

1th International Conference on:
**THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT AND
TREATMENT OF
HYPOPARATHYROIDISM**

HIGHLIGHTS



Fondazione
Internazionale
Menarini



Firenze
7-9 maggio 2015

HIGHLIGHTS



Maria Luisa Brandi
Florence, I

What is happening?

La Prof.ssa Maria Luisa Brandi di Firenze, ha aperto i lavori congressuali sottolineando l'importanza di questo convegno: la 1° conferenza internazionale che vede riuniti i principali ricercatori a livello mondiale sul tema: diagnosi, gestione e trattamento dell'Ipoperatiroidismo. I lavori congressuali sono stati arricchiti da panel meeting sui principali temi trattati in assemblea plenaria, con l'obiettivo di produrre dei documenti congiunti, veri punti di riferimento per nuove linee guida condivise, sulla gestione dell'Ipoperatiroidismo. Questa manifestazione culturale si inserisce in un contesto di rinnovato interesse scientifico su questa patologia per troppi anni dimenticata. Cosa sta succedendo?

Hypoparathyroidism in PubMed

First article: 1926 (~ 90 years ago)
Total number of articles as May, 2015: 7927
Articles published in 2015: ~ 60 (~ 1%)
Articles published in the past 5 years: ~ 1260 (~ 15%)

What is happening?



HIGHLIGHTS

La storia delle ghiandole paratiroidee dal 1880 ad oggi

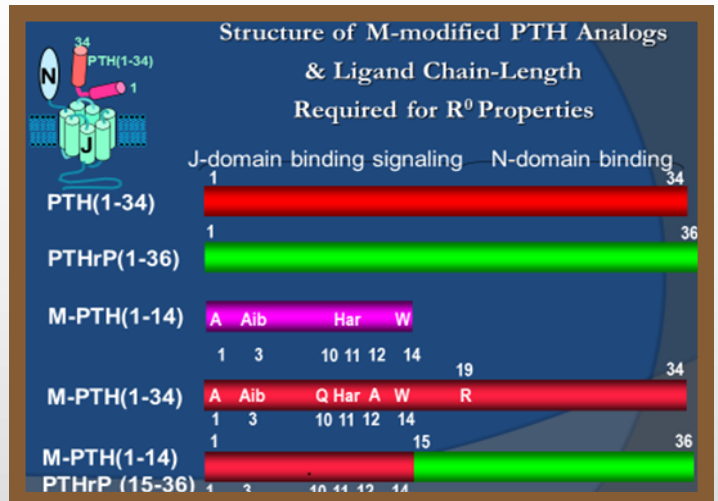
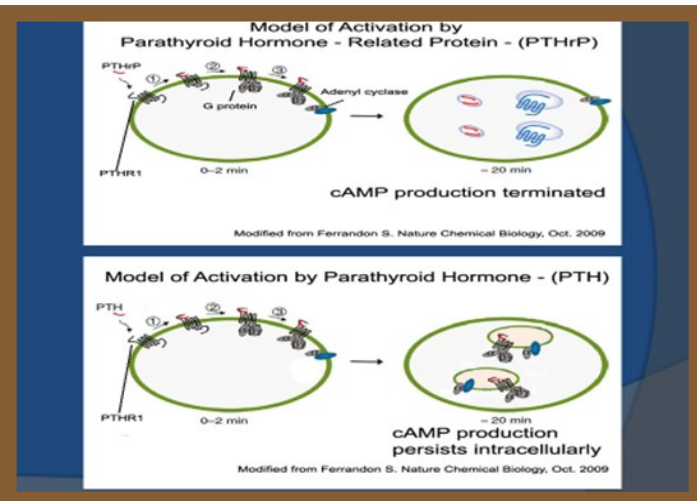
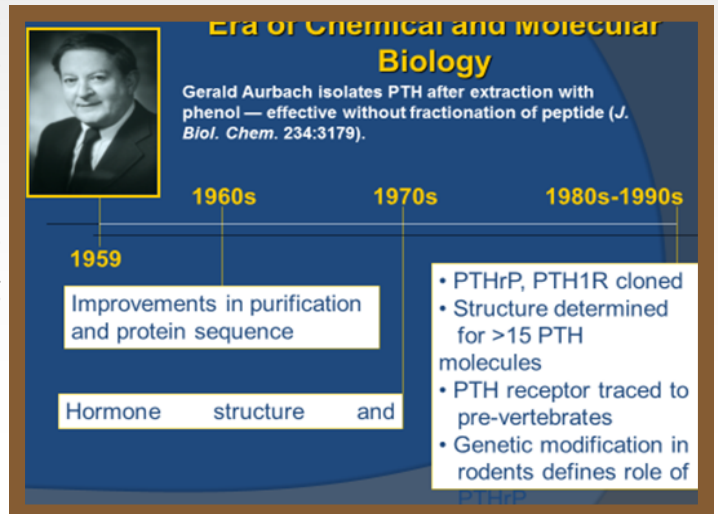


J.T. Potts Jr.

John T. Potts Jr.
Boston - USA

Una controversia che dura da 135 anni, alla base dei progressi ottenuti soprattutto in questi ultimi decenni. Così il Prof. Potts di Boston ha introdotto la sua Lettura Plenaria sul tema "la storia delle Paratiroidi". Dai tempi del loro scopritore il Dr. Ivar Sandström ad oggi si sono alternate lunghe parentesi di quasi totale disinteresse sul tema, con intensi periodi di studio che hanno prodotto significativi passi avanti nella comprensione del ruolo fisiologico e clinico delle Paratiroidi. Infine

lo studio approfondito dei meccanismi di binding recettoriale hanno di fatto aperto la strada alla scoperta di nuovi farmaci, gli analoghi del Paratormone. La vera svolta si è avuta negli anni 90, quando sono stati clonati due ligandi del Paratormone: il PTH rP e il PTH 1R. Gli studi condotti negli ultimi 15 anni hanno ulteriormente approfondito le conoscenze sui meccanismi cellulari e molecolari dell'ormone nelle sue due forme molecolari, che si legano alla stesso recettore, determinando effetti biologici differenti: questo fenomeno è anche denominato il "Paradosso del Paratormone".



Com'è possibile che due molecole simili si leghino allo stesso recettore, determinando effetti biologici profondamente differenti fra loro? - Quali sono i principali analoghi del Paratormone attualmente in studio? - - Quali gli effetti sugli stati di Ipoparatiroidismo?



Fondazione Internazionale Menarini

Per trovare risposte a queste e ad altre interessantissime problematiche e per ulteriori approfondimenti vai a questo link: [www.fondazione-menarini.it/...](http://www.fondazione-menarini.it/) e dopo esserti iscritto al sito entra nel materiale multimediale

HIGHLIGHTS



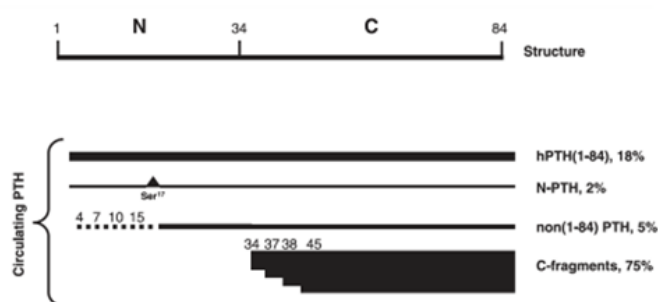
Michael Mannstadt
Boston - USA

E' sempre così lineare la diagnosi di ipoparatiroidismo?

Il Prof. Mannstadt di Boston ha approfondito il tema sulla diagnosi di Ipoparatiroidismo mediante l'utilizzo di Kit diagnostici mirati a determinare i livelli di paratormone nel sangue. Le difficoltà diagnostiche sono dovute alla presenza nel sangue di frammenti inattivi del PTH che vengono dosati insieme al Paratormone funzionalmente attivo.

In altri termini, la concentrazione di PTH circolante non è sempre indicativa della reale frazione attiva dell'ormone. Quali sono gli organi principali secretori dei frammenti circolanti di PTH? A partire dal 1963 ad oggi sono stati prodotti tre test diagnostici per la determinazione dei livelli circolanti di PTH, basati rispettivamente sulla tecnica RIA il primo, sulla

Circulating PTH and its Fragments



D'Amour, Clin. Biochem 2012;45,964

sintesi di un immuno PTH (iPTH) il secondo, e di un immuno PTH "completo od anche detto "intatto" il terzo.

The Evolution of PTH Assays

1st generation PTH assay: RIA

Berson, Yalow, Aurbach, Potts PNAS 69: 613, 1963



2nd generation PTH assay: IRMA (iPTH)

Nussbaum, Segre et al, Clin. Chem. 33:1364, 1987



3rd generation PTH assay: IRMA (biointact or whole)

Gao, Cantor et al, JBMR 16:605, 2001



Quanto sono affidabili questi test? - - - Cosa misurano realmente? - - - Qual è il ruolo della terza generazione di iPTH e quali le principali differenze rispetto alla seconda generazione?



HIGHLIGHTS



Harald W. Juppner
Boston - USA

Pseudoipoparatiroidismo: un'unica sindrome con differenti manifestazioni fenotipiche geneticamente determinate

Il Prof. Juppner di Boston ha presentato dei recenti dati su questo importante tema. Gli stati di pseudoipoparatiroidismo si legano a importanti manifestazioni patologiche quali la Osteodistrofia Ereditaria di Albright, stati di resistenza pluriormonale, ritardo intellettuale, ipocalcemia e iperfosfatemia. Alla base di questi quadri sono presenti specifiche mutazioni a carico del gene *GNAS*, fondamentale per la regolazione a livello cellulare di vari ormoni fra cui il PTH. Queste mutazioni possono essere trasmesse geneticamente per via paterna o materna, anche in condizione di eterozigosi. Le mutazioni trasmesse per via paterna solitamente si manifestano con quadri patologici di gravità generalmente inferiore rispetto a quelle trasmesse per via materna. Le principali forme di Pseudoipoparatiroidismo si suddividono in PHP1A e PHP1B. Queste sono caratterizzate da quadri clinici in gran parte sovrapponibili, anche se con alcune differenze significative, legate soprattutto alla presenza o meno della "resistenza al PTH", fattore che incide in maniera significativa sulla manifestazione fenotipica di malattia in termini di differenti gradi di gravità, dalla presenza della sindrome di Albright nel suo quadro patologico classico, fino a forme di pseudo-ipoparatiroidismo prive di manifestazioni

Maternal *GNAS* mutations cause PHP1A

Mutations affecting *Gsa*-exons

- Hypocalcemia
- Hyperphosphatemia
- Elevated PTH: resistance towards PTH
- Resistance towards other hormones: TSH, GHRH, CT, ACTH, ...
- Albright's Hereditary Osteodystrophy (AHO):
 - Round face
 - Short stature
 - Obesity
 - Ossifications
 - Intellectual impairment
 - Brachydactyly

Fuller Albright, 1942
Patton et al., NEJM, 1990

Heterozygous *GNAS* mutations cause disease

Gsa-encoding exons

allele-specific methylation

Only maternal *Gsa* expression in some tissues

Proximal Tubular Cell: PTH → α_s → cAMP/PKA → ↓ NaPi-IIa, ↓ NaPi-IIc → ↑ urinary cAMP/exophosphate

Distal Tubular Cell: PTH → α_s → cAMP/PKA → ↑ TRPV5 → ↑ urinary calcium

somatiche.

Pseudohypoparathyroidism (PHP)

Cys25JPTH mutant

Blomstrand's disease

PHP-1a and PHP-1b: hormonal resistance ± AHO

Regulatory subunit (PRKAR1A) → Inactive PKA → Acrodysostosis (ADO) / Acrodysostosis/hormone resistance (ADOHR)

Quali sono i parametri biumorali specifici per la diagnosi di Pseudoipoparatiroidismo? - - - Quali le principali mutazioni genetiche? - - - Quali le differenze a livello genetico che determinano le differenti forme di Pseudoipoparatiroidismo?



HIGHLIGHTS



D. Shoback

Dolores Shoback
San Francisco - USA

L'ipoparatiroidismo: una patologia determinata da una molteplicità di cause

La Prof.ssa Shoback ha approfondito questo importante tema soffermandosi sulla descrizione delle principali cause di malattia. Più in particolare ha descritto le cause genetiche, le forme autoimmuni, le forme funzionali e quelle determinate da patologie "distruttive", quali ad esempio i tumori. Tra le forme ad eziologia genetica quella forse principale è determinata dall'attivazione della via del "Calcium Sensing Receptor" (CaSR) che determina alterazioni funzionali a livello dell'ormone natriuretico. Un'altra forma non genetica è legata alle alterazioni renali che determinano deficit di mg^{++} . Esistono inoltre le forme autoimmuni, la cosiddetta poliendocrinopatia

autoimmune o APS1, caratterizzata dalla contemporanea presenza di Ipoparatiroidismo, malattia di Addison e candidosi muco/cutanea, il cui difetto principale è caratterizzato dalle mutazioni nel sistema AIRE il cosiddetto regolatore autoimmune a livello genico delle funzioni endocrine. La patogenesi di questa forma è indubbiamente complessa. Esistono inoltre delle forme di ipoparatiroidismo definite "distruttive" in caso di patologie tumorali ad esempio. Una delle principali è secondaria alla presenza

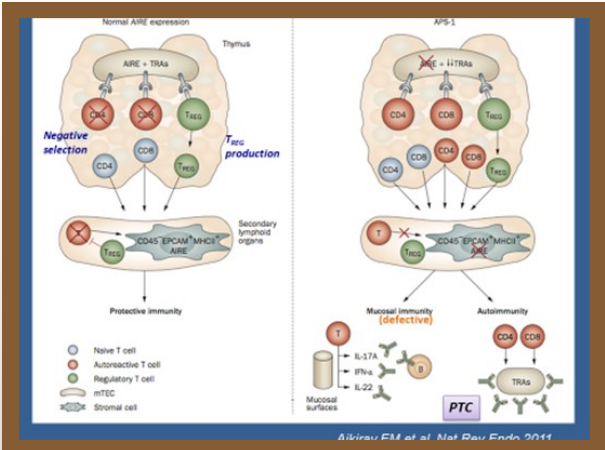
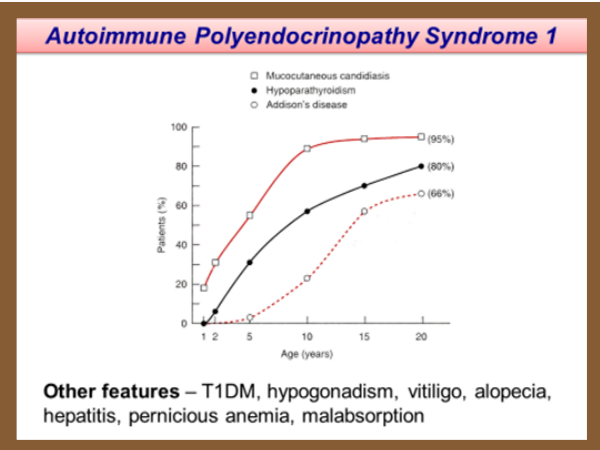
di β talassemia, dove tuttavia il controllo della malattia mediante trasfusioni riduce significativamente il rischio di ipoparatiroidismo.

Genetic Etiologies: Hypoparathyroidism

- **Constitutive activation of CaSR signaling pathway**
 - Heterozygous gain of function mutations in CaSR (ADH type 1)
 - Heterozygous gain of function mutations in GNA-11 (ADH type 2)
 - Acquired (activating) CaSR antibodies (not genetic)
- **GCM2 mutations**
- **PTH mutations** } Non-syndromic
- **Syndromes**
 - DiGeorge sequence/CATCH22
 - HDR (hypoPT, renal anomalies, deafness) – GATA3
 - Kenny-Caffey
 - Sanjad-Sakati
 - Kearns-Sayre and mitochondrial DNA mutations
 - Others

(Professor Thakker will discuss)

Schafer and Shoback, Primer of Metabolic Bone Diseases, 2013; Shoback, NEJM, 2008



Ma a che punto sono gli studi sulla funzione del sistema AIRE? - - - Quali gli auto-anticorpi coinvolti? - - - Quali sono le forme patologiche legate invece ai disordini dell'assorbimento di magnesio a livello renale?



Fondazione Internazionale Menarini

Per trovare risposte a queste e ad altre interessantissime problematiche e per ulteriori approfondimenti vai a questo link: [www.fondazione-menarini.it/...](http://www.fondazione-menarini.it/) e dopo esserti iscritto al sito entra nel materiale multimediale

HIGHLIGHTS

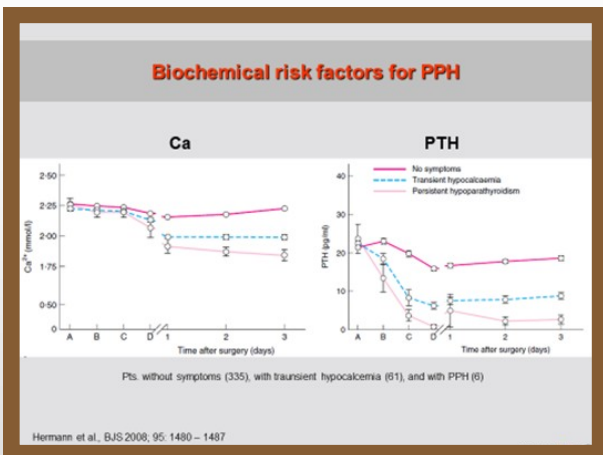
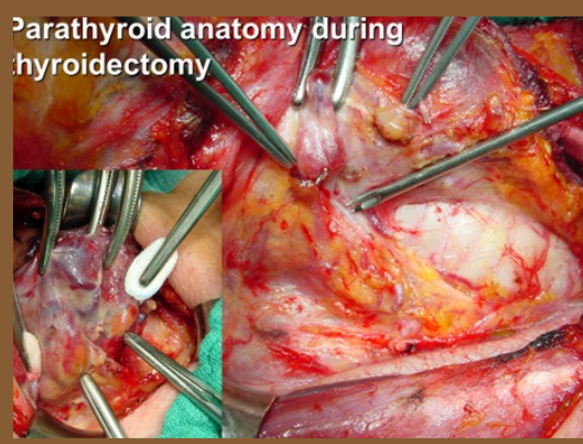


H. Dralle

Henning Dralle
Halle/Saale, D

L'ipoparatiroidismo permanente post operatorio

Il Prof. Dralle dell'Università di Halle ha approfondito il tema dell'ipoparatiroidismo permanente in seguito ad intervento chirurgico di tiroidectomia. Il problema principale di questo evento avverso legato alle procedure chirurgiche, è dovuto all'anatomia delle paratiroidi. Ghiandole piccole, intimamente legate alla tiroide, dove lo spazio operatorio fra tessuto tiroideo e ghiandole paratiroidi è veramente molto ridotto. Un altro problema tipico degli interventi su pazienti in età infantile, è il difficile riconoscimento delle ghiandole paratiroidi rispetto al tessuto ghiandolare tiroideo. Inoltre non possiamo dimenticare che almeno il 20% del tessuto ghiandolare paratiroidi è localizzato in posizione ectopica, ad esempio nel timo o in posizione retroesofagea; anche questo fattore non aiuta certamente i chirurghi a preservare il tessuto paratiroidi in corso di intervento chirurgico. In prima giornata post intervento è molto importante controllare sia la calcemia che il PTH, valori di entrambi i parametri inferiori alla norma sono importanti fattori di rischio per ipoparatiroidismo, indipendentemente dall'eventuale assenza/presenza di sintomatologia. L'esperienza del chirurgo, la tipologia di intervento e la metodologia utilizzata durante la sua esecuzione per preservare le paratiroidi, sono tutti fattori che influenza-



no significativamente l'eventuale manifestazione di ipoparatiroidismo post operatorio permanente.

Surgical risk factors for PPH

- surgeon experience
- extent of surgery/disease
- unintentional PTx
- vascularization of PG
- autotransplantation of PG
- number of in situ preserved PG

Quali sono allora le soluzioni proposte dal Prof. Dralle per superare queste problematiche? - - Quali i presidi chirurgici più efficaci?



Fondazione Internazionale Menarini

Per trovare risposte a queste e ad altre interessantissime problematiche e per ulteriori approfondimenti vai a questo link: www.fondazione-menarini.it/... e dopo esserti iscritto al sito entra nel materiale multimediale

HIGHLIGHTS



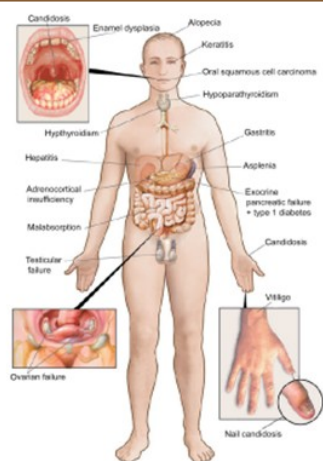
Karen K. Winer
Bethesda - USA

L'ipoparatiroidismo refrattario

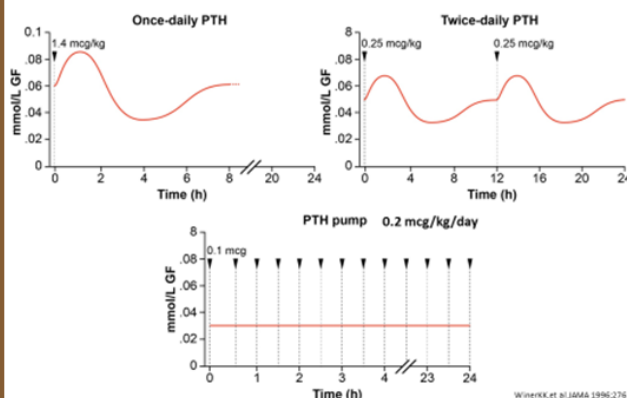
La Prof.ssa Winer di Bethesda, ha affrontato questa importante problematica, presentando anche dati interessanti su opzioni terapeutiche innovative. La relatrice si è soffermata in particolare sulle forme congenite autoimmuni di ipoparatiroidismo, ben rappresentate dalla .Sindrome Autoimmune Polighiandolare anche detta APS-1. I pazienti affetti da questa forma, oltre alla tipica triade fenomenologica, caratterizzata dalla presenza di candidosi muco/cutanea, ipoparatiroidismo e malattia di Addison, presentano altri deficit a carico di altri organi vitali, che determinano la presenza di ipotiroidismo, diabete di tipo 1 e deficit gonadico. Il trattamento di questi pazienti è complesso in quanto la cosiddetta "finestra terapeutica" è veramente stretta. Questi pazienti hanno bisogno di alte dosi di PTH, di frequenti somministrazioni endovenose di calcio e di alte dosi di calcitriolo, questi presidi tuttavia possono determinare l'insorgenza di nefrocalcolosi ed anche ipercalciuria. L'omeostasi del calcio è ovviamente un aspetto centrale nella la gestione di questi pazienti.

Type 1 Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS-1) Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED)

- Classic Triad: At least 2 of the following
 - Mucocutaneous Candidiasis
 - Hypoparathyroidism
 - Addison's Disease (Primary Adrenal Insufficiency)
- Autoimmune regulator gene (AIRE) mutations
 - AIRE gene modulates transcription of peripheral self-antigens in the thymus



Increase in PTH 1-34 Injection Frequency Reduces Dose and Urine Calcium Excretion



Come affrontare e risolvere questi problemi? - - - Esistono dei protocolli terapeutici efficaci e sicuri per questi pazienti?



HIGHLIGHTS



J.P. Bilezikian

John P. Bilezikian
New York - USA

La terapia sostitutiva con i peptidi del PTH

Il Prof. Bilezikian di New York ha approfondito questa importante ed innovativa tematica. Il problema legato alla terapia sostitutiva rimane sempre quello di fornire al paziente le dosi adeguate di calcio e di Vitamina D, un obiettivo questo non facile da raggiungere. Quanta vitamina D è necessario somministrare a questi pazienti per mantenere un adeguato controllo della calcemia e qual è il prezzo da pagare? Come controbilanciare gli effetti negativi di questa terapia sostitutiva a livello del metabolismo osseo? Come mantenere

una qualità di vita almeno accettabile? Secondo il Prof. Bilezikian il vero problema è che i pazienti affetti da ipoparatiroidismo o ricevono dosi esageratamente alte di calcio e di vitamina D ovvero dosi

troppo basse, ed in entrambi i casi presentano problemi importanti per la loro salute. L'ipoparatiroidismo infatti è rimasta l'unica malattia caratterizzata da uno specifico deficit ormonale che al momento non è trattabile con una ben precisa terapia sostitutiva ormonale. Questo almeno fino ad oggi, in quanto nel gennaio del 2015 l'FDA ha approvato la commercializzazione di un nuovo releasing hormon denominato rhPTH (1-84) per il trattamento di pazienti affetti da ipoparatiroidismo.

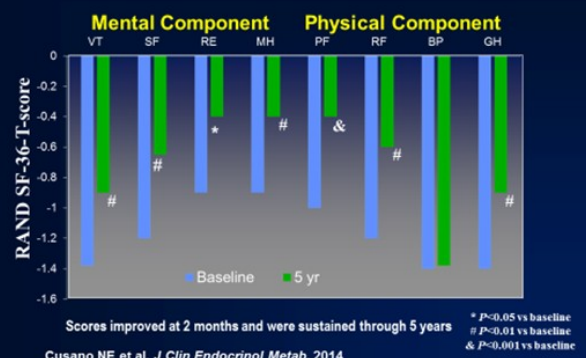
Central Truth

- Without parathyroid hormone, many individuals with hypoparathyroidism either are receiving too much calcium and vitamin D or are receiving too little calcium and vitamin D!
- In both situations, individuals with hypoparathyroidism are at risk for serious complications over time

Endocrine Deficiency Diseases

| Disorder | Rx approved and available |
|---------------------------|--|
| Diabetes | Insulin |
| Hypothyroidism | Thyroid hormone |
| Addison's disease | Glucocorticoids |
| Hypoadosteronism | Fludrocortisone acetate |
| Hypogonadism | Estrogen or Testosterone |
| GH deficiency | Growth Hormone |
| Hypoparathyroidism | rhPTH(1-84) approved by the FDA 1-23-2015 |

Quality of Life after 5 years of rhPTH(1-84)



Quali sono i dati pubblicati su questo nuovo presidio terapeutico? Quale l'effetto sul metabolismo osseo? - - - Quale l'effetto sulla calcemia? - - - E sulla qualità di Vita?



Fondazione
Internazionale
Menarini

Per trovare risposte a queste e ad altre interessantissime problematiche e per ulteriori approfondimenti vai a questo link: www.fondazione-menarini.it/... e dopo esserti iscritto al sito entra nel materiale multimediale

HIGHLIGHTS

“We have a Plan for Patients and Doctors”

Al termine delle sessioni congressuali la Prof.ssa Brandi ha concluso il convegno pronunciando queste parole: “Noi ora abbiamo un piano per i pazienti e per i colleghi endocrinologi. Per i pazienti per aiutarli nel migliorare il trattamento ed ottimizzare la loro qualità di vita affinché sia più raro trovare persone con diagnosi di ipoparatiroidismo, per i medici, per aiutarli ad approfondire le loro conoscenze su questa importante tematica: l'ipoparatiroidismo. Questa discussione che oggi abbiamo completato, non deve rimanere all'interno degli ambienti strettamente scientifici, ma deve aprirsi al mondo sociale”



Queste sono solo alcune delle tematiche trattate durante i lavori congressuali. Per un maggior approfondimento si rimanda al sito della Fondazione Internazionale Menarini dove sono presenti le relazioni congressuali in versione integrale.

Vai a questo link : www.fondazione-menarini.it/... e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



Fondazione Internazionale Menarini

Edificio L - Strada 6 Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI)

Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: milan@fondazione-menarini.it

www.fondazione-menarini.it - www.facebook.com/fondazionemenarini