg/die fino a calcemia stabile senza calcitriolo

GRAZIE DELL'ATTENZIONE



Sonografia (non solo) addominale nello studio medico

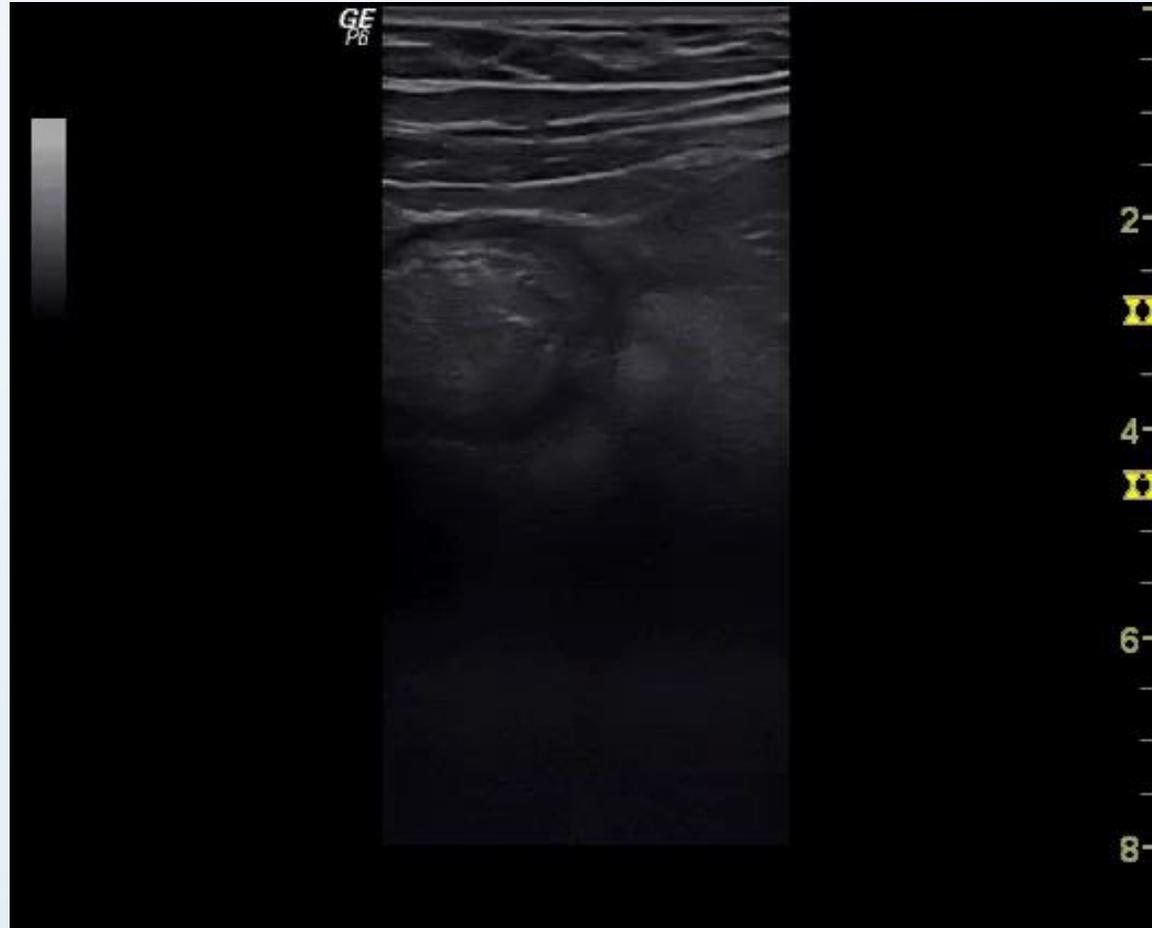
16° corso di aggiornamento per il medico di base
Settembre 2018

Sandro Bonetti
FMH Medicina Interna

P.B. 1978

- Dolore addominale aspecifico da un paio di giorni
- Clinicamente dolore sovrappubico senza peritonismo
- PCR 43 mg/l, nessuna leucocitosi

P.B. 1978



- Parete sigma ispessita
- Diverticolo ispessito
- Grasso pericolico iperecogeno (reazione infiammatoria)

P.B. 1978

- Diverticolite acuta, esclusione perforazione con TAC ambulante, antibioticoterapia
- Buon decorso
- Utilità? TAC comunque necessaria ma:
 - non raramente PCR ancora bassa, invio in PS con diagnosi mirata
 - se clinica dubbia e US negativo: nessuna TAC

C.M. 1953

- Dolore epigastrico
- Gamma-GT 700 U/l, GPT 90 U/l

C.M. 1953



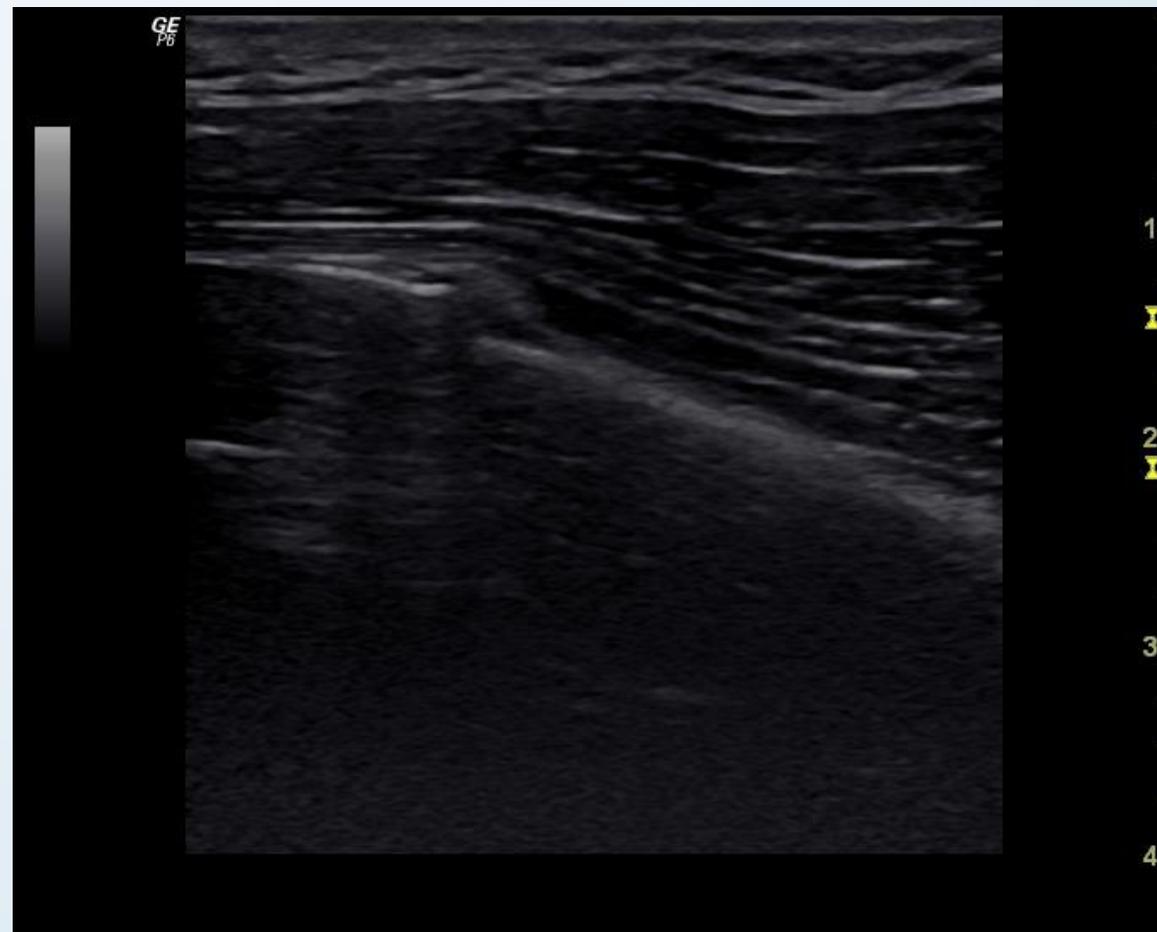
C.M. 1953

- Dilatazione delle vie biliari con calcolo incagliato
- Ricovero in chirurgia con passaggio spontaneo del calcolo

C.M. 1992

- Dolore emicostato sinistro da qualche giorno dopo tosse insistente
- Accesso al PS con esecuzione di radiografia: nessuna frattura
- Persistenza di dolore respiro-dipendente, visita in studio

C.M. 1992



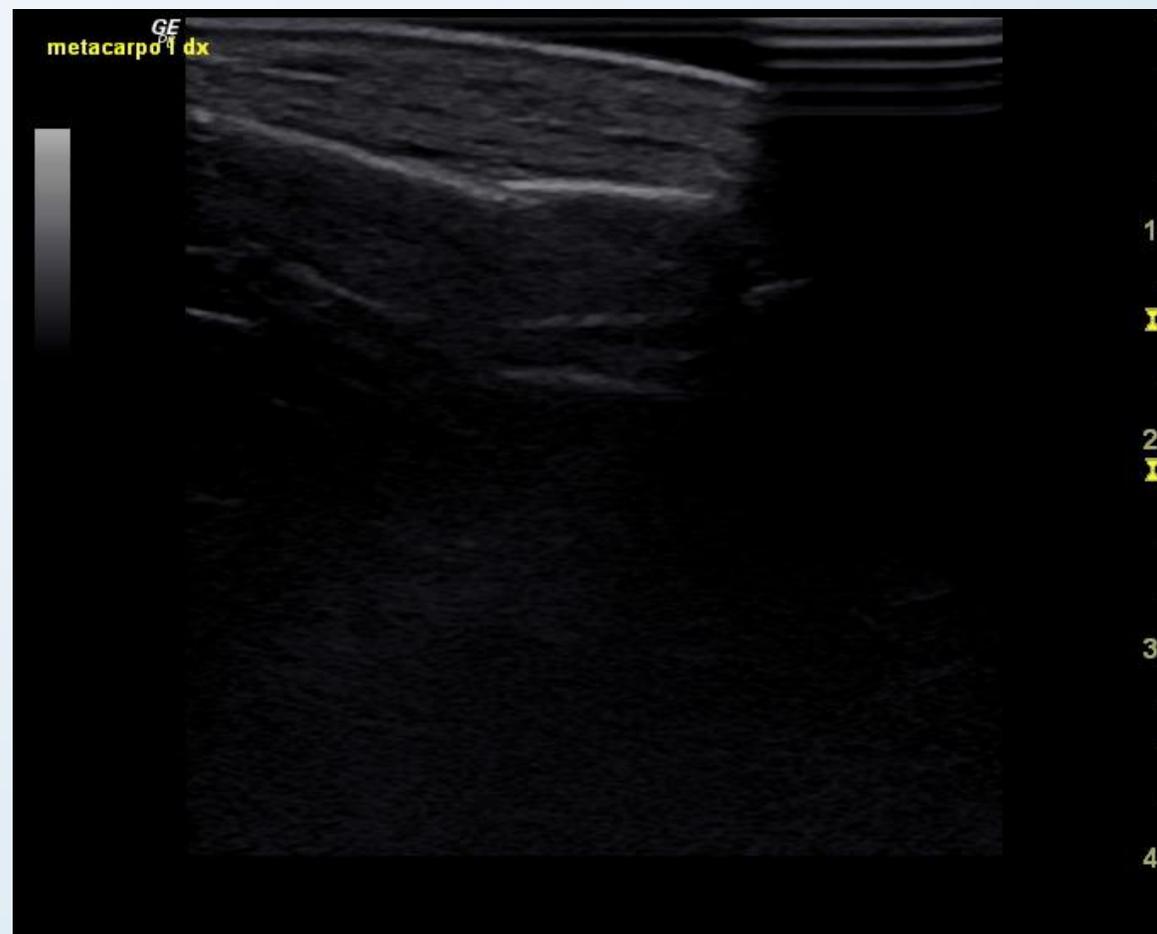
C.M. 1992

- Frattura costale non dislocata, esclusione di pneumotorace e lesioni spleniche
- Terapia sintomatica

S.M. 1970

- Consulto in urgenza in studio per trauma mano destra
- Clinicamente tumefazione e dolore

S.M. 1970



S.M. 1970

- Frattura MC I con leggera deviazione ad axis
- Contattato chirurgo della mano, consigliato posa di gesso canaletto
- Buon decorso