

PARATIROIDI

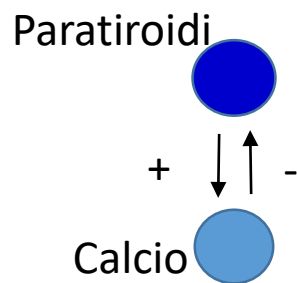
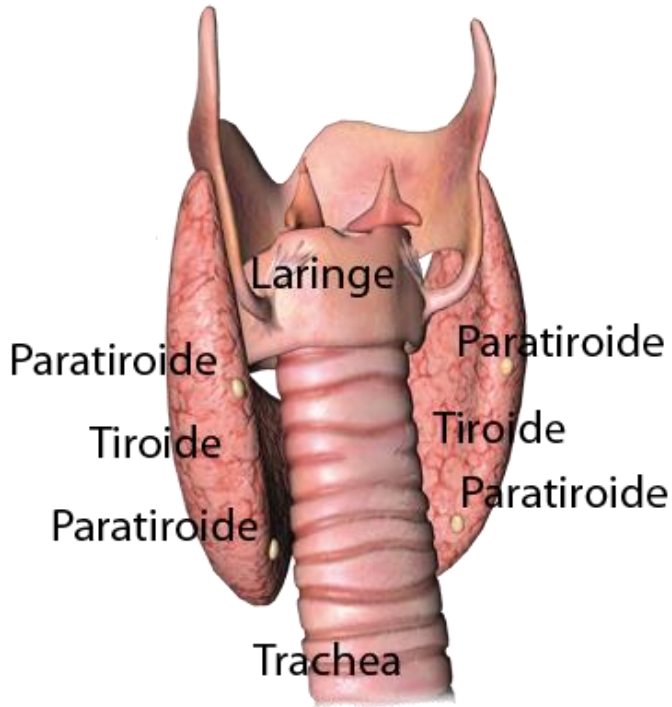
LEZIONE 9

PARATIROIDI

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

Paratiroidi, PTH e metabolismo fosfo-calcico

Paratiroidi e paratormone (PTH)



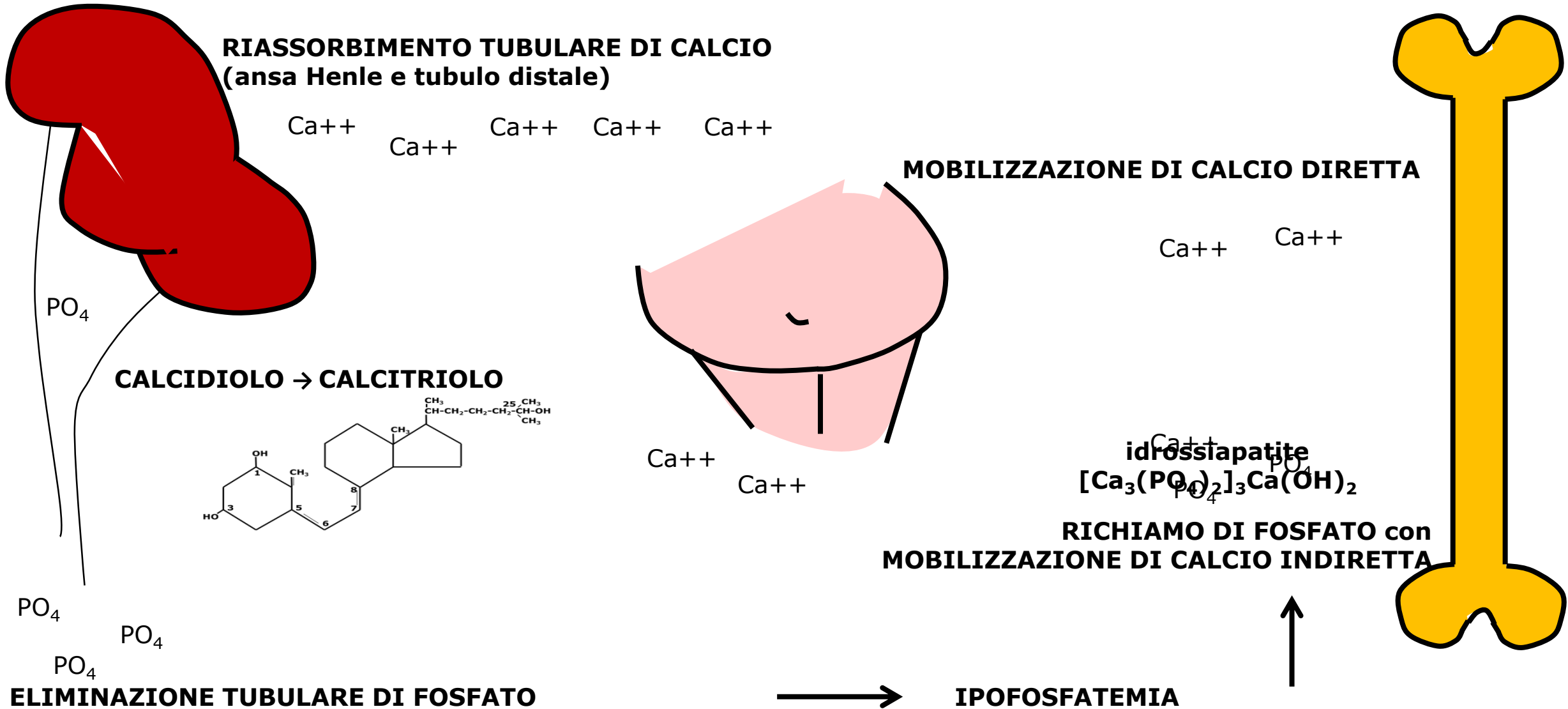
Le PARATIROIDI sono piccole ghiandole endocrine situate a ridosso della superficie posteriore della tiroide

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 lo stimola attraverso l'ipocalcemia.

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

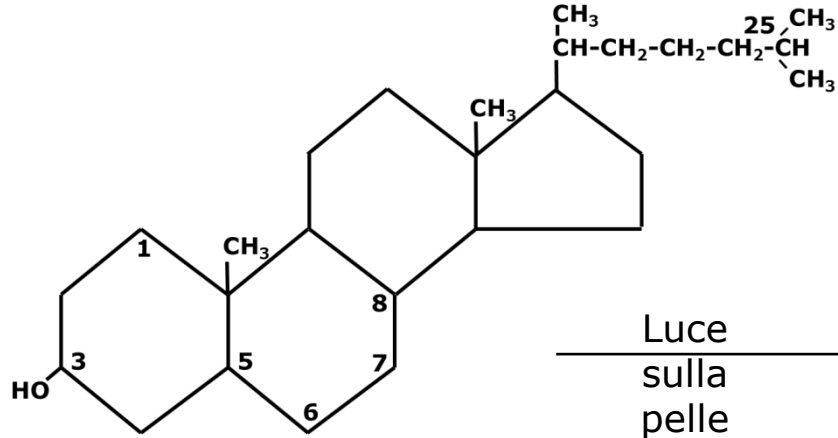
VITAMINA o ORMONE?

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

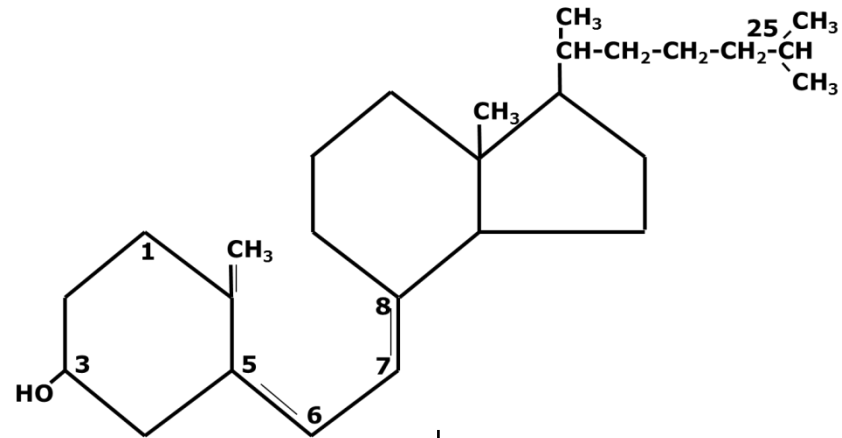
Con il termine vitamina D si intende un gruppo di pro-ormoni di natura steroidea, ovvero **VITAMINA D2** (ERGOCALCIFEROLO) di origine vegetale, o **VITAMINA D3** (COLECALCIFEROLO) di origine animale. Entrambi questi composti sono **precursori privi di efficacia** e necessitano le opportune modifiche 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-didrocolesterolo** presente nella cute a **colecalfiferolo (o vitamina D3) ad opera dei raggi ultravioletti**.

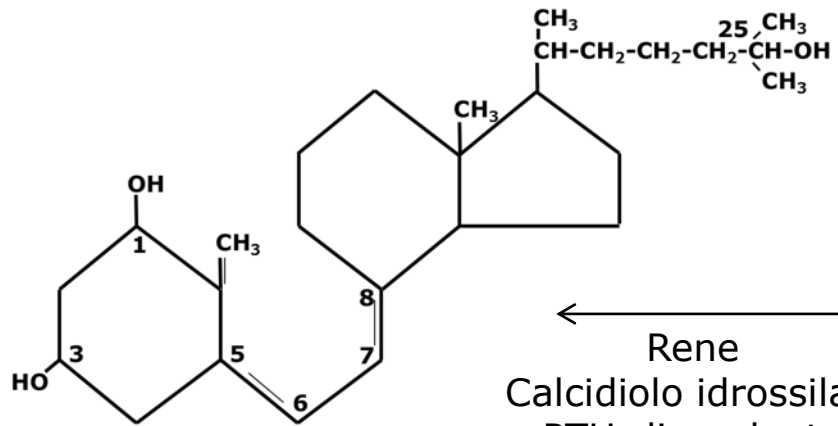
7-Deidrocolesterolo



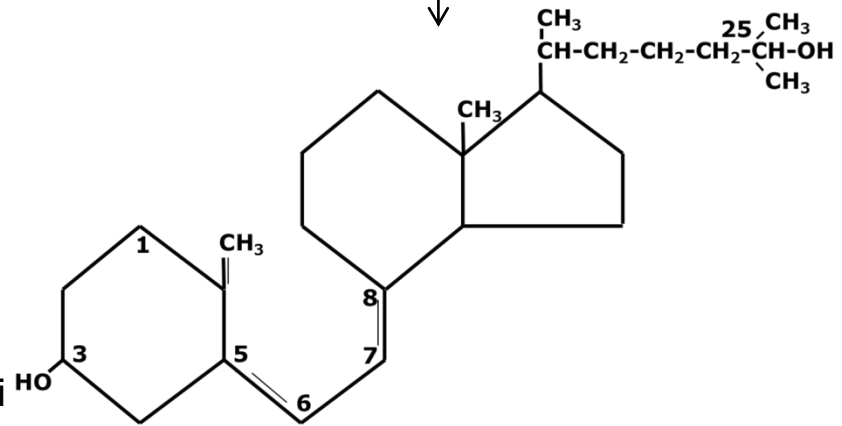
Colecalciferolo



Nell'IR o nell'ipoPTH la forma di vitamina D da somministrare è il calcitriolo (1,25(OH)₂D₃).



← Rene
Calcidiolo idrossilasi
PTH-dipendente



Calcitriolo o 1,25(OH)₂D₃

Calcidiolo o 25(OH)D₃

Formule approssimate (che riflettono la derivazione steroidea del colesterolo)

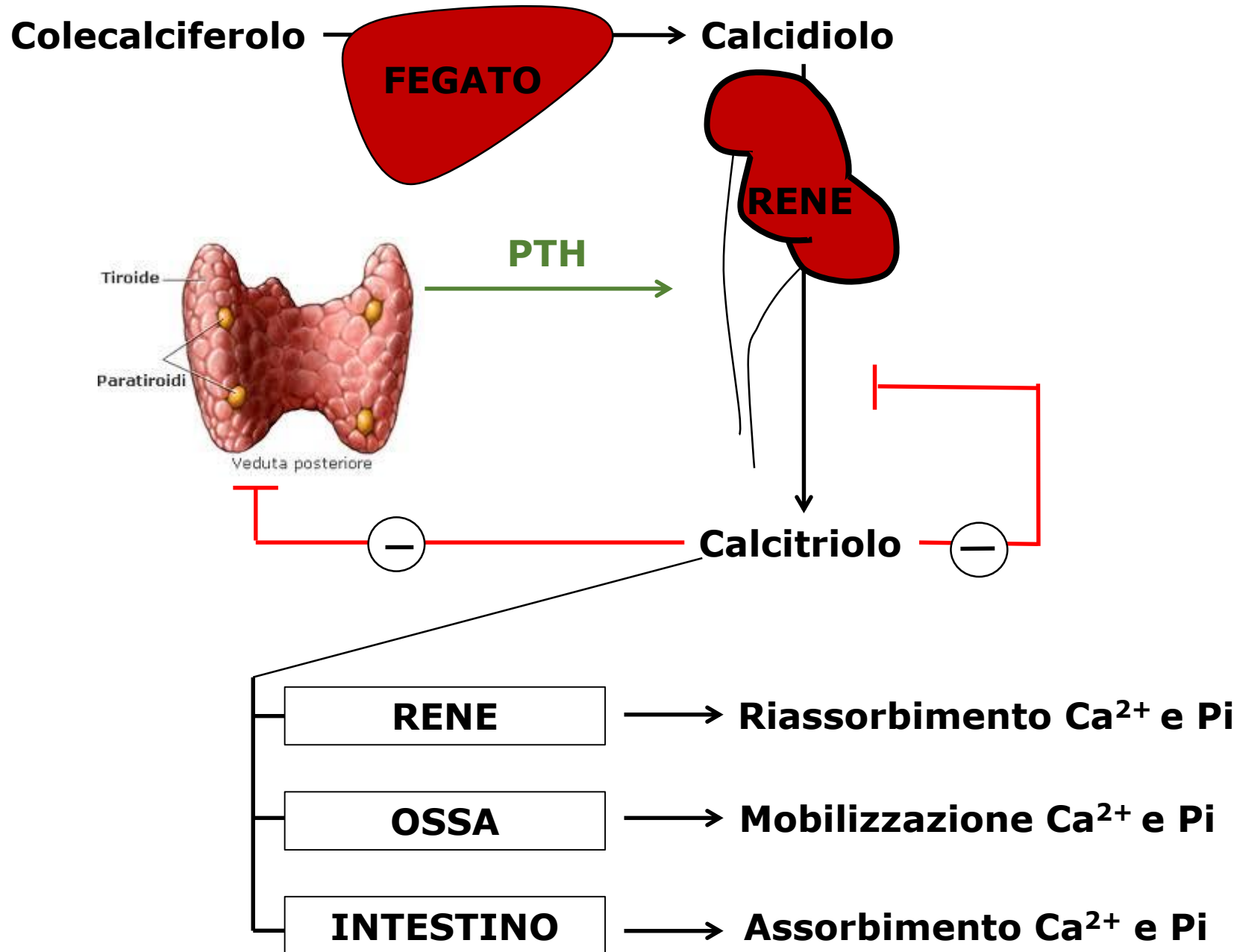


Tabella 4.1. Azioni fisiologiche di PTH e vitamina D

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	↑	↑

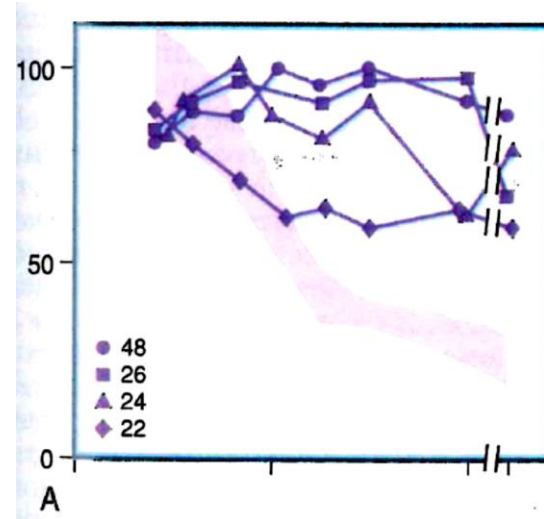
Per valutare se la quantità di vitamina D somministrata è eccessiva si può dosare la 25OHvitamina D, altrimenti, se si somministra calcitriolo si può guardare al **fosforo**.

Iperparatiroidismo primario

Iperparatiroidismo primario - generalità

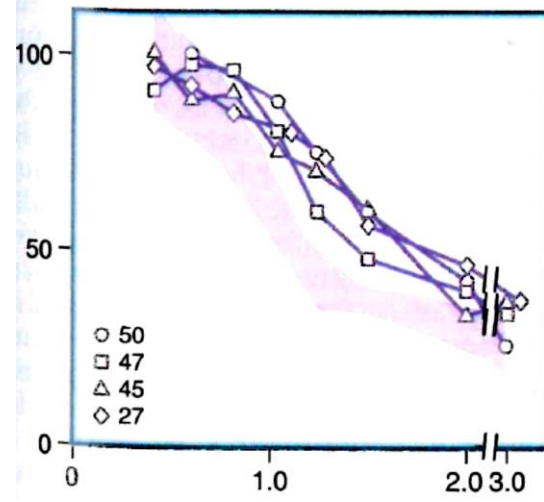
- Patologia del tessuto paratiroideo caratterizzata da eccessiva/inappropriata secrezione di PTH con ipercalcemia (**≠secondario**)
- Terza endocrinopatia per frequenza. Maggior incidenza 6° decade; F:M=2-3:1; 0.4% popolazione femminile anziana.
- Fattori di rischio: irradiazione al collo, terapia con 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

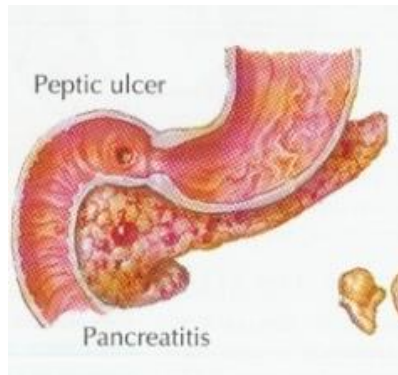
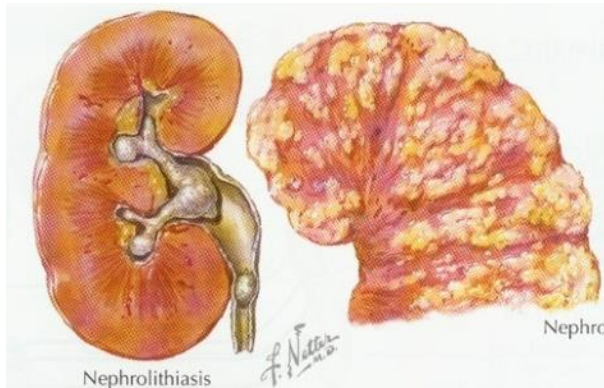
PTH



Calcio

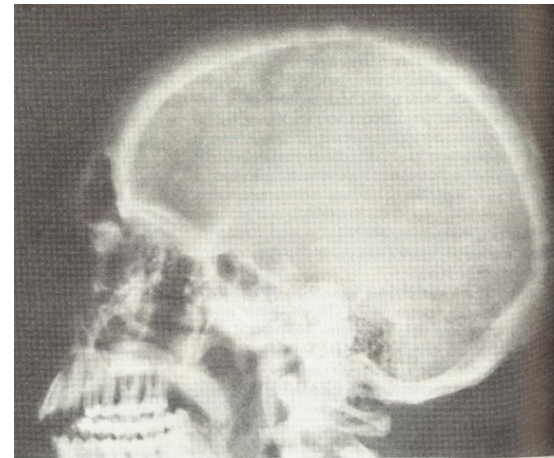
Iperparatiroidismo primario - quadro clinico forma classica, sintomatica, ipercalcemica

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

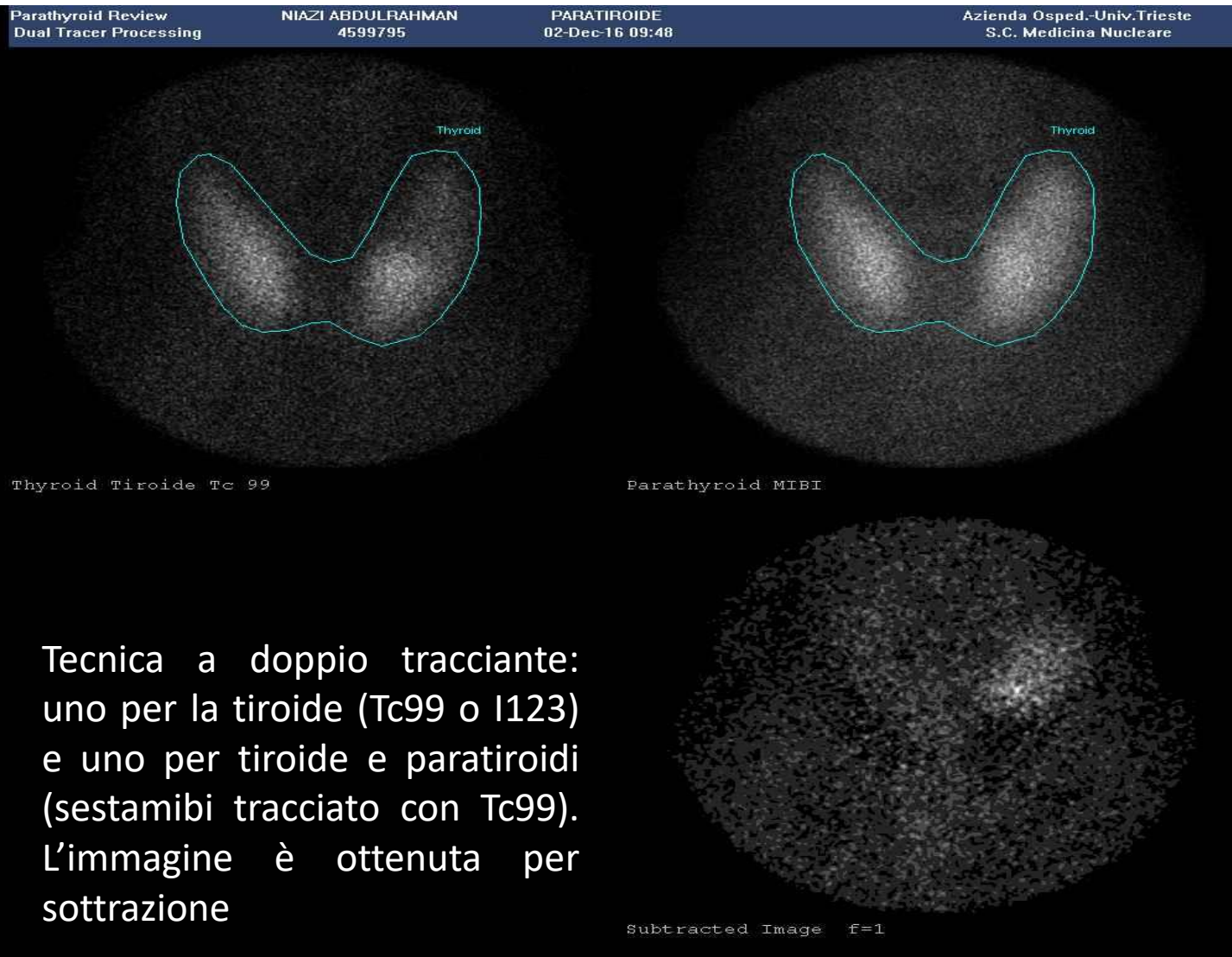
Calcio totale è sia libero che complessato alle proteine. Quando si dosa la calcemia va anche dosata l'albumina e corretta la calcemia
 $ca\text{ corretta} = calcemia\text{ mg/dL} + [(4 - alb\text{ g/dL}) \times 0,8]$

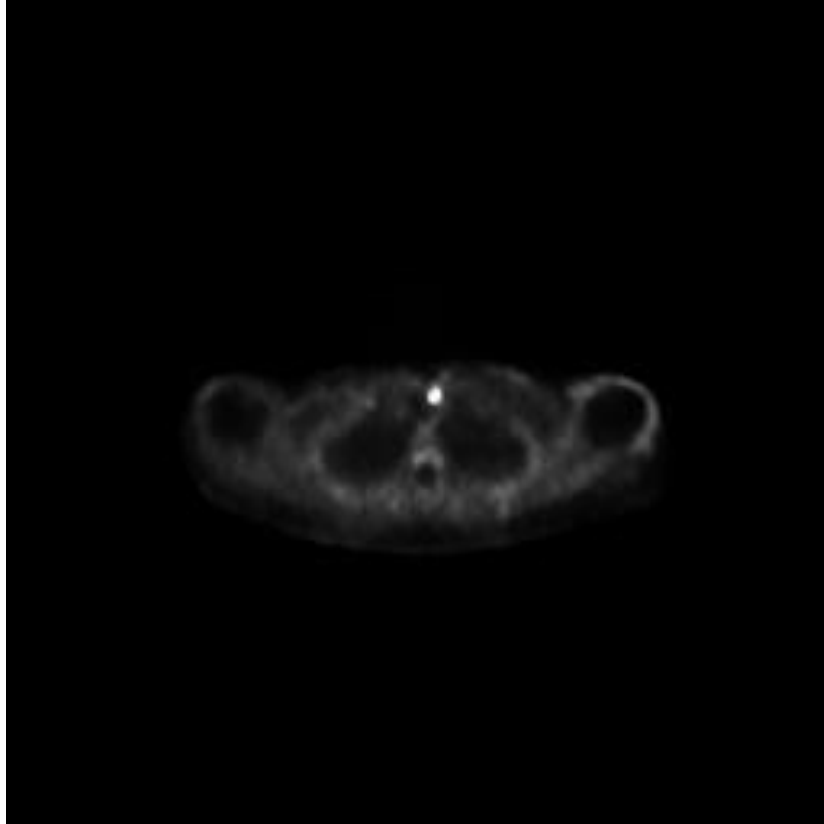
- Densità minerale ossea con DXA
- Radiografia colonna
- Radiografia/ecografia addome

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

IPERCALCEMIA – Omeostasi e fisiopatologia del calcio

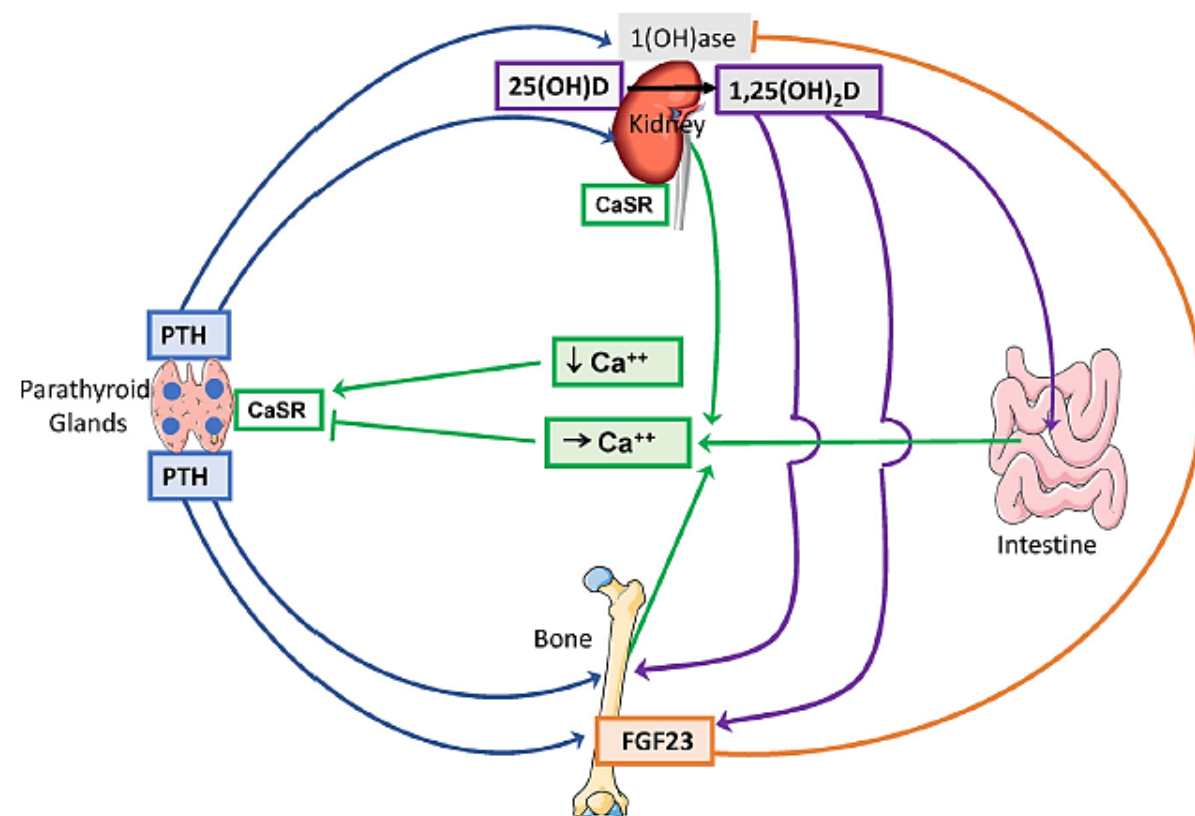
DISTRIBUZIONE

- Il **98%** del calcio si trova **immobilizzato nello scheletro**
- Il **2%** è distribuito nello **spazio intra- ed extracellulare**
- Il **50%** del calcio è **legato a proteine** (soprattutto l'albumina) o complessato in anioni (citrato e fosfato)
- Il **50%** è nella **forma ionizzata** (Ca^{2+}) biologicamente attiva

REGOLAZIONE OMEOSTASI DEL CALCIO

- Intestino, rene e scheletro regolano l'omeostasi del calcio
- Circa **200 mg di calcio al giorno** vengono **assorbiti a livello intestinale** (meccanismo passivo e attivo mediato dal calcitriolo)
- Circa 10 gr di calcio vengono filtrati a livello glomerulare e di questi il 98% viene riassorbito a livello tubulare e vengono **eliminati 100-300 mg di calcio al giorno**
- Circa **250-500 mg di calcio al giorno** vengono **liberati e depositati nell'osso**

PTH e calcitriolo regolano finemente i livelli di calcio circolanti a livello intestinale, renale e osseo



Le condizioni che determinano un **aumento dell'assorbimento intestinale**, una **riduzione dell'escrezione renale** di calcio e/o un **aumento del riassorbimento osseo** possono determinare **ipercalcemia**

IPERCALCEMIA – Eziopatogenesi

PTH mediate	Iperparatiroidismo primario (forme sporadiche o genetiche)	
	Iperparatiroidismo terziario	
	Litio	
	Ipercalcemia con ipocalciuria familiare (anche Ab anti CaSR)	
NON PTH mediate	Altre	Condrodisplasia metafisaria tipo Jansen
		Terapia con (simil)analoghi PTH
	Neoplasia	Metastasi osteolitiche
		PTHrP
		Aumento produzione calcitriolo
	Eccesso vitamina D	Intossicazione di vitamina D (>100-150 ng/mL)
		Aumentata formazione di 1,25(OH) ₂ D
	Tireotossicosi	
	Immobilizzazione	
	Insufficienza renale	
	Insufficienza surrenalica	
	Farmaci	Tiazidici
		Vitamina A
		Milk-alkali syndrome
		Teofillina

IPERCALCEMIA – Eziopatogenesi

... farmaci

- **Teriparatide; abaloparatide; denosumab** (*rebound* dopo sospensione)

[*Horiuchi K et al. Bone Rep 2021*]

- **SGLT2i**

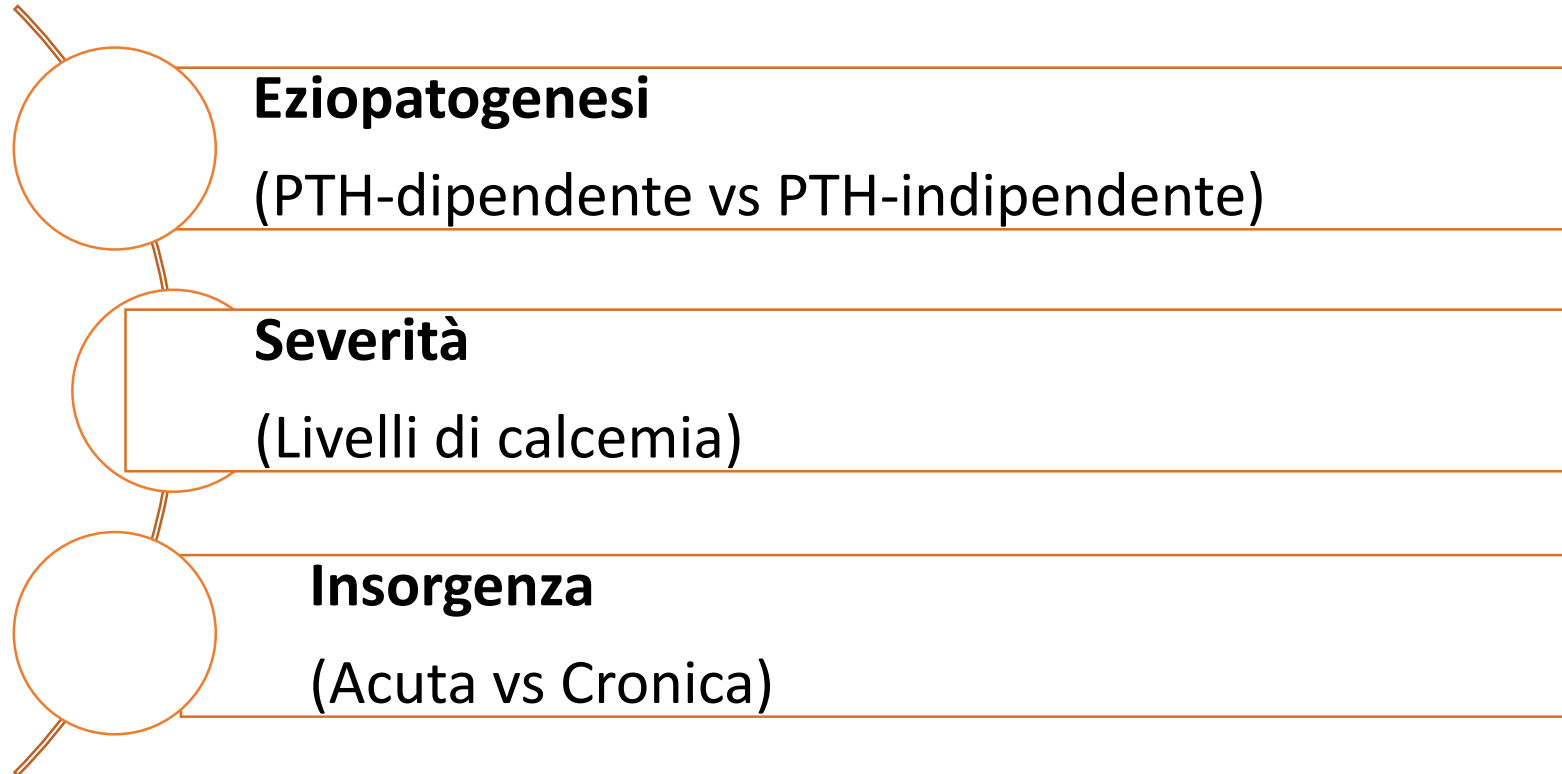
[*El Masri D AACE Clin Case Rep 2021; Zhang J et al. Kidney360 2022*]

- **Inibitori checkpoint immunitari (nivolumab, ipilimumab)**

[*Ferris RL et al. N Engl J Med 2016; Ryder M et al. Endocr Relat Cancer 2014*]

IPERCALCEMIA – Definizione e Classificazione

L'**ipercalcemia** è definita come un aumento dei livelli di calcio nel sangue rispetto alla norma



IPERCALCEMIA – Classificazione

Severità dell'ipercalcemia sulla base dei livelli di calcio

Grado	Calcemia (mg/dL)
Lieve	10.5 - 12
Moderata	12-14
Severa	> 14

Grado	Calcemia (mg/dL)	Calcio ione (mmol/l)	
Grado 1	>ULN – 11.5	>ULN -1.5	
Grado 2	11.5-12.5	1.5-1.6	Sintomatica
Grado 3	12.5-13.5	1.6-1.8	Indicato ricovero
Grado 4	> 13.5	> 1.8	Potenzialmente fatale

Calcio corretto per albumina = calcio mg/dl + [(4.l – albumina g/dl) x 0.8]
Calcio ione (mmol/l) x 8 = Calcio (mg/dl)
Calcio (mmol/L) x 4 = Calcio (mg/dl)

IPERCALCEMIA – Sintomatologia

Età
Acuto vs cronico
Condizioni basali

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

IPERCALCEMIA – Inquadramento diagnostico

Approccio al paziente con ipercalcemia

Figure 1. Approach to Diagnosis of Hypercalcemia

Patient presents with hypercalcemia

Patient history

- Symptom presentation
eg, asymptomatic, fatigue, constipation, nausea, vomiting, dehydration, confusion
- Severity
 - Mild, total calcium <12 mg/dL or ionized calcium 5.6-8.0 mg/dL
 - Moderate, total calcium 12-13.9 mg/dL or ionized calcium 8-10 mg/dL
 - Severe, total calcium ≥14 mg/dL or ionized calcium >10 mg/dL
- History of malignancy
- Medications and supplements used
eg, thiazide diuretics, calcium, vitamin D, vitamin A
- Family history
hypercalcemia or primary hyperparathyroidism

Physical examination

- Typically normal findings with mild or moderate hypercalcemia
- Presence of dehydration, somnolence, coma, lethargy, and/or change in cognition may occur with severe hypercalcemia
- Some findings may suggest a specific cause
eg, lymphadenopathy may be a sign of malignancy, breast mass may indicate breast cancer, spinal tenderness and kyphosis may indicate fracture due to myeloma or metastatic disease

Review of prior laboratory data to determine duration of hypercalcemia

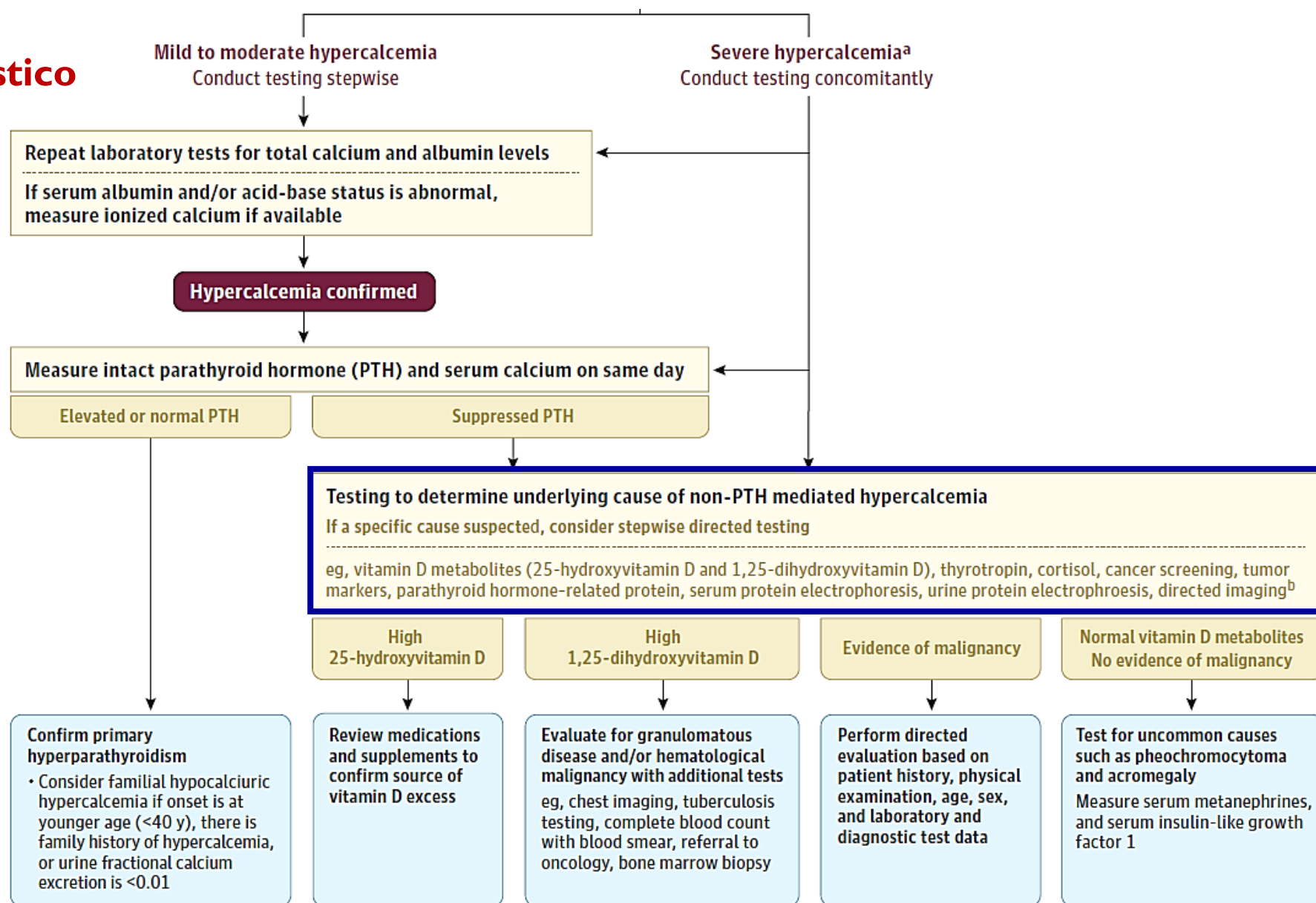
- Chronic (months to years) or acute (days to weeks)

IPERCALCEMIA

Inquadramento diagnostico

CALCIO
ALBUMINA
ACIDO-BASE
Ca ++

PTH



4 casi di ipercalcemia – esercizio di diagnosi differenziale

F 70 anni
Asintomatica

Glicemia 103
Creatinina 1.21
Sodio 144
Potassio 3.34
Calcio 15.46 mg/dL
Hb 12.5
Ht 37

?

M 70 anni
Astenia dispnea lombalgia

Glicemia 86
Creatinina 6.03
Sodio 137
Potassio 5.83
Calcio 12.55 mg/dL
Hb 7.9
Ht 24.7

?

M 58 anni
Nausea vomito diarrea

Glicemia 141
Creatinina 2.60
Sodio 142
Potassio 3.37
Calcio 11.34 mg/dL
Hb 19.2
Ht 55.2

?

Stefano
M 70 anni
Occlusione intestinale

Glicemia 134
Creatinina 0.98
Sodio 140
Potassio 4
Calcio 11.28 mg/dL
Hb 11
Ht 41

?

F 70 anni

Asintomatica

Glicemia 103

Creatinina 1.21

Sodio 144

Potassio 3.34

Calcio 15.8 mg/dL

Hb 12.5

Ht 37

Alb 4.03 Ca corr 15.8

Ca ++ nd

pH 7.4

PTH 1069 pg/mL

**= IPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO**

**in adenoma paratiroideo
verosimilmente sporadico**

M 70 anni

Astenia dispnea lombalgia

Glicemia 86

Creatinina 6.03

Sodio 137

Potassio 5.83

Calcio 12.55 mg/dL

Hb 7.9

Ht 24.7

M 58 anni

Nausea vomito diarrea

Glicemia 141

Creatinina 2.60

Sodio 142

Potassio 3.37

Calcio 11.34 mg/dL

Hb 19.2

Ht 55.2

M 70 anni

Occlusione intestinale

Glicemia 134

Creatinina 0.98

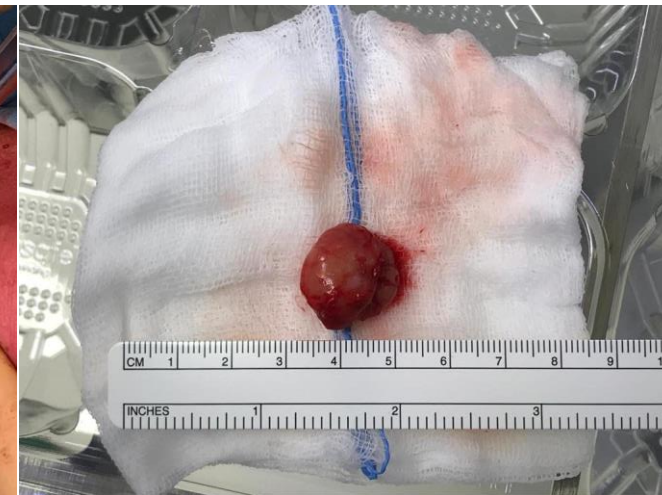
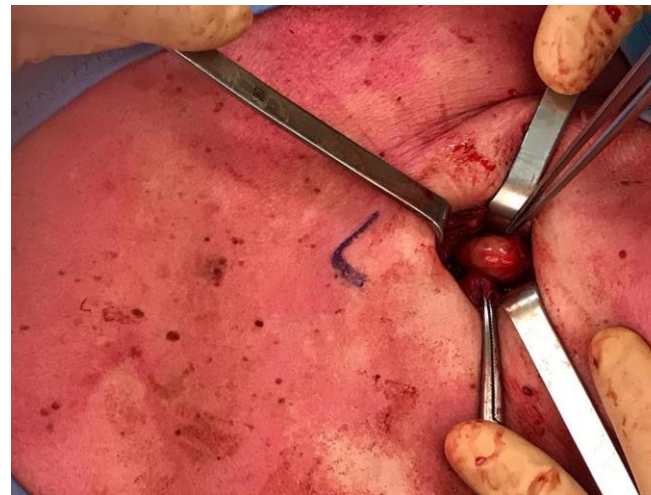
Sodio 140

Potassio 4

Calcio 11.28 mg/dL

Hb 11

Ht 41



F 70 anni
Asintomatica

Glicemia 103
Creatinina 1.21
Sodio 144
Potassio 3.34
Calcio 15.8 mg/dL
Hb 12.5
Ht 37

Alb 4.03 Ca corr 15.8
Ca ++ nd
pH 7.4
PTH 1069 pg/mL

M 70 anni
Astenia dispnea **lombalgia**

Glicemia 86
Creatinina 6.03
Sodio 137
Potassio 5.83
Calcio 12.55
Hb 7.9
Ht 24.7

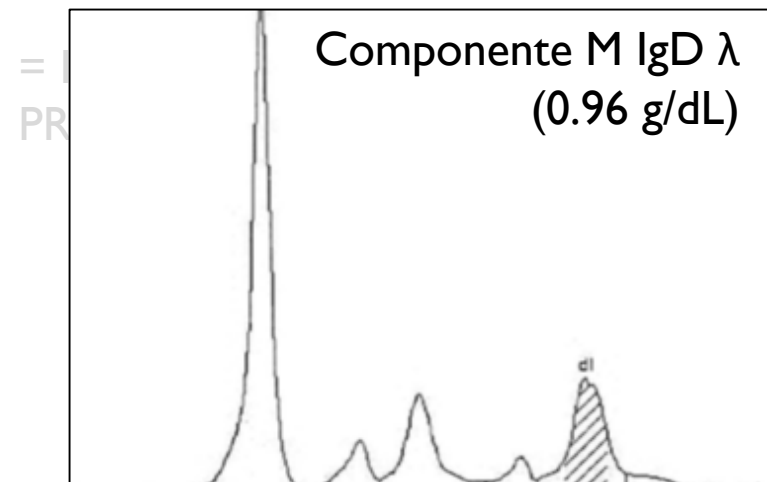
Alb 3.26 Ca corr 13
Ca ++ nd
pH 7.4
PTH 5.7 pg/mL

M 58 anni
Nausea vomito diarrea

Glicemia 141
Creatinina 2.60
Sodio 142
Potassio 3.37
Calcio 11.34 mg/dL
Hb 19.2
Ht 55.2

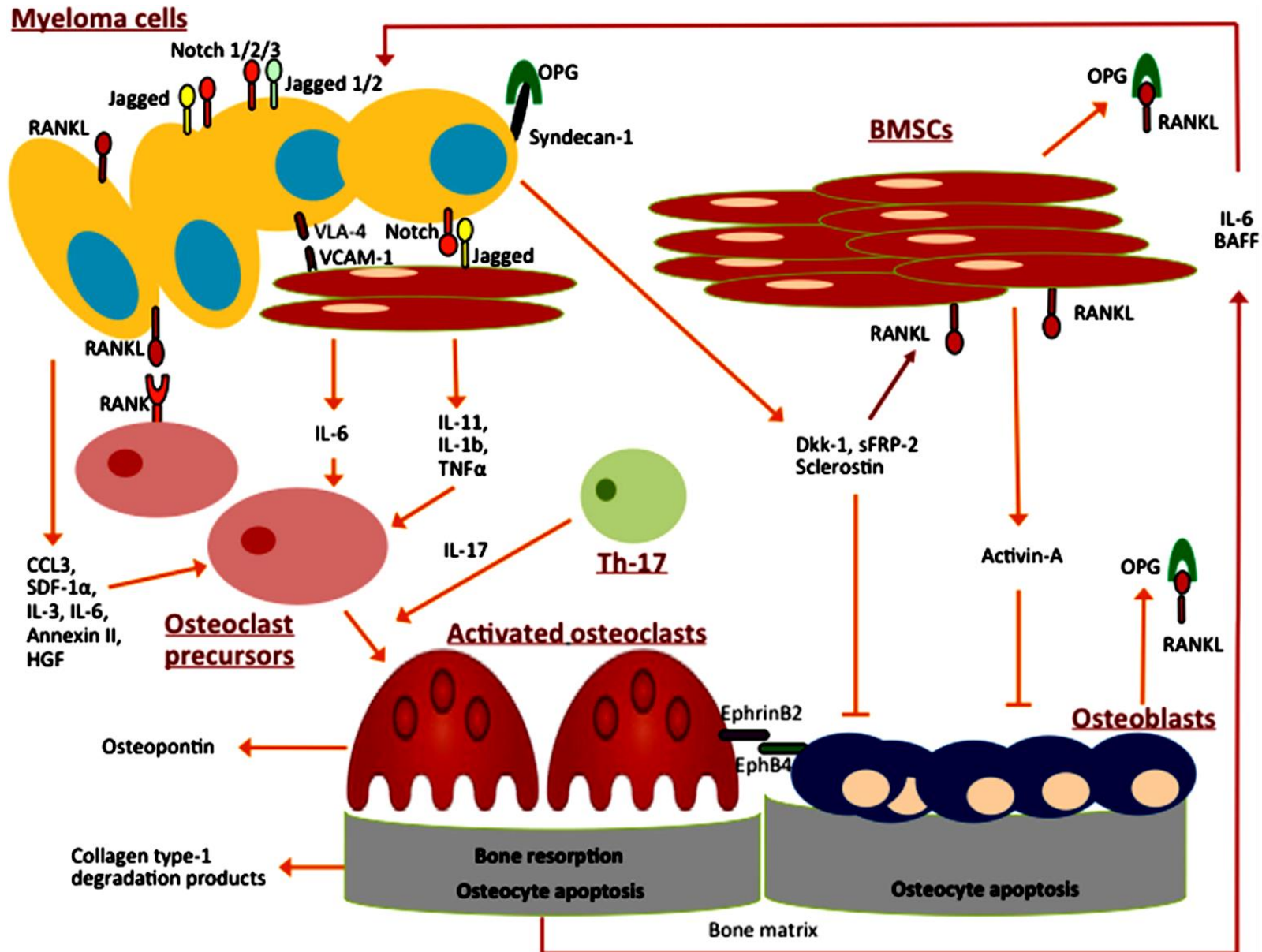
M 70 anni
Occlusione intestinale

Glicemia 134
Creatinina 0.98
Sodio 140
Potassio 4
Calcio 11.28 mg/dL
Hb 11
Ht 41



Catene leggere libere k 17.6 mg/L (v.n. 3.3-17.4)
Catene leggere libere λ 3200 mg/L (v.n. 5.7-26.3);
rapporto k/ λ <0.01 (0.26-1.65)
U-Bence-Jones catene leggere libere K e λ aumentate

= MIELOMA MULTIPLO



F 70 anni
Asintomatica

Glicemia 103
Creatinina 1.21
Sodio 144
Potassio 3.34
Calcio 15.8 mg/dL
Hb 12.5
Ht 37

Alb 4.03 Ca corr 15.8
Ca ++ nd
pH 7.4
PTH 1069 pg/mL

= IPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO

M 70 anni
Astenia dispnea lombalgia

Glicemia 86
Creatinina 6.03
Sodio 137
Potassio 5.83
Calcio 12.55
Hb 7.9
Ht 24.7

Alb 3.26 Ca corr 13
Ca ++ nd
pH 7.4
PTH 5.7 pg/mL

Componente M IgD λ
rapporto k/ λ <0.01
U-Bence-Jones urine

= MIELOMA MULTIPLO

M 58 anni
Nausea vomito diarrea

Glicemia 141
Creatinina 2.60
Sodio 142
Potassio 3.37
Calcio 11.34
Hb 19.2
Ht 55.2

Albumina non disponibile
Ca corr non disponibile
pH non disponibile
PTH non disponibile

Entra in P.S. 18/05 Data decesso 19/05

Autopsia
Nefrectomia parziale destra
Surrenectomia bilaterale
NTA renale; ipoperfusione miocardio
Enterite linfocitaria
= CRISI ADDISONIANA

M 70 anni
Occlusione intestinale

Glicemia 134
Creatinina 0.98
Sodio 140
Potassio 4
Calcio 11.28 mg/dL
Hb 11
Ht 41

IPERCALCEMIA – Inquadramento diagnostico

Renal involvement in adrenal insufficiency (Addison disease): can we always recognize it?

↓Aldosterone ↓Cortisolo	↓Aldosterone ↓Cortisolo	↓Aldosterone ↓Cortisolo
↑Natriuresi Ipovolemia ↑ADH ↑H ₂ O	Ritenzione K ⁺ H ⁺ Ipovolemia e IRA	↓eliminazione ↑assorbimento Ipovolemia IRA
= ipoNa ⁺ 70-90%	= iperK ⁺ 40-60%	= iperCa ⁺⁺ 6%

**IRA 6% ricoveri 4% cause mortalità
nei pazienti con Addison**

**DETERIORAMENTO dello STATO di SALUTE con
ANAMNESI DI PAI o SAI**

o 2 dei seguenti):

IPOENSIONE

NAUSEA o VOMITO

ASTENIA PROFONDA

FEBBRE

SONNOLENZA/STATO SOPOROSO

IPONATRIEMIA

IPERKALIEMIA

IPOGLICEMIA



CRISI SURRENALICA



IDROCORTISONE 100 mg

F 70 anni
Asintomatica

Glicemia 103
Creatinina 1.21
Sodio 144
Potassio 3.34
Calcio 15.8 mg/dL
Hb 12.5
Ht 37

Alb 4.03 Ca corr 15.8
Ca ++ nd
pH 7.4
PTH 1069 pg/mL

= IPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO

M 70 anni
Astenia dispnea lombalgia

Glicemia 86
Creatinina 6.03
Sodio 137
Potassio 5.83
Calcio 12.55
Hb 7.9
Ht 24.7

Alb 3.26 Ca corr 13
Ca ++ nd
pH 7.4
PTH 5.7 pg/mL

Componente M IgD λ
rapporto k/ λ <0.01
U-Bence-Jones urine

= MIELOMA MULTIPLO

M 58 anni
Nausea vomito diarrea

Glicemia 141
Creatinina 2.60
Sodio 142
Potassio 3.37
Calcio 11.34
Hb 19.2
Ht 55.2

Albumina non disponibile
Ca corr non disponibile
pH non disponibile
PTH non disponibile

Entra in P.S. 18/05

Autopsia
Nefrectomia parziale destra
Surrenectomia bilaterale
NTA renale;
Enterite linfocitaria
= CRISI ADDISONIANA

M 70 anni
Occlusione intestinale

Glicemia 134
Creatinina 0.98
Sodio 140
Potassio 4
Calcio tot 11.28 mg/dL
Hb 11
Ht 41

Esami post-op
Glicemia 134
Creatinina 1.45
Sodio 146
Potassio 3.6

Calcio++ 2.1 mmol/L
Hb 8.3
Ht 4.5

PTH o NON-PTH?

GESTIONE?