

DCI PARATHYROID HORMONE

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE

Definiție. Insuficiența paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situație patologică determinată de hipofuncția glandelor paratiroide și este caracterizată de hipocalcemie asociată cu valori ale parathormonului (PTH) scăzute sau la limita inferioară a normalului (hipocalcemie cu PTH inadecvat scăzut) .

Epidemiologie. Hipoparatiroidismul este rar întâlnit în practica clinică curentă, fiind încadrat în rândul bolilor „orfane” de către Comisia europeană (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp). În ceea ce privește prevalența exactă a bolii, există foarte puține date publicate.

Etiologie

Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului la adulți o constituie lezarea sau îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide în cursul unei operații pe tiroidă. Hipoparatiroidismul tranzitor după intervențiile chirurgicale pe tiroidă este relativ frecvent, însă insuficiența paratiroidiană cronică parțială sau totală este destul de rar întâlnită. Incidența insuficienței paratiroidiene postoperatorii variază foarte mult de la un centru la altul, fiind influențată de experiența chirurgului și de tipul intervenției chirurgicale. În centre cu experiență în chirurgia tiroidei, insuficiența paratiroidiană cronică a fost raportată la 0,9-1,6% dintre cazuri. În schimb, insuficiența paratiroidiană tranzitorie a fost raportată mult mai frecvent, la 6,9-46% dintre cazuri. Diagnosticul de insuficiența paratiroidiană cronică se stabilește atunci când hipoparatiroidismul persistă mai mult de 6 luni postoperator.

A doua cauză de hipoparatiroidism la adulți o constituie etiologia autoimună. Aceasta poate să fie izolată sau în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune. În aceste cazuri insuficiența paratiroidiană este determinată de anticorpi ce se dezvoltă împotriva receptorului pentru calciu (anticorpi anti-CaSR), pe care-l blochează, astfel fiind inhibată secreția PTH-ului.

Cauzele genetice ale hipoparatiroidismului trebuie luate în considerare mai ales la copii. Insuficiența paratiroidiană cronică poate fi întâlnită în cadrul sindromului di George sau poate fi determinată de mutații care afectează gena ce codează pre-pro-PTH sau senzorul de calciu (CaSR) de la nivelul celulei paratiroidiene.

Hipomagnezemia severă sau hipermagnezemia pot să inducă un hipoparatiroidism funcțional. Un nivel seric normal al magneziului este esențial pentru secreția normală a PTH-ului și pentru acțiunea hormonului la nivelul receptorilor renali sau osoși. Corectarea nivelului anormal de magneziu determină restabilirea unei funcții normale a paratiroidelor.

Uneori etiologia hipoparatiroidismului nu poate fi stabilită, acesta fiind etichetat ca idiopatic (vezi anexa 1).

Fiziopatologie.

În toate cazurile, indiferent de etiologia insuficienței paratiroidiene, scăderea secreției de parathormon diminuează absorbția calciului la nivelul intestinului și reduce activitatea osteocitelor și osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.

Consecințele sunt reducerea concentrației calciului din sânge și creșterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creșterea excitabilității neuro-musculare, senzitive, vegetative și a sistemului nervos central. Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulație datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere și vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR ȘI PARACLINIC

Diagnosticul pozitiv rezidă în demonstrarea hipocalcemiei cu PTH normal sau scăzut.

Evaluări recomandate:

1. Parametrii metabolismului fosfo-calcic (obligatorii):

- Calcemia totală corectată (în raport de albuminemie) sau calciul ionic măsurat direct sunt scăzute la mai multe determinări;
- Fosfatemia* este crescută sau la limita superioară a normalului;
- Fosfataza alcalină este normală (în lipsa unor afecțiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creștere);
- Calciuria și fosfaturia sunt scăzute;
- Magneziemia trebuie determinată pentru a exclude o hipo- sau hipermagneziemie ca și cauză a insuficienței paratiroidiene;
- 25-OH-vitamina D trebuie determinată pentru a exclude un deficit de vitamina D ca și cauză de hipocalcemie. În deficitul de vitamina D, hipocalcemia este însoțită de o fosfatemie scăzută sau la limita inferioară a normalului și de valori crescute ale PTH.

2. Dozarea PTH-ului (obligatorie): PTH-ul este scăzut, dar poate fi și normal, valoare care este considerată inadecvată în raport cu hipocalcemia (în condițiile unei funcții normale a glandelor paratiroide, hipocalcemia ar fi însoțită de o creștere reactivă a PTH)

3. Explorări electrice:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;

4. Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;

5. Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune.

**Termenul de fosfatemie este sinonim în acest protocol cu cel de fosforemie și reprezintă concentrația fosforului anorganic din plasma sanguină*

TRATAMENT

Tratamentul în hipoparatiroidism urmărește înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie și creșterea calității vieții pacienților. **Tratamentul profilactic** se referă la o serie de precauții care trebuie luate în cursul operațiilor pe tiroidă și paratiroide.

Tratamentul igieno-dietetic presupune administrarea unei diete bogată în lactate și săracă în fosfați. Dintre alimente, laptele și brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.

Obiectivele tratamentului în insuficiența paratiroidiană sunt:

- normalizarea calcemiei sau cel puțin menținerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,
- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub $55\text{mg}^2/\text{dl}^2$

Tratamentul de urgență, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecție intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi și mai mare. Practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie. Uneori este necesară continuarea administrării de calciu gluconic în perfuzie lentă cu ser sau glucoză. Se asociază întotdeauna și un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.

Tratamentul de fond se face prin administrarea vitaminei D activată și a preparatelor de calciu. Acest tratament are ca obiectiv menținerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor determinate de hipocalcemie.

Vitamina D se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficiența paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5-4 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau Calcitriol în doză de 0,25-2 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

Calciul necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentație. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800-2000 mg/zi , administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbție a calciului este limitată la 500 mg per administrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creșterea acidității gastrice, ce favorizează ionizarea și absorbția calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretoarii gastrice.

Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34)) nu se recomandă de rutină.

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Hormonul paratiroidian (ADNr) este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard cu preparate de calciu și vitamina D activată.

Scopul tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) este de a obține controlul calcemiei și de a reduce simptomele. Optimizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.

Înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) și în timpul acestuia:

- Este necesară confirmarea faptului că rezervele de 25-OH vitamina D sunt suficiente.
- Este necesară confirmarea faptului că valoarea magneziului seric se încadrează în intervalul de referință.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

1. Pacienți cu vârsta peste 18 ani

2. Se încadrează în una din următoarele situații:

- a. Hipoparatiroidism cronic imposibil de controlat sub tratament standard (reprezentat de calciu și analogi activi de vitamina D în doze maxime cel puțin 6 luni) și calcemie sub 8 mg/dl (2.0mmol/l) sau semne și simptome de hipocalcemie și calcemie serică corectată < 8,2 mg/dl (2.05mmol/l).
- b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maxime cu persistența a minim 2 din următoarele criterii:
 - hipercalcemie >300 mg/24h sau >4mg/kgc/24h
 - hiperfosfatemie >6 mg/dl
 - produs calciu x fosfor serice >55mg²/dl²
 - nefrolitiază
 - nefrocalcinoză
 - boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară <60 ml/min (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD)

3. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)

- dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului și schemei de tratament urmate (durată, preparate, posologie)
- metabolism fosfo-calcic – calciu total, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină, albumină,
- creatinină, rata de filtrare glomerulară (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD), ionogramă serică – sodiu, potasiu
- valori PTH scăzute sau inadecvate pentru valoarea calcemiei serice corectate
- valori ale 25 OH vitamina D > 20 ng/ml

4. Evaluări complementare - nu sunt obligatorii pentru inițierea terapiei:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului Q-T, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;
- Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;
- Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

a) *Mod de administrare* - Hormonul paratiroidian (ADNr) este adecvat pentru autoadministrare de către pacient. Pacienții trebuie să fie instruiți de către medicul care prescrie sau de asistenta medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului.

Fiecare doză trebuie administrată prin injectare subcutanată, o dată pe zi, în fiecare zi în cealaltă coapsă. Este interzis ca hormonul paratiroidian (ADNr) să fie administrat intravenos sau intramuscular.

b) *Doze*

1. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injectare subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă).
2. La pacienții care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50%, dacă valoarea calciului seric înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) depășește 7,5mg/dl (1,87 mmol/l).
3. La toți pacienții se va menține doza de supliment de calciu.
4. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcție de valoarea calciului seric și de evaluarea clinică (adică semne și simptome de hipocalcemie sau hipercalcemie).
5. Se repetă pasul 4 până când sunt atinse obiectivele tratamentului (vezi mai sus)

c) *Ajustarea dozelor* - în tabelul nr. 1 sunt prezentate recomandări de ajustare a dozei de ADNr, de vitamina D activă și de supliment de calciu, în funcție de valoarea calciului seric (Conversie calciu 1 mmol/l = 4 mg/dl)

Tabelul 1. Ajustarea dozei de hormon paratiroidian (ADNr), vitamina D activă și de supliment de calciu

Valoarea calcemiei înainte de administrare	A se ajusta primul Hormonul paratiroidian (ADNr)	A se ajusta al doilea Formele de vitamina D activă	A se ajusta al treilea Suplimentul de calciu
Peste limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu PTH (ADNr) și a se reevalua tratamentul cu ajutorul calcemiei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	A se reduce doza
Mai mare de 9 mg/dl (2,25 mmol/l) și sub limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	Nu se efectuează nici o modificare sau se reduce doza dacă administrarea de vitamina D activă a fost întreruptă deja înainte de această etapă a stabilirii treptate a dozei
Mai mic sau egal cu 9 mg/dl (2,25 mmol/l) și peste 8 mg/dl (2 mmol/l)	Nici o modificare	Nici o modificare	Nici o modificare
Sub 8 mg/dl (2 mmol/l)	A se lua în considerare creșterea dozei, după cel puțin 2-4 săptămâni de tratament cu doza stabilă	A se mări doza	A se mări doza
*Limita superioară a normalului poate diferi în funcție de laborator ** A se întrerupe administrarea la pacienții care utilizează cea mai mică doză disponibilă			

d) *Reacții adverse - Rezumatul profilului de siguranță*

Cele mai frecvente reacții adverse în rândul pacienților tratați cu hormonul paratiroidian (ADNr) au fost hipercalcemia, persistența hipocalcemiei și manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie și hipercalcemie. În studiile clinice, aceste reacții au fost în general de severitate ușoară până la moderată și tranzitorii, și au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de hormon paratiroidian (ADNr), calciu și/sau vitamina D activă.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu hormon paratiroidian (ADNr) vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)
 - a. Evaluări la 2-5 zile la ajustări ale dozelor de tratament pînă la stabilizarea calcemiei în limite normale
 - b. Evaluări periodice la 6 luni în cazul stabilizării calcemiei:
 - evaluarea simptomatologiei, chestionare de calitate a vieții
 - metabolism fosfo-calcic – calcemie serică totală, albumină, fosfor seric, magneziu, fosfatază alcalină, calciurie/24h, creatinină, rată de filtrare glomerulară
 - documentare niveluri adecvate vitamina D – dozare 25 OH vitamina D cu valori >20ng/ml
 - evaluări complementare – electrocardiogramă
2. Criterii de eficacitate terapeutică:
 - concentrație a calciului seric înainte de administrarea dozei zilnice de hormon paratiroidian (ADNr) de 8-9 mg/dl (2,0 - 2,25 mmol/l) și o concentrație a calciului seric la 8-12 ore după administrare <10,2 mg/dl (2,55 mmol/l)
 - dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
 - menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
 - normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu x fosfor să fie sub 55mg² /dl²
3. Criterii de ineficiență terapeutică:
 - simptomatologie necontrolată
 - valori ale calcemiei <8 mg/dl (2mmol/l) înainte de administrarea hormonul paratiroidian (ADNr)
 - calciurie peste limita superioară a valorilor normale pentru vîrstă și sex
 - produs calciu x fosfor peste 55 mg² /dl²

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE SAU ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Hormonul paratiroidian (ADNr) este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- care sunt tratați sau au fost tratați anterior prin radioterapie la nivelul scheletului
- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase
- care au risc inițial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienții cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare
- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase
- cu pseudohipoparatiroidism.

Criterii de excludere:

- Oricare din contraindicațiile de mai sus
- Compliantă scăzută – se va monitoriza prin jurnal de administrare al pacientului cu menționarea numărului lotului medicamentului administrat și prin cuantificarea flacoanelor utilizate.

La pacienții la care se suspicionează hipoparatiroidism tranzitor, după o perioadă de 6 luni se va întrerupe tratamentul cu hormonul paratiroidian (ADNr) cu reevaluarea metabolismului fosfo-calcic și reinițiere a terapiei în caz de persistență a hipoparatiroidismului.

Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) poate duce la hipocalcemie severă și trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu și/sau vitamina D activă

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;

Inițierea tratamentului se va face într-o unitate spitalicească cu paturi cu posibilitate de monitorizare a calcemiei la 12 ore.

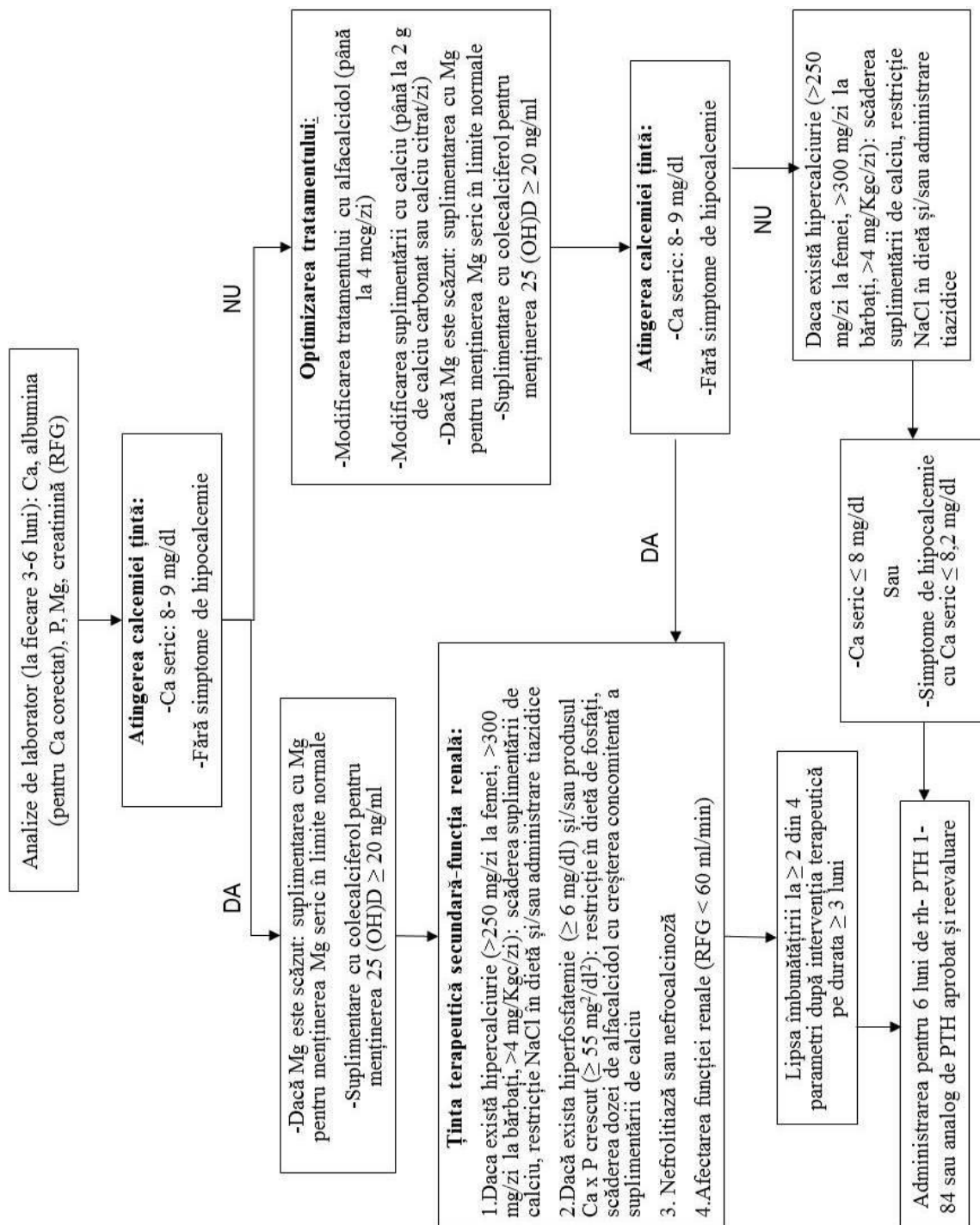
Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog și se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

Sistarea tratamentului se va face sub supraveghere medicală în unități sanitare cu paturi cu posibilitatea monitorizării calcemiei la 12 ore.

Figura 1 . Schema terapeutică a hipoparatiroidismului

Legendă: P – fosfor, Mg – magneziu, Ca –calciu, Ca x P –produsul calciu x fosfor, RFG –rata filtrării glomerulare

Calciu corectat = Ca total seric (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina serică (mg/dl)]



Anexa 1

Cauzele insuficienței paratiroidiene

Mecanism	Cauza	Comentarii
Insuficiența paratiroidiană lezională	Posttiroidectomie	- extirparea paratiroidelor - necroza ischemică a paratiroidelor
	Postiradiere	- după radioiodoterapie (foarte rar)
	Afectarea secundară a paratiroidelor prin infiltrarea lor cu metale grele	- sarcoidoză - boala Wilson
	Infiltrarea metastatică	- poate fi întâlnită în diverse tumori maligne, dar este foarte rară
	Autoimună	- anticorpii antiparatiroidieni pot fi crescuți - se poate asocia cu alte boli autoimune în poliendocrinopatia autoimună de tip I sau poate fi izolată
	Neonatală (genetică)	- agenezie paratiroidiană izolată - sindromul di George (când se asociază cu aplazie timică) - alte cauze genetice care afectează sinteza PTH
	Idiopatică	- rară, când nu se găsește altă cauză
Insuficiența paratiroidiană funcțională (tranzitorie)	La nou-născut	- indusă de hipercalcemia maternă
	Hipomagnezemia severă	- în anumite afecțiuni cronice ca alcoolism, malnutriție, malabsorbție, diaree, diabet - indusă de unele medicamente: diuretice, aminoglicozide, amfotericina B, ciclosporina - în unele afecțiuni renale însoțite de pierdere urinară de magneziu
	Hipermagnezemia	- după perfuzii cu magneziu - la pacienți cu insuficiență renală care primesc suplimente cu magneziu, antiacide sau laxative care conțin magneziu
	Postchirurgical	- posttiroidectomie - postparatiroidectomie pentru un hiperparatiroidism primar
Rezistență la acțiunea PTH	Pseudohipoparatiroidism	- este o afecțiune genetică în care este afectat receptorul pentru PTH

”