

PARATIROIDI

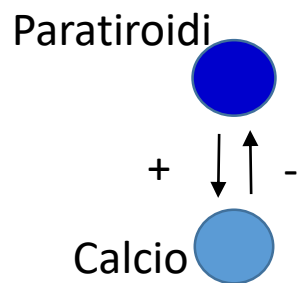
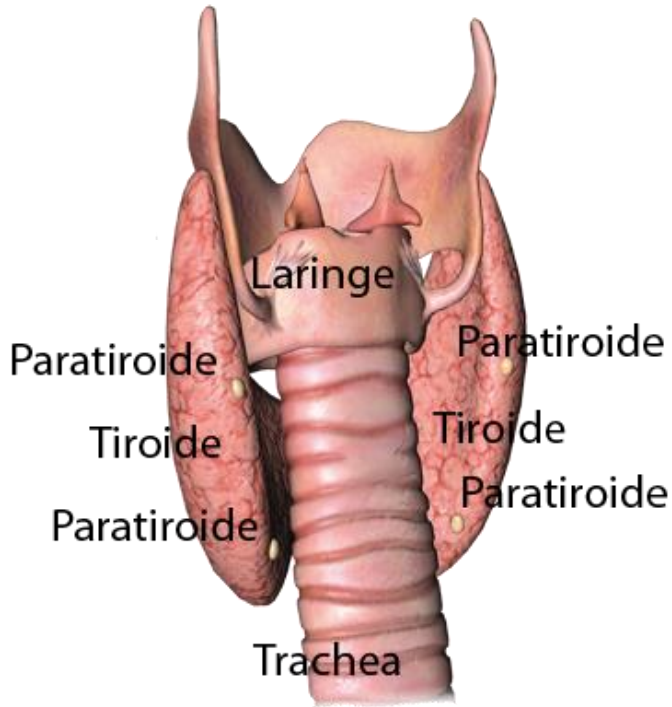
LEZIONE 4

PARATIROIDI

1. Paratiroidi, PTH e metabolismo fosfo-calcico
2. Iperparatiroidismo primario
3. Ipercalcemia

Paratiroidi, PTH e metabolismo fosfo-calcico

Paratiroidi e paratormone (PTH)



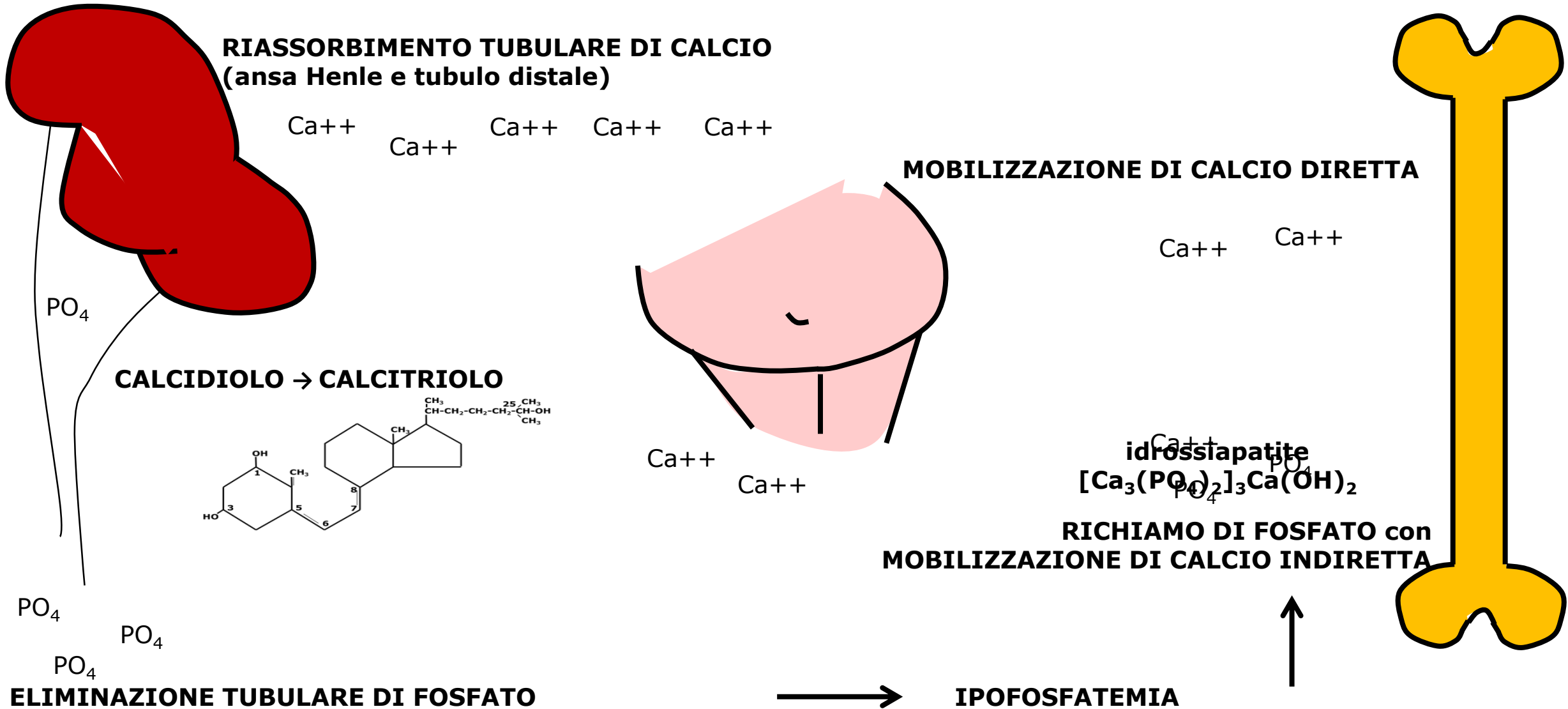
Le PARATIROIDI sono piccole ghiandole endocrine situate a ridosso della superficie posteriore della tiroide

Il **PTH** è un ormone di natura peptidica prodotto dalle cellule principali delle paratiroidi. Nella forma matura esso è costituito da 84 AA (**PTH intatto 1-84**).

Il principale regolatore della secrezione del PTH è il calcio – attraverso il **CaSR (recettore sensibile al calcio) sulle cellule paratiroidi (feedback negativo diretto).** Ipocalcemia stimola il rilascio del PTH e l'ipercalcemia lo inibisce. Anche la vitamina D attiva modula i livelli di PTH, se alta lo inibisce, se bassa porta a ipocalcemia con stimolazione della secrezione di PTH.

Il PTH regola l'omeostasi degli ioni calcio e fosfato e il mantenimento dei valori di **CALCEMIA tra 8,5-10,5 mg/dL**

Azioni del paratormone



VITAMINA D

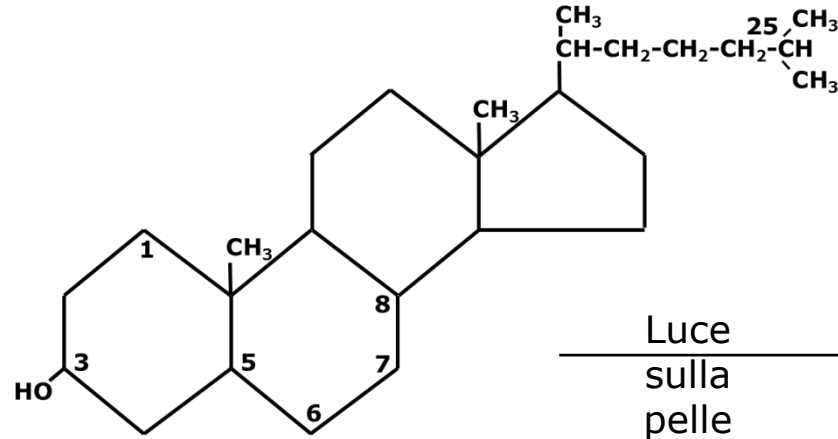
VITAMINA o ORMONE?

Le vitamine sono composti organici necessari per le normali funzioni dell'organismo, ma che l'organismo non è in grado di sintetizzare

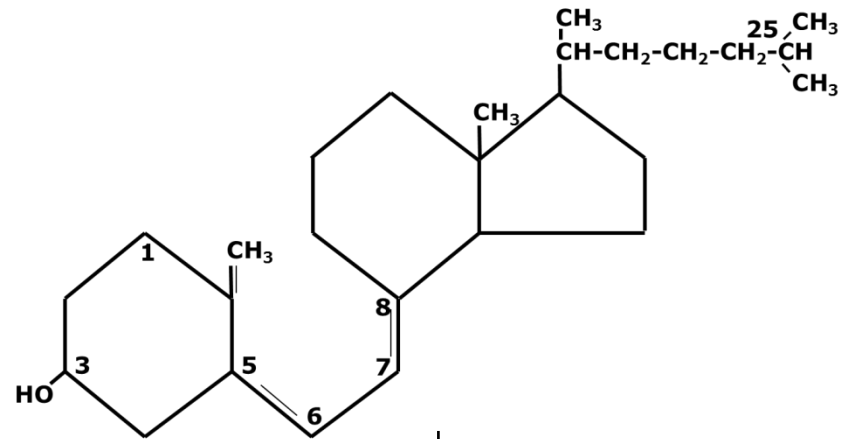
Con il termine vitamina D si intende un gruppo di pro-ormoni di natura steroidea, ovvero **VITAMINA D2** (ERGOCALCIFEROLO) di origine vegetale, o **VITAMINA D3** (COLECALCIFEROLO) di origine animale. Entrambi questi composti sono **precursori privi di efficacia** e necessitano le opportune modifiche per svolgere la propria funzione.

Vitamina D2 e vitamina D3 possono entrambe essere assunte con la dieta e seguire i normali processi di digestione dei prodotti liposolubili, ma la quota preponderante di precursore vitaminico (oltre 80%) deriva dall'attivazione del **7-idrossicolesterolo** presente nella cute a **colecalfiferolo (o vitamina D 3)** ad opera dei raggi ultravioletti.

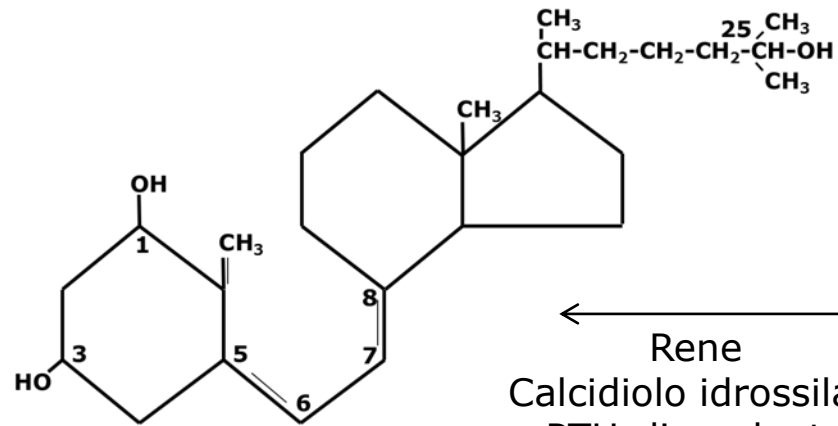
7-Deidrocolesterolo



Colecalciferolo

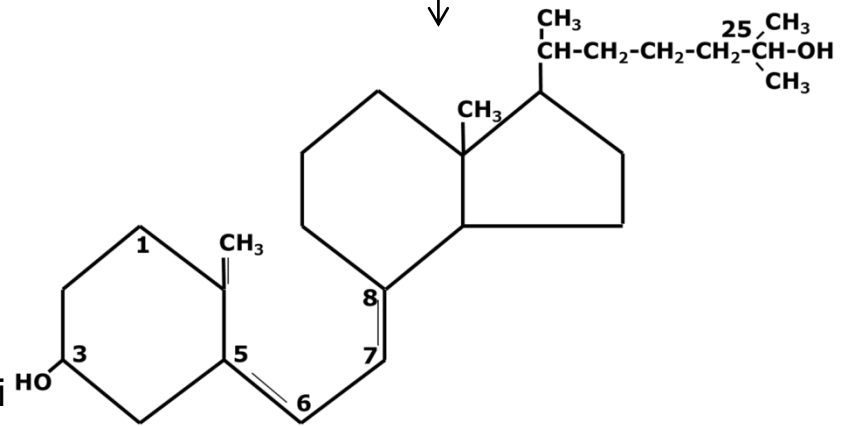


Nell'IR o nell'ipoPTH la forma di vitamina D da somministrare è il calcitriolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$).



Calcitriolo o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

← Rene
Calcidiolo idrossilasi
PTH-dipendente



Calcidiolo o $25(\text{OH})\text{D}_3$

Formule approssimate (che riflettono la derivazione steroidea del colesterolo)

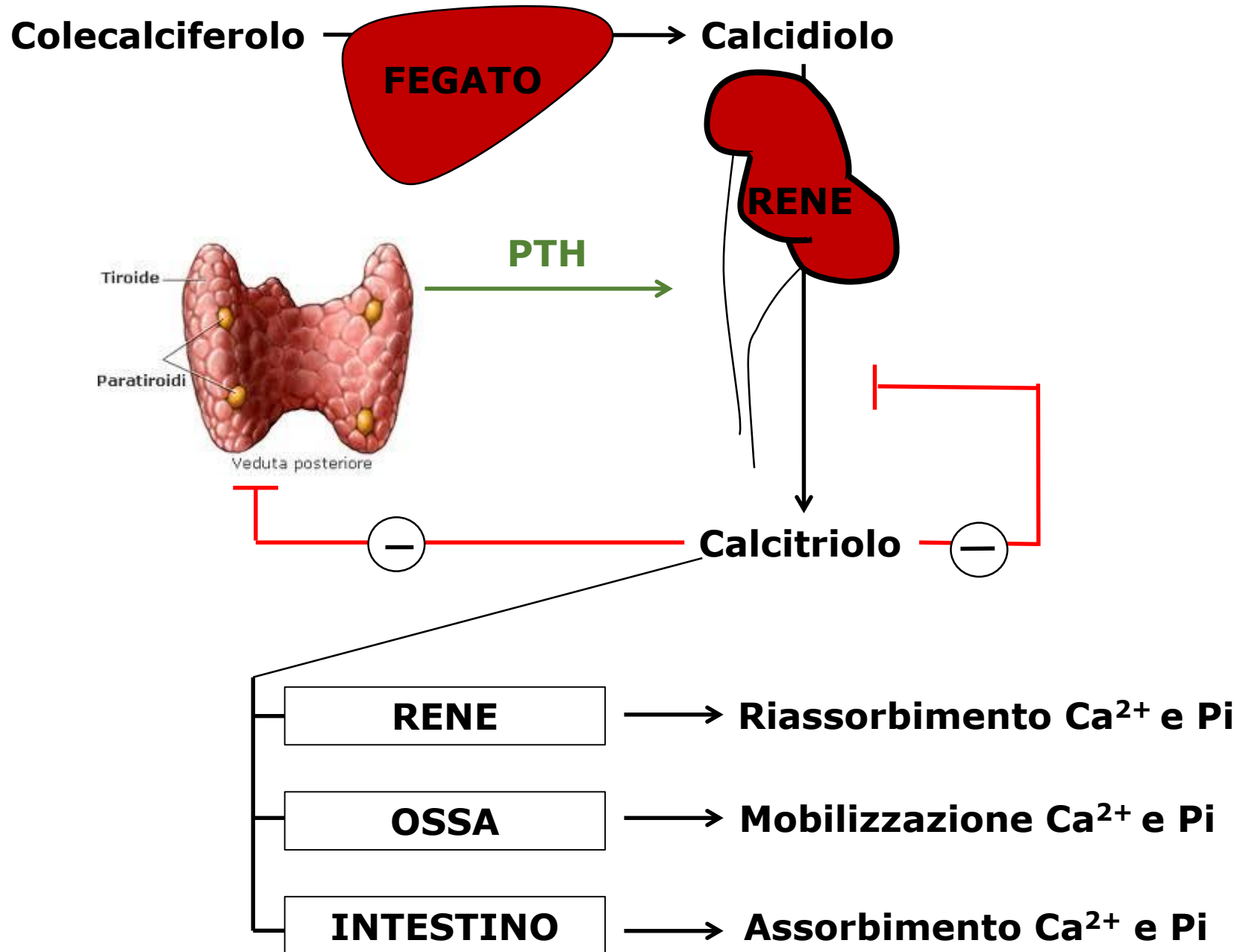


Tabella 4.1. Azioni fisiologiche di PTH e vitamina D

Azioni fisiologiche	PTH	Vitamina D
Osso	Stimola il turnover osseo	Modula l'attività osteoblasti/osteoclasti
Rene	Tubulo prossimale: • Inibizione di riassorbimento di fosfati e bicarbonati Tubulo distale: • stimolazione riassorbimento calcio e fosfato • stimola 1α-idrossilasi	Tubulo prossimale: • stimolazione riassorbimento di calcio e fosforo • inibizione 1α-idrossilasi
Intestino	Stimolazione dell'assorbimento attivo di calcio e fosforo mediato dalla 1,25(OH) ₂ -D	Stimolazione dell'assorbimento attivo di calcio e fosforo
Paratiroidi		Inibizione della secrezione di PTH
Sistema immunitario		• Potenziamento dell'immunità innata e cellulo-mediata, con modulazione della differenziazione ed attività dei linfociti (B e T)
Cute		Stimolazione della maturazione dei cheratinociti

↑calcio ↓fosfato

↑calcio ↑fosfato

	PTH	CALCITRIOLO
CALCEMIA	↑	↑
FOSFATEMIA	↓	↑
Riassorbimento renale di calcio	↑	↑
Riassorbimento renale di fosfato	↓	↑
Assorbimento intestinale di calcio	↑	↑

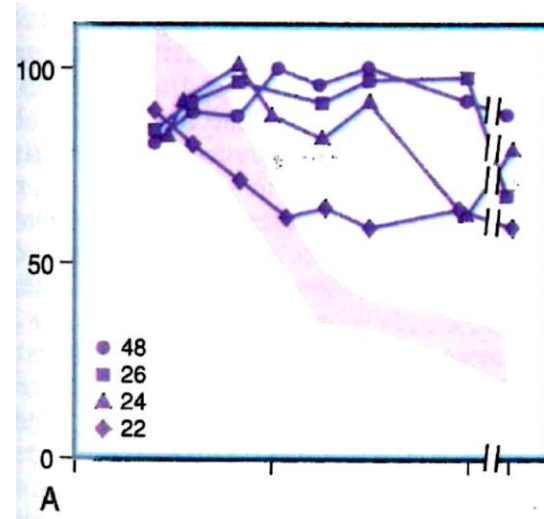
Per valutare se la quantità di vitamina D somministrata è eccessiva si può dosare la 25OHvitamina D, altrimenti, se si somministra calcitriolo si può guardare al **fosforo**.

Iperparatiroidismo primario

Iperparatiroidismo primario - generalità

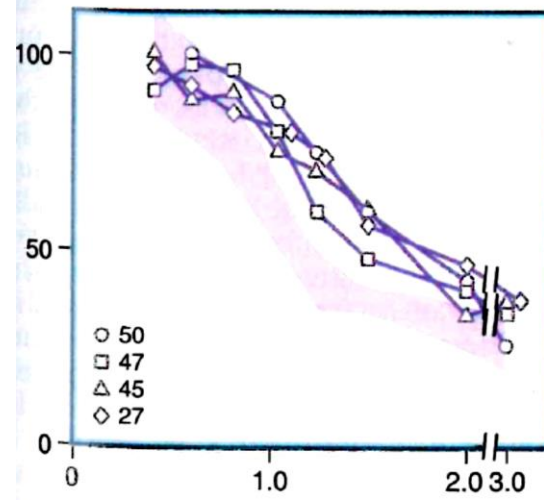
- Patologia del tessuto paratiroideo caratterizzata da eccessiva/inappropriata secrezione di PTH con ipercalcemia (**≠secondario**)
- Terza endocrinopatia per frequenza. Maggior incidenza 6° decade; F:M=2-3:1; 0.4% popolazione femminile anziana.
- Fattori di rischio: irradiazione al collo, terapia con litio, alterazioni genetiche (familiarità)
- FORME SPORADICHE: **adenoma singolo (80-85%)** = mutazione con proliferazione clonale e riduzione CasR (sensibilità al calcio), **iperplasia primitiva (10-15%)** = proliferazione policlonale, **carcinoma paratiroidi (1-2%)**, adenoma multiplo (<1%)
- FORME GENETICHE 10% adenoma/iperplasia paratiroidi. Geni: **menina**, **RET**, **CDKN1A**, **CDKN1B**, **CDKN2B**, **CDKN2C**, **CDC73**, **CASR**, PTH trasmissione AD [*dd - ipercalcemia ipocalciuria familiare CASR, GNA11, AP2S1*]

PTH



A

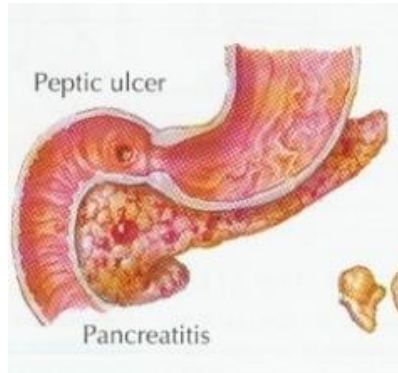
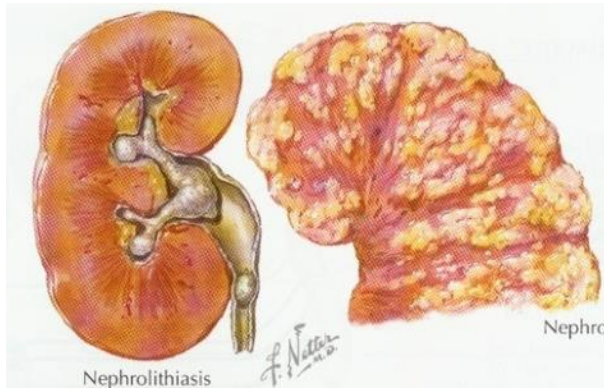
PTH



Calcio

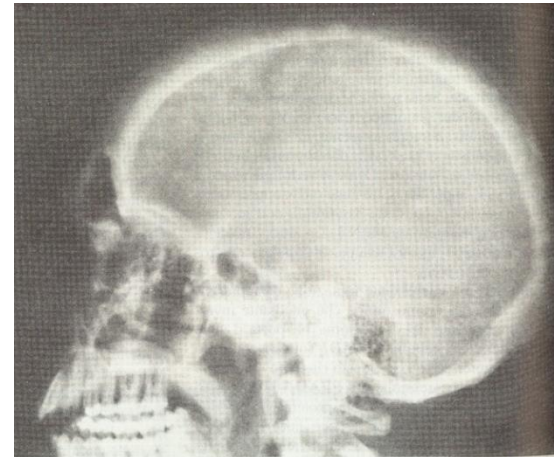
Iperparatiroidismo primario - quadro clinico forma classica, sintomatica, ipercalcemica

Stones nefrolitiasi, nefrocalcinosi, IR



Abdominal moans ulcera peptica,
pancreatite acuta

Bones osteoporosi, osteite fibroso-
cistica, fratture



Groans *lethargy, fatigue, depression,
memory loss, psychosis, ataxia,
delirium, coma*

RAPPORTO TRA LIVELLO CALCEMICO E POSSIBILE SINTOMATOLOGIA

CALCIO	SNC	APP. NEURO MUSCOLARE	APP. GASTRO INTESTINALE	APP. SCHELE TRICO	APP. CARDIO VASCOLARE	APP.URINARIO
10,5	Nessun disturbo					
	Anoressia, stanchezza					
12	Modificazione della personalità	Astenia	Nausea	Dolore osseo	Ipertensione arteriosa e IVS	Calcolosi
14	Confusione		Vomito (gastrite pancreatite)	Artralgia	Aritmie (accorciamento QT)	Poliuria
			Stipsi	Artriti		Polidipsia
			Distensione addominale	Fratture patologiche		Disidratazione
16		Ipotonia muscolare				
18	COMA		ILEO PARALITICO	FRATTURE	SHOCK/ MORTALITA' CVD	DISIDRATAZIONE e INSUFF RENALE

Esami strumentali

- Pannello esami laboratorio: calcio (+ albumina), fosfato, fosfatasi alcalina, urea, creatinina, 25OHvitaminaD, PTH
- Calciuria 24 ore (dd FHH)
- Test genetico

Diagnosi

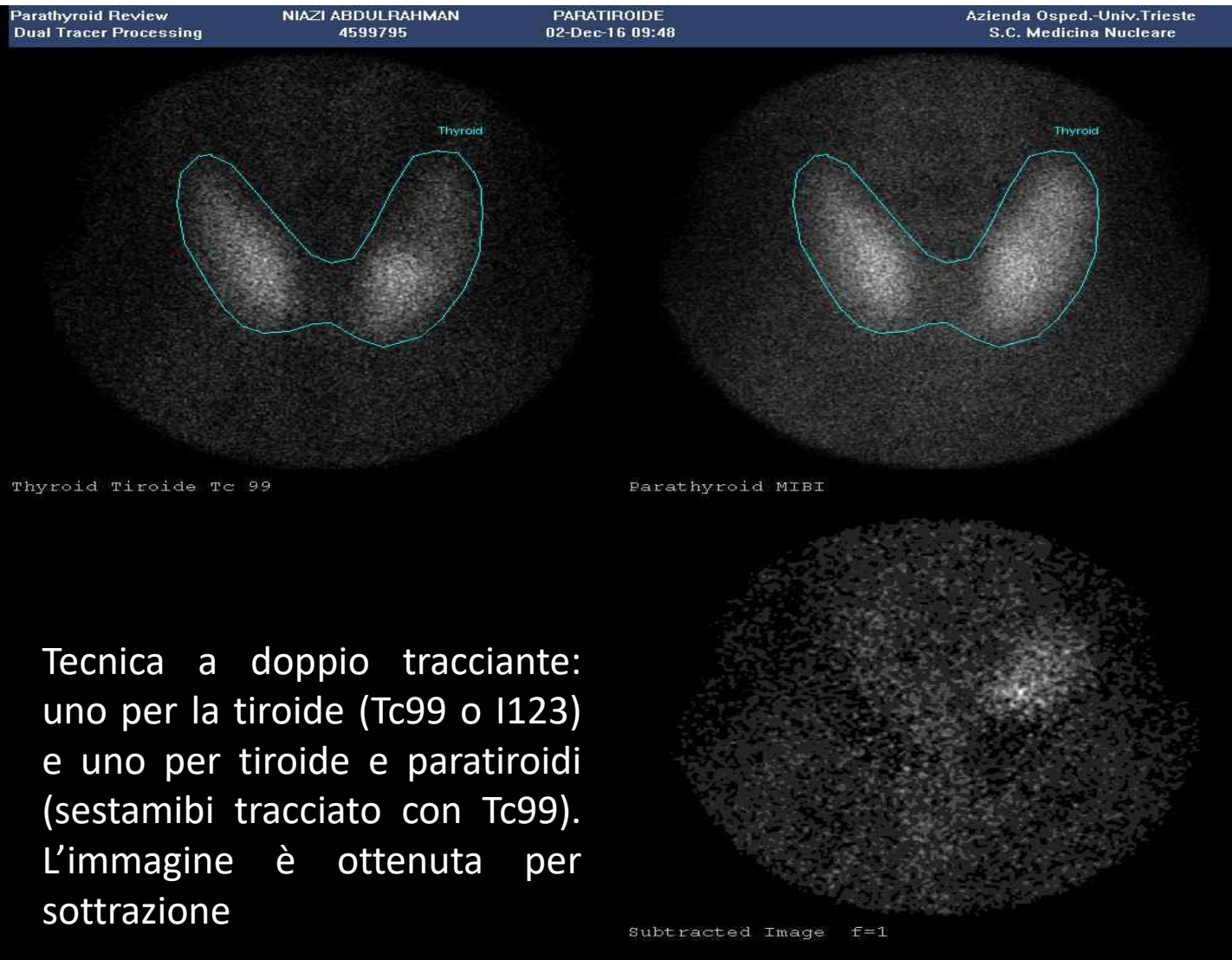
Calcio totale è sia libero che complessato alle proteine. Quando si dosa la calcemia va anche dosata l'albumina e corretta la calcemia
 $ca\ corretta = calcemia\ mg/dL + [(4 - alb\ g/dL) \times 0,8]$

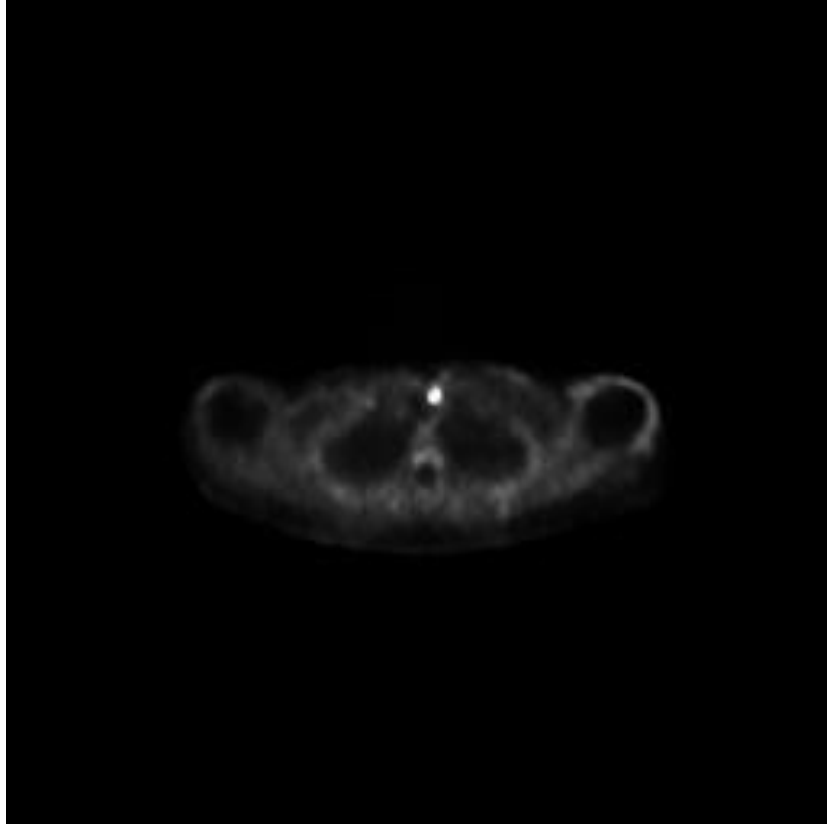
- Densità minerale ossea con DXA
- Radiografia colonna
- Radiografia/ecografia addome

Danno d'organo

- Scintigrafia tiroide/paratiroide
- Ecografia collo
- PET TC colina (se altre localizzazioni sono negative)

Localizzazione





Iperparatiroidismo primario -terapia medica (terapia per ipercalcemia o se no chirurgia)

«The indications for urgent therapy of hypercalcemia usually relate to the presence of **calcium levels above 14 mg/dL** or **clinical symptoms** of hypercalcemia (fatigue, lethargy, confusion, coma, abdominal pain - pancreatitis). Many patients become symptomatic when serum calcium concentrations exceed 12 mg/dL. Hypoalbuminemia may mask significant elevations of ionized calcium»

Treatment of Severe Hypercalcemia		
Type of Therapy	Usual Dose	Frequency
1 → Rehydration	2-4 L/day of 0.9% NaCl IV	qd × 1-5 days
2 → Furosemide	20-40 mg IV (after rehydration)	q12-24 hr
→ Pamidronate	60-90 mg IV over 2-4 hr	Once
3 → Zoledronate	4 mg IV over 15-30 min	Once
→ Denosumab	60 mg SC	Weekly
Calcitonin	4-8 IU/kg SC	q12-24 hr
Gallium nitrate	200 mg/m ² IV over 24 hr	qd × 5 days
Glucocorticoids	200-300 mg hydrocortisone IV 40-60 mg prednisone PO	qd × 3-5 days qd × 3-5 days
Dialysis		

IV, intravenous; PO, orally; q, every; qd, every day; SC, subcutaneous.

CINACALCET nella terapia cronica

Iperparatiroidismo primario – chirurgia (terapia di scelta)

Table 1. Guidelines for Surgery in Asymptomatic PHPT: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones^a

	1990	2002	2008	2013
Measurement ^b				
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score <–2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score <–2.5 at any site ^b	BMD by DXA: T-score <–2.5 at any site ^b	A. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius ^b B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/ d (>10 mmol/d)	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/ d (>10 mmol/d)	Previous fragility fracture ^c A. eGFR < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium not recommended	A. Creatinine clearance < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis ^d C. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound, or CT
Age, y	<50	<50	<50	<50

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; MRI, magnetic resonance imaging. Patients need to meet only one of these criteria to be advised to have parathyroid surgery. They do not have to meet more than one.

Ipercalcemia

Caso clinico di IPERCALCEMIA

Glucosio	71	mg/dL
Creatinina	1.01	mg/dL
Acido urico	8.3	> mg/dL
Sodio	138	mEq/L
Potassio	4.10	mEq/L
→ Calcio	11.45	> mg/dL
Bilirubina totale	0.66	mg/dL
Proteine totali	7.0	g/dL
Albumina	3.87	g/dL
AST (GOT)	18	U/L
ALT (GPT)	15	U/L
Fosfatasi alcalina	112	U/L
Gamma GT	18	U/L
LDH	110	U/L
Amilasi pancreatica	216	> U/L
Lipasi	342	U/L

calcemia corretta (mg/dL) = calcemia mg/dL + [(4-alb g/dL) x 0,8]

calcemia corretta (mg/dL) = 11,45 + [(4-3,87) x 0,8] = 11,45 + 0,104 = 11,5

IPERCALCEMIA

Il primo obiettivo è capire se
Ipercalcemia (1) **con disfunzione paratiroidi** (2) **senza disfunzione paratiroidi**

DOSAGGIO PTH



Condition	Serum Ca ²⁺	Serum P _i	Serum PTH	Serum 25(OH)D	Serum 1,25(OH) ₂ D	Associated findings
 Primary hyperparathyroidism	↑	N or ↓	High N or ↑	N	N or ↑	80% Asymptomatic Nephrolithiasis Osteoporosis Hypercalcemic sx
 Cancer with extensive bone metastases	↑	N or ↑	↓	N	↓ or N	History of primary tumor, destructive lesions on radiograph, bone scan
 Multiple myeloma and lymphoma	↑	N or ↑	↓	N	↓ or N	Abnormal serum or urine protein electrophoresis, abnormal bone radiographs
 Humoral hypercalcemia of malignancy	↑	N or ↓	↓	N	↓ or N	↑PTHrP Solid malignancy usually evident
 Sarcoidosis and other granulomatous diseases	↑	N or ↑	↓	N	↑	Hilar adenopathy interstitial lung disease, elevated angiotensin-converting enzyme
 Hyperthyroidism	↑	N	↓	N	N	Symptoms of hyperthyroidism, elevated serum thyroxine
 Vitamin D intoxication	↑	N or ↑	↓	Very ↑	N or ↑	History of excessive vitamin D intake
 Milk—alkali syndrome	↑	N or ↑	↓	N	N or ↓	History of excessive calcium and alkali ingestion, heavy use of over-the-counter calcium-containing antacids
 Total body immobilization	↑	N or ↑	↓	N	↓ or N	Multiple fractures, paralysis (children, adolescents, patients with Paget disease of bone)

Iperparatiroidismo primario
FHH
Litio

Metastasi osteolitiche

Mieloma

Sindromi paraneoplastiche

Sarcoidosi

Ipertiroidismo

Intossicazione vitamina D

Milk-alkali syndrome – elevate
quantità di carbonato di calcio

Immobilizzazione

Caso Clinico di IPERCALCEMIA (II)

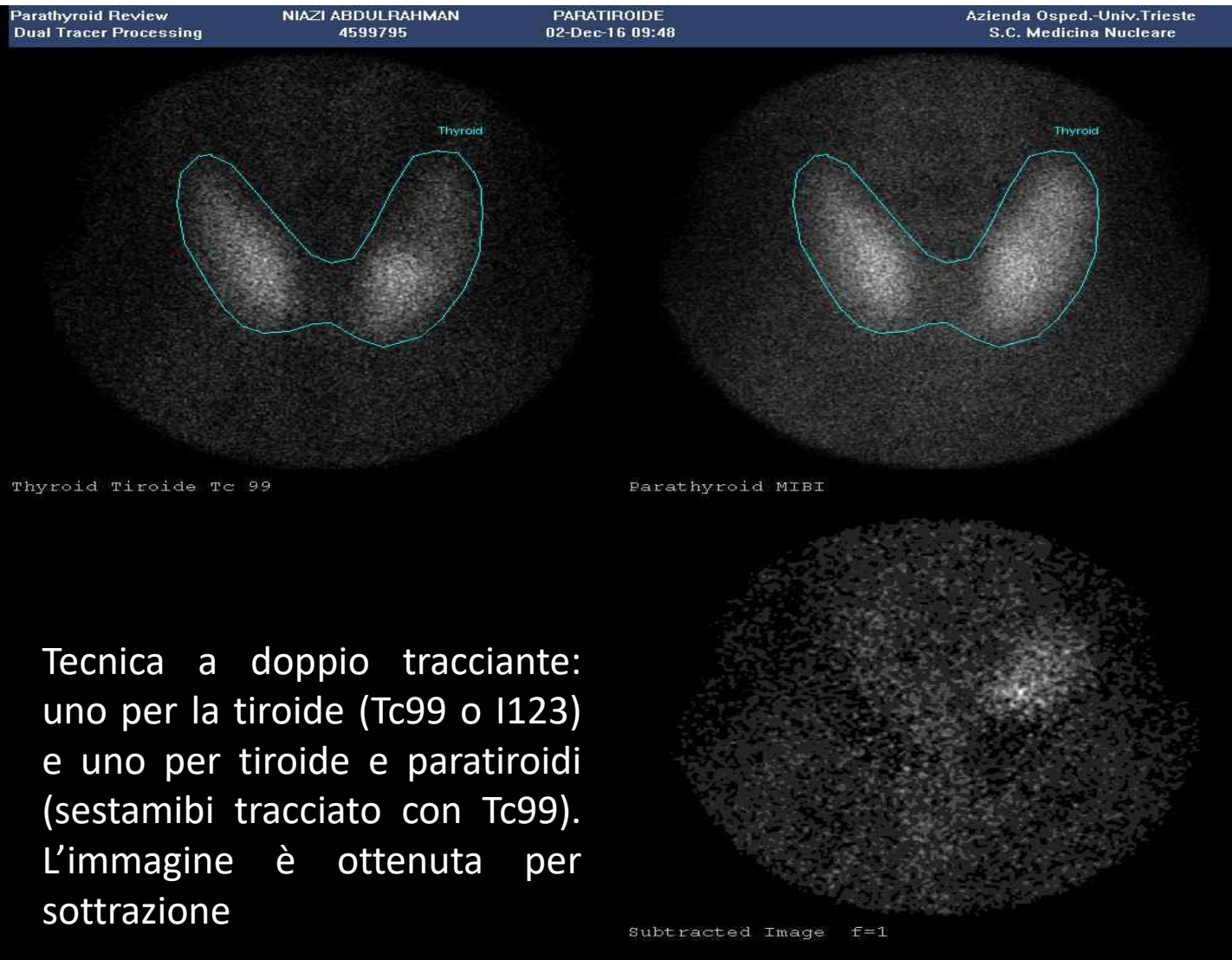
Chimica Clinica

Calcio	12.83	> mg/dL	8.50 - 10.50
Fosforo	2.46	< mg/dL	2.50 - 4.50

Immunometria

TSH	1.40	μUI/mL	0.40 - 4.00
Vitamina D (25 OH)	10.0	< ng/mL	20.0 - 100.0
PTH intatto	189.0	> pg/mL	11.0 - 73.0

Che cos'ha il paziente?



Terapia medica ipercalcemia: idratazione + diuretico + bifosfonato

Intervento paratiroidectomia inferiore sinistra in data 07/12/2016

Istologico:

Descrizione microscopica/Diagnosi
Neoplasia solida a profilo di crescita espansivo, circondata a tratti da sottile capsula fibrosa che comprime parenchima paratiroideo residuo in parte atrofico. La lesione presenta architettura prevalentemente microfollicolare ed a tratti trabecolare solida, risulta prevalentemente costituita da cellule ossifile di grossa taglia con nuclei in parte atipici di taglia aumentata e nucleoli spesso evidenti con citoplasmi ampi e granulosi e da cellule del tipo "cellule principali" con nucleo omogeneo e nucleoli poco evidenti. La lesione si caratterizza per presenza di focali aree cistico emorragiche e per presenza di bande fibrose che la attraversano in parte. Indice mitotico pari a 2 mitosi per 10 HPF (40X). Non evidenza di necrosi, né di angioinvasione o di infiltrazione perineurale.
Profilo Immunofenotipico della lesione: TTF-1: negativo; Ciclina D1: positività disomogenea a focolai; Ki 67: espressione in circa il 3 % degli elementi cellulari.
Conclusioni diagnostiche: l'insieme dei reperti orienta nel senso di Adenoma Paratiroideo Atipico.

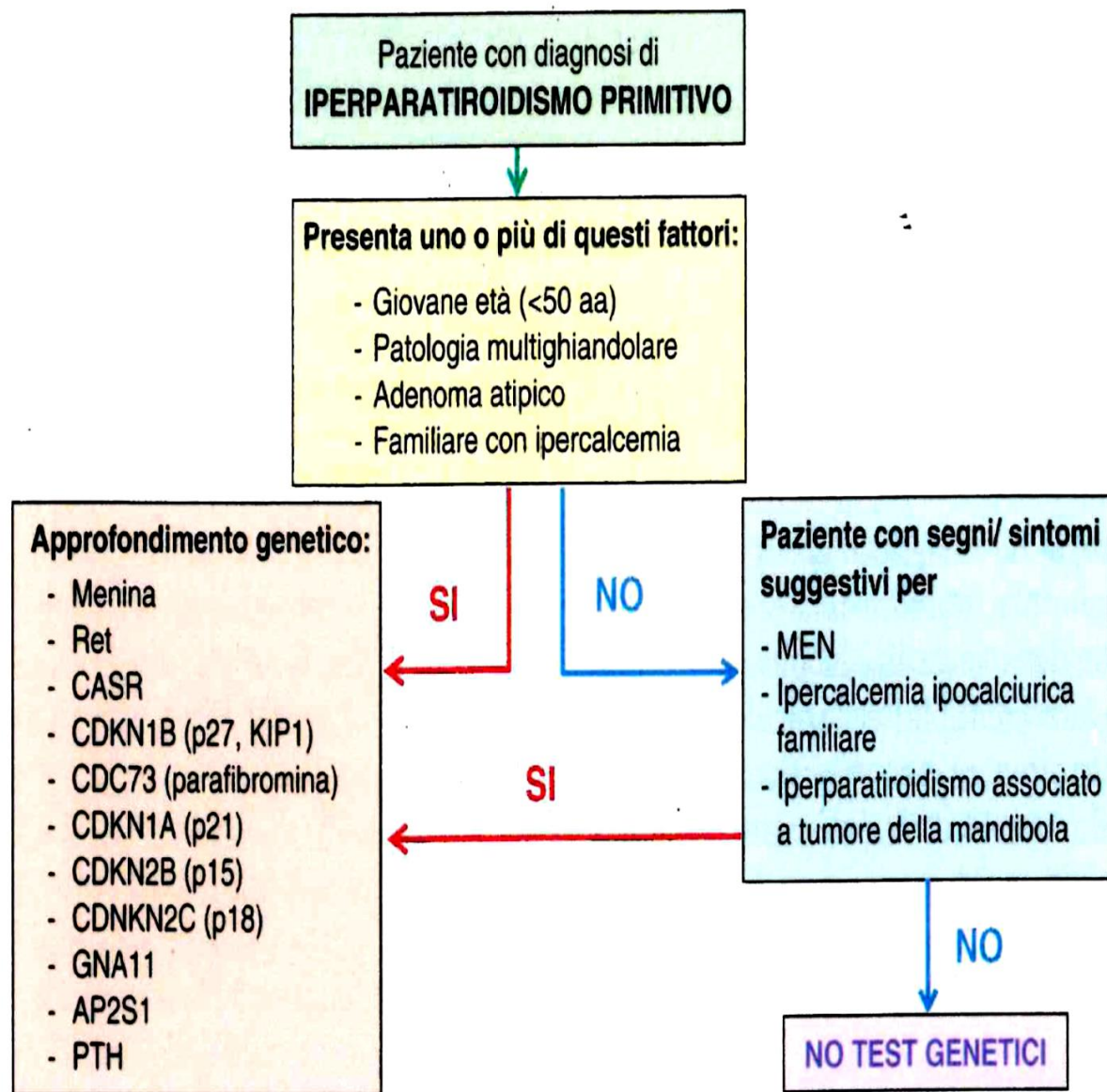
Esami alla dimissione:

Calcio	9.59	mg/dL
Fosforo	2.86	mg/dL
Bilirubina totale	0.31	mg/dL
Bilirubina diretta	<0.06	mg/dL
Bilirubina indiretta	Non calcolabile.	mg/dL
Albumina	4.73	g/dL
AST (GOT)	20	U/L
ALT (GPT)	29	U/L
Fosfatasi alcalina	185	> U/L
Gamma GT	26	U/L
Amilasi pancreatica	97	> U/L
Lipasi	162	U/L
Proteina C reattiva	0.3	mg/L
Vitamina D (25 OH)	6.6	< ng/mL
PTH intatto	24.0	pg/mL

... manca ancora qualcosa ...



... cosa ?



▲ **Figura 4.9.** Algoritmo per indirizzare alla ricerca genetica.

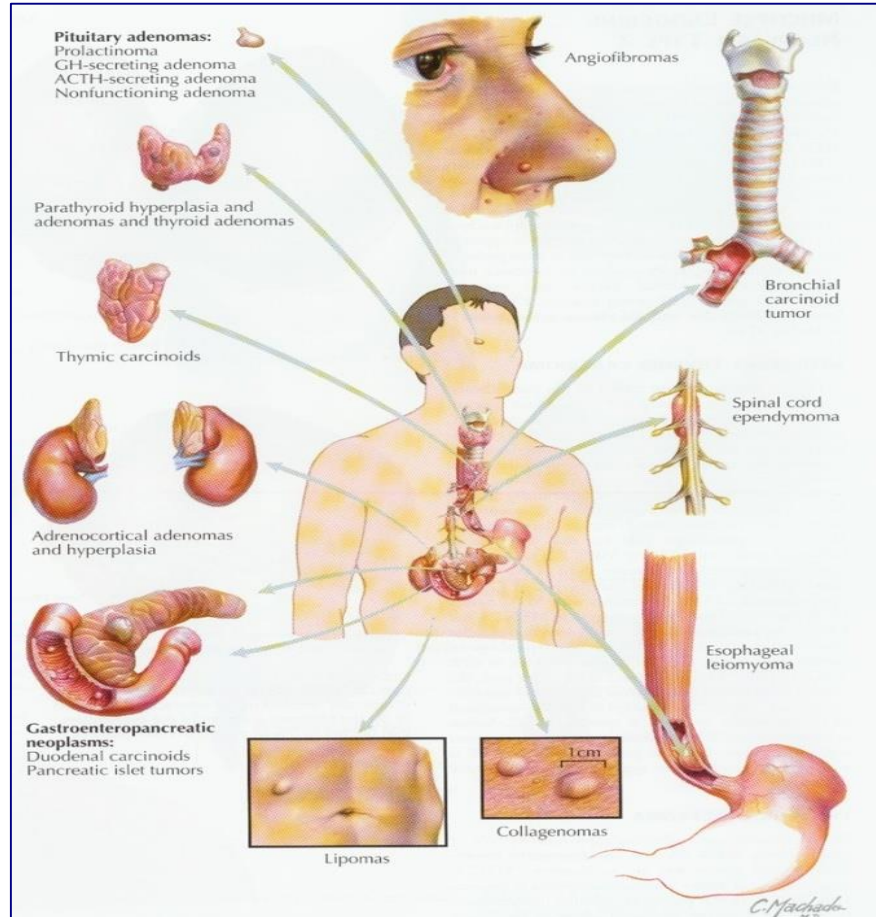
TABELLA 4.5. Sindromi associate a iperparatiroidismo primitivo e principali correlazioni genetiche

Malattia*	Geni/Proteine	Localizzazione cromosomica
MEN 1	Menina	11q13
MEN 2A	RET	10q11.2
MEN 4	CDKN1B (p27, KIP1)	12p13
HPT-JT	CDC73 (parafibromina)	1q31.2
FIHPT	Menina, parafibromina, CASR, CDKN1A (p21), CDKN2B (p15), CDKN2C (p18)	11q13, 1q31.2, 3q21.1, 6p21.2, 9p21, 1p32
NSPHPT	CASR	3q21.1
FHH1	CASR	3q21.1
FHH2	GNA11	19p13
FHH3	AP2S1	19q13.2-q13.3
nsPHPT	PTH	11p15.3-p15.1

*In tutti i casi si tratta di disordini a trasmissione autosomica dominante ad eccezione della NSHPT che può essere anche recessiva.

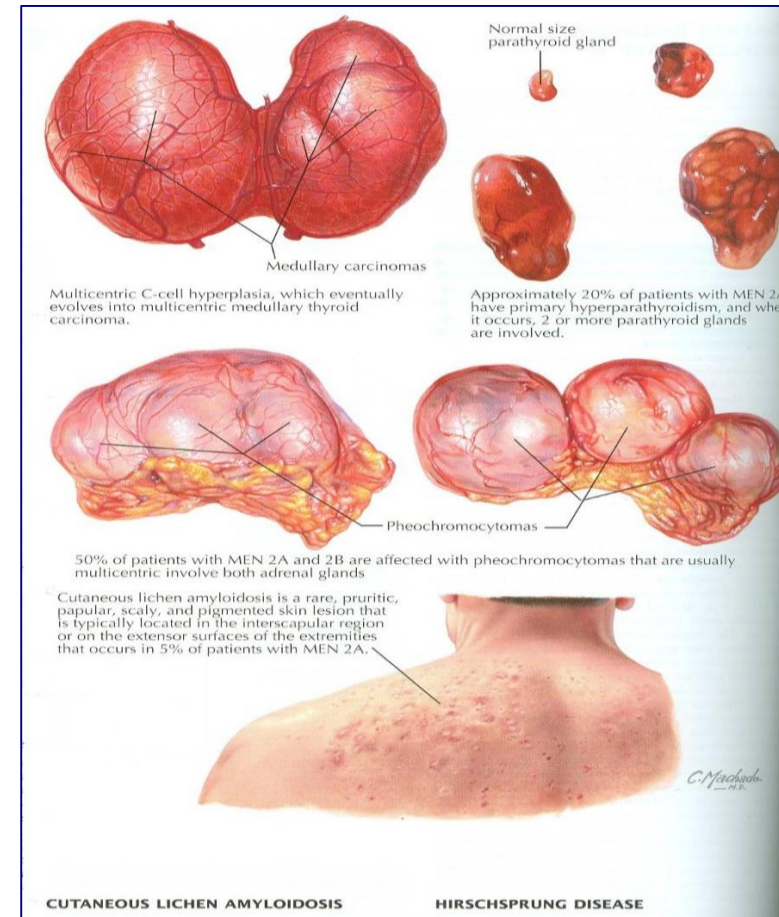
Abbreviazioni: HPT-JT: iperparatiroidismo - jaw tumor syndrome; FIHPT: iperparatiroidismo primitivo familiare isolato; NSPHPT: iperparatiroidismo primitivo neonatale; nsPHPT: non sense iperparatiroidismo primitivo.

MEN1



Neoplasie ipofisi
 Neoplasie paratiroidi
 Neoplasie pancreas/duodeno
 Carcinoidi

MEN2A



Carcinoma midollare
 PPGL
 iperPTH primitivo
 Lichen cutaneo