I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

**UN CALCIATORE A CUI TREMANO LE GAMBE: UN CASO
DI IPOPARATIROIDISMO**

Serena Marchese¹, Elisabetta Raso², Rossana Dolce², Leonarda Bignone², Luca Di Bella²,
Maria Cristina Maggio¹, Giovanni Corsello¹

¹Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute Materno-Infantile di Medicina Interna e Specialistica
di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Palermo

Indirizzo per corrispondenza: rs.dolce2@gmail.com

Descriviamo il caso di un ragazzo di 13 anni, sportivo (praticava calcio 3 volte a settimana), senza precedenti anamnestici di rilievo. Buono l'accrescimento staturale e ponderale e psicomotorio. Anamnesi familiare muta.

Improvvisamente, mentre era a casa, comparsa di tremori e dolori ai quattro arti, associati a sensazione di costrizione toracica, parestesie periorali e spasmi alle mani. Veniva pertanto condotto dai genitori al Pronto Soccorso (PS) del presidio ospedaliero (PO) di primo livello più vicino, ove i colleghi obiettivavano positività dei segni di Trousseau (evocazione di uno spasmo carpale, ottenuto riducendo l'apporto ematico alla mano) e di Chvostek (contrazione involontaria dei muscoli facciali provocata dalla percussione leggera e ripetuta sul nervo facciale anteriormente al meato acustico esterno) e riscontravano agli esami ematochimici un valore di calcemia pari a 6 mg/dl e di calcio ionizzato 1,65++ mg/dl.

Il paziente veniva immediatamente trattato con calcio gluconato al 10% e soluzione glucosata al 5% per via endovenosa, con lieve attenuazione della sintomatologia, mentre venivano presi accordi per il trasferimento presso la nostra UOC di Pediatria generale per proseguire l'iter diagnostico-terapeutico.

Giungeva in ambulanza accompagnato da un rianimatore presso il PS pediatrico del PO, ove venivano eseguiti EGA venoso ed esami ematochimici. Vista la conferma dell'ipocalcemia severa (5,6 mg/dl), associata a iperfosfatemia (7,0 mg/dl) e calcio ionizzato 1,75++ mg/dl, veniva ricoverato presso il nostro reparto.

Alla prima visita il paziente si presentava vigile e ben orientato; cute rosea e turgore cutaneo conservato. Segni di Trousseau e Chvostek nettamente attenuati; residuavano fini tremori agli arti superiori e inferiori. Riferiti inoltre crampi muscolari alle estremità. Obiettività cardiorespiratoria nella norma. Addome trattabile, non dolente e organi ipocondriaci nei limiti. PAO 127/53 mmHg, FC 70 bpm, SpO₂ 100%.

Gli altri esami ematochimici e urinari eseguiti in regime d'urgenza mettevano in evidenza:

- CPK 728 U/l (vn 25-195 U/l)
- emocromo, funzionalità renale, glicemia, transaminasi, PCR, sodiemia, cloremia, potassiemia e magnesemia nella norma
- valori ridotti di paratormone: 2,60 pg/ml (vn 20-60 pg/ml)
- valori ridotti di 25-idrossivitamina D: 15 ng/ml; (vn 20-100 ng/ml)
- normale escrezione urinaria di calcio.

Dall'arrivo nel nostro reparto veniva intrapresa correzione dell'ipocalcemia, sorvegliando il paziente con cardio-monitor a permanenza, somministrando bolo endovenoso di 2 g di Ca-gluconato al 10% in 250 ml di soluzione fisiologica, seguito da mantenimento nelle 24 h con 4 g di calcio gluconato al 10% in 1 litro di soluzione fisiologica. Durante la terapia si effettuavano seriati controlli di grafiche ECG e dei valori di ionemia ogni 4 h. Al primo ECG riscontro di allungamento del QTc, progressivamente rientrato nei tempi normali nel corso della terapia.

Sulla base del quadro clinico e laboratoristico, veniva posta diagnosi di **ipoparatiroidismo** e, in accordo con i nefrologi pediatrici, veniva intrapresa terapia orale con 1,25-diidrossivitamina-D3 (1 µg/die) e calcio carbonato (6 g/die, pari a 2,4 g di Ca⁺⁺) per il controllo della calcemia.

Gli esami ematochimici eseguiti durante il ricovero mettevano inoltre in evidenza TSH 0,43 mIU/l (vn 0,51-4,30 mIU/l), FT3 19,80 pmol/l (vn 0,56-5,01 pmol/l), FT4 1,35 ng/dl (vn 0,98-1,67 ng/dl); anticorpi anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi e anti-recettore del TSH positivi. Si evidenziava quindi un transitorio quadro di ipertiroidismo, tuttavia rientrato nei range di normalità dopo quattro giorni, ma associato a una persistente positività degli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi; inoltre,

l'ecografia tiroidea mostrava una eco-struttura disomogenea, come da verosimile tiroidite di Hashimoto. Non è stato possibile dosare gli anticorpi anti-paratiroidi.

Durante la degenza, approfondendo l'anamnesi, emergeva che il ragazzo avvertiva da circa 4 mesi diffusi crampi muscolari, nonostante i quali era riuscito ad affrontare, circa 3 settimane prima, un torneo di calcio della durata di circa 8 ore. Si obiettivava inoltre un gozzo nella madre del paziente, nonostante non fosse emersa alcuna familiarità per patologie autoimmuni.

Gli esami di *imaging* eseguiti (ecografia del collo e successiva RM dello stesso distretto) non hanno permesso la visualizzazione delle paratiroidi, in accordo con il nostro sospetto diagnostico di **ipoparatiroidismo autoimmune**. Durante la degenza inoltre veniva sottoposto a ecografia addome e delle vie urinarie, monitoraggio pressorio nelle 24 ore (ABPM) ed ecocardiogramma, risultati nella norma. Nei limiti la funzionalità surrenalica; assenti i *marker* per celiachia e diabete mellito di tipo 1. Avviata analisi del gene *AIRE* nel sospetto di poliendocrinopatia autoimmune di tipo I (APECED o APS-1).

Il ragazzo ha presentato un graduale miglioramento delle condizioni cliniche generali, dei valori di ionemia e dei segni ECG grafici, per tale ragione è stata progressivamente ridotta l'infusione endovenosa di calcio gluconato fino alla completa sospensione, continuando la terapia orale con calcio carbonato.

DISCUSSIONE

L'ipoparatiroidismo è un raro disordine endocrinologico, congenito o acquisito, causato da ipoprodotto paratiroidico di paratormone (PTH) e caratterizzato sul piano biochimico da ipocalcemia e iperfosfatemia; dal punto di vista clinico si presenta con sintomi di tipo neuromuscolare (tetania, fascicolazioni, convulsioni) e deposizione di calcio a livello dei tessuti molli. La prevalenza di tale condizione è di 37 casi su 100.000 abitanti negli USA, mentre in Italia è stimata intorno a 2,3 casi su 100.000 abitanti.

Nonostante nella popolazione generale la prima causa di ipoparatiroidismo sia post-chirurgica, in età pediatrica tale alterazione è più spesso causata da condizioni quali la sindrome di DiGeorge (delezione 22q11.2), mutazioni a carico di geni coinvolti nello sviluppo e nel funzionamento delle paratiroidi e disordini di tipo autoimmune, isolati o associati ad altre malattie autoimmuni (sindromi polighiandolari autoimmuni - APS); meno frequentemente può derivare da ipomagnesiemia, radioterapia e malattie da accumulo con deposito di ferro (emocromatosi) o rame (malattia di Wilson).

Una buona valutazione anamnestica e l'età di insorgenza risultano fondamentali nella definizione eziologica dell'ipoparatiroidismo. In epoca neonatale, l'ipocalcemia associata a dismorfismi facciali, cardiopatia e immunodeficienza/aplasia timica inducono al sospetto di sindrome di DiGeorge; una storia familiare di ipocalcemia ricorrente fa

sospettare una causa genetica autosomica dominante (gene *CASR*); invece, soprattutto in età adolescenziale, la compresenza di altre endocrinopatie autoimmuni deve farci pensare a una sindrome poliendocrina autoimmune (ad esempio APECED). Nel nostro paziente il riscontro di tiroidite di Hashimoto e l'esordio in fase adolescenziale fanno propendere per un'eziologia autoimmune dell'ipoparatiroidismo. I crampi muscolari insorti da circa 4 mesi ci fanno pensare a un'ipocalcemia cronica a cui l'organismo si è progressivamente adattato; l'assenza di altri sintomi associati a elementi dismorfici rende poco probabili altre cause. L'ipocalcemia da deficit di PTH rappresenta una delle prime manifestazioni cliniche di APS; è possibile che intercorrano anche 1-2 decenni tra le presentazioni della prima e della successiva endocrinopatia. Per tale motivo, nel nostro paziente, pur avendo escluso la presenza in atto di diabete mellito di tipo 1, insufficienza surrenalica e candidosi muco-cutanea, nel sospetto di una APECED non ancora del tutto espressa, abbiamo previsto uno stretto follow-up e richiesto un'analisi genetica per il gene *AIRE*, in corso di refertazione.

MESSAGGI CHIAVE

- L'ipocalcemia rappresenta un'emergenza medica di importante rilievo: le manifestazioni cliniche variano dalle più lievi, come torpidità e spasmi muscolari, fino alle crisi comiziali, alterazioni ECG grafiche o laringospasmo nei casi più severi.
- L'anamnesi, personale e familiare, è essenziale nella definizione eziologica di molti disordini endocrini.
- Le ghiandole paratiroidi spesso non sono visualizzabili con metodiche di *imaging* di I e II livello: la loro visualizzazione depone per iperplasia ghiandolare o per la presenza di un adenoma.
- L'associazione di due o più endocrinopatie autoimmuni deve rappresentare una *red flag* per il sospetto di APS.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):1722-36. DOI: 10.1210/clinem/dgaa113.
- Carpenter T. Etiology of hypocalcemia in infants and children. *UpToDate*, 2024.
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2284-99. DOI: 10.1210/jc.2015-3908.
- Fakhran S, Branstetter BF 4th, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(3):537-49, ix. DOI: 10.1016/j.nic.2008.03.006.
- Ferré EMN, Schmitt MM, Lionakis MS. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Front Pediatr* 2021;9: 723532. DOI: 10.3389/fped.2021.723532.

-
- Goltzman D. Hypoparathyroidism. UpToDate, 2024.
 - Mezgueldi E, Bertholet-Thomas A, Milazzo S, et al. Early-onset hypoparathyroidism and chronic keratitis revealing APECED. *Clin Case Rep* 2015;3(10):809-13. DOI: 10.1002/ccr3.354.
 - Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391-403. DOI: 10.1056/NEJMcp0803050.
-