

# PARATIROIDI

## Cenni di anatomia e di fisiologia

Le paratiroidi sono ghiandole endocrine, solitamente sono 4, adagiate alla parete posteriore della tiroide,

due al polo superiore dei due lobi tiroidei destro e sinistro e le altre due inferiormente.

Le paratiroidi possono essere sovranumerarie, ma anche localizzate in sedi ectopiche: a livello intratiroideo, mediastinico o retroesofageo; quindi bisogna tenere in considerazione le varianti anatomiche.

Sono le ghiandole che sintetizzano e secernono il **paratormone**, ormone peptidico di 84 aminoacidi, addetto al controllo della calcemia circolante.

Il calcio su cui agisce il PTH, e dal quale è regolata la secrezione del PTH, è il **calcio solubile extracellulare**.

Frazioni del calcio extra-cellulare solubile

Non diffusibile: 3.5 mg/dL	Legato ad albumina: 2.8 mg/dL Legato a globuline: 0.7 mg/dL	
Diffusibile: 6.5 mg/dL	Ionizzato: 5.3 mg/dL	
	Complessato: 1.2 mg/dL	Bicarbonato: 0.6 mg/dL Citrato: 0.3 mg/dL Fosfato: 0.2 mg/dL

Questo deve rimanere nel range di normalità **(8,5-10,6 mg/dL)** perché è coinvolto nella regolazione di tante

funzioni biologiche dell'organismo, tra cui il funzionamento degli enzimi, i processi di coagulazione del sangue, la funzionalità di cellule muscolari e neuroni e il signaling intracellulare.

Una parte di questo calcio è legato alle proteine e la quota maggiore è legata all'**albumina**. Infatti, quando si calcola la vera calcemia, bisogna correggere con l'albumina, perché un eccesso o un

difetto dell'albumina si possono riflettere sulla quantità di calcio che si misura.

Quindi, quando si chiede il profilo calcemico, vanno richieste la calcemia e l'albuminemia e poi si deve fare la correzione.

Calcemia totale misurata mg/dl	Albuminemia misurata g/L	Calcemia "corretta" mg/dl
8,5	3,1	9,3
10,3	5,1	9,5

La formula per valutare la vera calcemia solubile extracellulare è:

$$\text{calcio corretto} = \text{calcio misurato (mg/dL)} + [0,8 \times (4 - \text{albumina g/dL})]$$

Un'ipoalbuminemia può far sottostimare la calcemia e un'iperalbuminemia può farla sovrastimare.

La quota di calcio attivo, diffusibile e libero è quello non legato all'albumina, cioè il **calcio ionizzato**, che normalmente è **1,1-1,3 mmol/L**. Il dosaggio del calcio ione è importante quando si sospetta un'ipercalcemia o un'ipocalcemia che non si può valutare bene col dosaggio di una calcemia totale, anche corretta con l'albuminemia. Il dosaggio ha alcune accortezze laboratoristiche, perché il calcio ione va dosato in tempi rapidissimi, dato che è instabile: il prelievo viene mandato rapidamente al laboratorio analisi e deve essere analizzato nel giro di poche ore. Oggi è un valore laboratoristico a cui abbiamo accesso, quindi, se necessario, va richiesto.

#### Azioni del paratormone

Il PTH ha un'azione **ipercalcemizzante** e cerca di mantenere i livelli di calcio solubile extracellulare nel range di normalità. La stessa produzione del paratormone è controllata dal calcio solubile extracellulare.

Agisce a 3 livelli:

##### **1. Intestino**

A livello intestinale il PTH non ha un'attività diretta, ma mediata dalla vitamina D.

La vitamina D è sintetizzata come pro-ormone (**colecalfiferolo**) a livello cutaneo con l'esposizione solare e per arrivare alla forma attiva (**calcitriolo**) viene idrossilata in due posizioni: in posizione 25 a livello epatico e in posizione 1 a livello renale. L'idrossilazione in posizione 1 è sotto il controllo del PTH, che è quindi l'ormone necessario per **l'attivazione finale della vitamina D**.

Quindi, bassi livelli di PTH causano una ridotta sintesi del calcitriolo, mentre alti livelli del PTH possono causare un aumento del calcitriolo. Tutto ciò si riflette sull'assorbimento intestinale del calcio, perché la gran parte del calcio introdotto con l'alimentazione è assorbito grazie all'attività intestinale del calcitriolo.

##### **2. Rene**

Il PTH ha un'azione importante a livello renale perché **attiva il riassorbimento tubulare del calcio filtrato**.

La calciuria è considerata normale **tra 160 e 250 mg al giorno**. C'è di differenza tra uomo e donna: nella donna viene considerata ipercalciuria se superiore a 250 mg/die, mentre nell'uomo se superiore a 300 mg/die. Secondo un altro parametro di normalità, si ha ipercalciuria se la calciuria è superiore a **4 mg/kg/die**.

##### **3. Osso**

Il PTH stimola il riassorbimento osseo e l'attività osteoclastica.

*Integrazione: il paratormone lega il proprio recettore posto sulla membrana degli osteoblasti; questo stimola la produzione di RANKL, ligando del recettore RANK posto sulla membrana degli osteoclasti. Il legame RANK/RANKL determina l'attivazione di questi ultimi. Conoscere questo meccanismo è importante perché target di alcuni meccanismi di protezione dall'eccessiva demineralizzazione: fisiologicamente, l'osteoprotegerina funge da falso recettore del RANKL, competendo col RANK e riducendo quindi l'attivazione degli osteoclasti; sfrutta lo stesso meccanismo il farmaco denosumab, anticorpo monoclonale usato nell'osteoporosi post-menopausale.*

Un difetto di PTH, come nell'ipoparatiroidismo, causa una ridotta stimolazione a questi 3 livelli e quindi una tendenza all'ipocalcemia. Un aumento di PTH, come nell'iperparatiroidismo primitivo, causa una stimolazione eccessiva a questi 3 livelli e una tendenza all'ipercalcemia.

I principali regolatori del PTH sono la **calcemia**, la **fosforemia** e il **calcitriolo**.

- La sintesi di PTH aumenta in caso di ipocalcemia e iperfosforemia
- La sintesi di PTH diminuisce in caso di ipercalcemia e ipofosforemia
- L'aumento di calcitriolo riduce il PTH

Per diagnosticare e studiare bene il sistema bisogna dosare tutto:

I parametri indicati con la \* sono quelli che vanno esplicitamente richiesti, perché hanno alcuni problemi:

- Il dosaggio dell'1-25-OH vitamina D è molto costoso.
- Il calcio ione richiede che il dosaggio avvenga entro un'ora dal prelievo (quindi non si può fare di default per tutti i pazienti).

La creatininuria permette di capire se il paziente ha raccolto bene o male le sue urine nelle 24 ore. Infatti è possibile fare una correzione in base alla creatininuria.

PTH

Calcio siero (calcio totale; calcio ione)\*

Albumina

Fosforo siero

Vitamina D (25OH, 1-25OH)\*

Calciuria (ur 24 ore)

Creatininuria (ur 24 ore)

Fosfaturia (ur 24 ore)

Iperparatiroidismo

L'iperparatiroidismo è la presenza in circolo del rialzo del PTH.

Esistono 3 condizioni:

- **Iperparatiroidismo primario:** secrezione autonoma di PTH da parte delle paratiroidi. La malattia è primitivamente paratiroidea, quindi le cellule che producono PTH hanno un'autonomia funzionale.
- **Iperparatiroidismo secondario:** rialzo del PTH compensatorio a un difetto (ipocalcemia, ipovitaminosi...). Non c'è un'autonomia funzionale paratiroidea.
- **Iperparatiroidismo terziario:** nasce come iperparatiroidismo secondario severo, cronico e mal correggibile, poi, per una stimolazione cronica e intensa, si autonomizza e diventa un iperparatiroidismo primitivo.
  - È tipico delle insufficienze renali
  - Se molto severo, può richiedere una **paratiroidectomia subtotale**, dove si tolgono 3/4 delle paratiroidi, perché il PTH elevatissimo potrebbe provocare delle complicanze, soprattutto lisi ossee, litiasi, nefrocalcinosi...
  - Spesso è gestito farmacologicamente dai nefrologi. Gli endocrinologi si occupano delle forme complicate, con danni da eccesso di PTH protratto e non controllabile, che necessitano la terapia chirurgica o il farmaco Cinacalcet.

# IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

L'iperparatiroidismo primitivo è la terza patologia endocrina come prevalenza ed è perciò molto frequente.

Ha una **varietà clinica molto ampia**: nella maggior parte dei casi è asintomatico, solo il 20% dei pazienti manifesta dei sintomi.

Si caratterizza per una secrezione autonoma del PTH, svincolata dal controllo di calcemia, fosforemia e calcitriolo.

## Eziologia

- **Adenoma** delle paratiroidi (80%): solitamente è interessata una sola paratiroide, che si svincola dal controllo del feedback e inizia a iperprodurre il PTH. È difficile da identificare ecograficamente perché è una lesione che difficilmente raggiunge il cm.
- **Iperplasia ghiandolare** (15%): di solito colpisce più di una paratiroide. Può essere isolata, sporadica, oppure familiare, oppure associata alle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 o di tipo 2A.
- **Carcinoma** paratiroideo (2%): spesso è caratterizzato da una biochimica severa, ma può essere anche borderline, soprattutto nei giovani. È facile da identificare ecograficamente perché di solito è molto grande (4-5 cm).

**IMPORTANTE:** Le paratiroidi normali non sono visibili all'imaging, perché molto piccole. Una paratiroide visibile ecograficamente probabilmente è iperfunzionante o è stata confusa, ad esempio, con un linfonodo. Come vedremo, infatti, l'imaging delle paratiroidi si fa solo quando c'è un'indicazione all'intervento chirurgico, non è utile da un punto di vista diagnostico.

## LABORATORIO

↑ PTH

**Ipercalcemia / normocalcemia**  
(v.n. 8.5–10.6 mg/dL)

- **Ipercalciuria** (v.n. 160–250 mg/die)
- **Ipofoforemia** (v.n. 2.6–5.5 mg/dL)
- **Iperfosfaturia** (v.n. 0.4–1.4 g/L)

**LABORATORIO**  
↑ PTH  
**Ipercalcemia/normocalcemia**  
(v.n. 8.5-10.6mg/dL)

- Ipercalciuria (v.n. 160-250mg/die)
- Ipofoforemia (v.n. 2.6-5.5mg/dL)
- Iperfosfaturia (v.n. 0.4-1.4g/L)

## Laboratorio

- **Aumento del PTH**, associato a
  - ipercalcemia: se la calcemia supera di 1 mg/dL il limite superiore dei livelli di normalità. Può essere **lieve** (< 12 mg/dL), **moderata** (12-14 mg/dL) o **grave** (> 14 mg/dL).

L'ipercalcemia grave deve far pensare a un carcinoma paratiroideo e può causare una crisi ipercalcemica acuta, emergenza medica che può causare sintomi neurologici importanti, fino alla morte.
  - normocalcemia: può essere presente in caso di **ipovitaminosi D**. Tutti abbiamo la vitamina D un po' deficitaria, perché ci esponiamo poco al sole e perché utilizziamo creme solari molto alte (già sopra i 15 già non permette la sintesi cutanea di vitamina D). In questo caso, per classificare bene il paziente, bisogna correggere l'ipovitaminosi D e poi rivalutarlo.
- **Ipercalciuria**, sempre presente:
  - È vero che il PTH fa riassorbire il calcio filtrato, ma spesso la soglia di riassorbimento renale viene superata.
  - Spesso anticipa la comparsa dell'ipercalcemia.
- **Ipofosforemia con iperfosfaturia**
- Per aumentare l'attendibilità diagnostica del quadro biochimico, è utile il **rapporto calcio-fosfato**
  - Se superiore a **3,3** indirizza verso la diagnosi di iperparatiroidismo primario, che tende a dare ipofosfatemia.
  - Maggiore è il rapporto, maggior è l'attendibilità diagnostica del rapporto stesso.

## Quadro clinico

Il paziente può arrivare in reparto perché è stata diagnosticata un'ipercalcemia oppure se ha delle complicanze.

### Osso

- **Osteopenia o osteoporosi**
  - Non dà segni clinici importanti, quindi va studiata con la densitometria ossea.
  - Se severa, causa **fratture** anche in età giovane, soprattutto a livello vertebrale.
  - Il PTH colpisce prevalentemente **l'osso corticale** e molto meno l'osso trabecolare (*verrà chiarito meglio nella lezione sull'osteoporosi*).
- **Dolori ossei migranti e diffusi**: è raro, legato all'elevato turnover osseo.
- Nei casi più severi si verificano riassorbimenti ossei che vengono poi occupati da fibrina e da materiale ematico, che prendono il nome di **tumore bruno**.

La **densitometria ossea** è un esame di imaging, un'immagine radiologica che misura la mineralizzazione ossea in diversi distretti. Oggi può essere fatta nel **rachide lombare**, per valutare l'osso trabecolare, oppure nel **collo femorale** e nel **radio**, che sono espressione dell'osso corticale. Solitamente si fa in maniera standard nel rachide e nel femore. Tuttavia, se si sospetta l'iperparatiroidismo primario, è lecito chiedere la densitometria in tutti e 3 i distretti. Nell'iperparatiroidismo primario la zona più colpita dalla demineralizzazione è il radio.

### Rene

- L'ipercalciuria può causare la formazione di calcoli di ossalato di calcio, provocando **litiasi o nefrocalcinosi**, che possono causare coliche renali.
  - Il paziente con sospetto di iperparatiroidismo primario va valutato ecograficamente a livello renale perché spesso si trovano calcoli
- **Riduzione del filtrato glomerulare**, con peggioramento dell'insufficienza renale.
  - Un filtrato glomerulare inferiore a **60 ml/min** è uno dei fattori che dà indicazione alla rimozione chirurgica
- **Riduzione della sensibilità all'ADH** e sintomi del diabete insipido, quindi poliuria e polidipsia.

## Apparato gastrointestinale

- Il PTH stimola la secrezione di gastrina e la produzione di HCl, quindi può causare **dispepsia, ulcera peptica e dolore addominale diffuso**.
- Il calcio può depositarsi a livello dei dotti pancreatici, causando una **pancreatite** (molto raro).

## Sistema nervoso

- L'ipercalcemia determina un **aumento dell'eccitabilità neuronale** e può causare varie manifestazioni neurologiche come labilità emotiva, depressione, riduzione della concentrazione, riduzione della memoria, astenia e nei casi più gravi convulsioni, coma e morte.

## Sistema cardiovascolare

- **Ipertensione arteriosa**
- **Ipertrofia ventricolare sinistra**
- **Aritmie**
- **Calcificazioni** della valvola aortica e della valvola mitralica (deve far suonare un campanello d'allarme quando si trova nei soggetti giovani).

## Crisi paratiroidea

Si può verificare quando la calcemia supera i 15 mg/dL. Si manifesta con confusione mentale, letargia, coma, dolore addominale severo, nausea e vomito, ulcera peptica e pancreatite. Rappresenta un'emergenza clinica.

## Laboratorio

Il quadro biochimico tipico dell'iperparatiroidismo primitivo è:

- **PTH** aumentato
- **Calcemia** corretta e calcio ionizzato aumentati
- **Fosfatemia** ridotta
- **Rapporto Ca<sup>2+</sup>/P** aumentato
- **25 OH-vitamina D** normale o ridotta e **1,25 OH-vitamina D** aumentata
- **Calciuria**
- Indici del turnover osseo (**osteocalcina, fosfatasi alcalina ossea, CTX**) aumentati

La diagnosi si fa valutando quadro clinico e biochimico, non con l'imaging.



## Imaging

### Ecografia

Buona sensibilità per le lesioni eutopiche peri-tiroidee\*  
Eventuale dosaggio di PTH su FNA ecoguidato\*\*

### Vantaggi

- tecnica non invasiva
- ausilio del doppler

### Svantaggi

- d.d. con linfonodi
- operatore dipendente
- alterata da pregressa chirurgia
- non esplorabilità del mediastino
- Non evidenziabili paratiroidi retrotracheali o retroesofagee

L'imaging di primo livello è sempre rappresentato **dall'ecografia** di collo, tiroide e paratiroidi; si fa quando voglio avere una localizzazione delle paratiroidi, quindi quando il paziente ha i criteri per andare a fare l'intervento chirurgico, dunque la rimozione della o delle paratiroidi iperfunzionanti.

**IMPORTANTE:** se c'è l'indicazione, e il paziente può sopportarlo, di andare all'intervento chirurgico, la mancata localizzazione delle ghiandole con l'imaging **non** è una controindicazione, si fa lo stesso.

Quindi, l'imaging è di supporto, arriva dopo la diagnosi, si fa se c'è l'indicazione chirurgica, ma il paziente può andare in sala anche se non le ho trovate.

Questo può succedere nella pratica clinica, perché una paratiroide ancora piccola nonostante iperfunzionante, oppure in una zona in cui l'imaging di secondo e terzo livello non riesce a evidenziarla per interferenze, non si vede; perciò in questo caso esiste la chirurgia esplorativa, che è molto più complessa per il paziente.

Ormai si riesce quasi sempre a mandare il paziente con la localizzazione della paratiroide, ma non è l'elemento essenziale.

## Ecografia

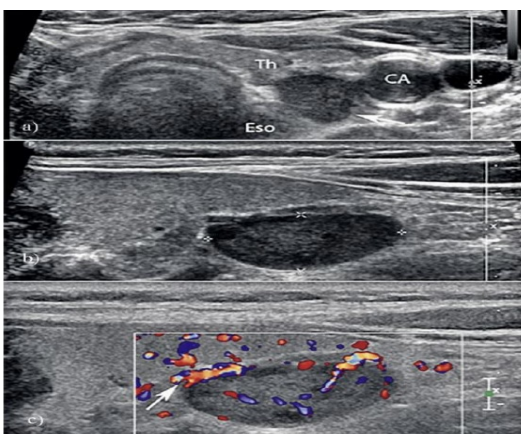
Come detto sopra, se si vede la paratiroide vuol dire che c'è qualcosa che non va e che sta iperfunzionando: può essere una neoplasia, può essere un adenoma (come in questo caso).

Questo è il lobo sinistro della tiroide, qui il lobo finisce e fuori dalla tiroide e dalla sua capsula (poiché abbiamo detto che le paratiroidi sono normalmente appoggiate dietro) vediamo una paratiroide. Questa è un'immagine di un nostro paziente e nei casi fortunati si vede un'immagine extratiroidea adesa o appoggiata al lobo della tiroide (in questo caso al sinistro), ipoecogena, con **due poli vascolari**, ben definita.

Posso trovare quindi l'immagine della paratiroide al lobo sinistro o anche adagiata alla parte superiore del lobo destro, è situata quindi a diversi livelli. La prof, sempre indicando la slide, mostra un'altra paratiroide. Sono qui inserite anche altre immagini per capire meglio come può apparire una paratiroide.

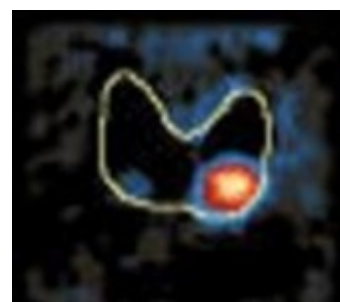
L'ecografia, non è sufficiente comunque a localizzare la paratiroide, quindi è sempre seguita da un imaging di secondo e terzo livello, *ve li elenco ma non dovete saperli tutti*.

Il nostro protocollo qui al Sant'Orsola prevede l'ecografia e poi la **TC 4D**, in quattro dimensioni, che esplora tutto il cuore e tutto il mediastino (per individuare eventuali paratiroidi in zone ectopiche). Il risultato più auspicabile è che la TAC mostri la paratiroide esattamente nel punto in cui la si evidenzia con l'ecografia, a quel punto il chirurgo va a



rimuoverla. Se però la TAC vede anche altre paratiroidi in sedi in cui l'ecografia con la sonda non può arrivare, come in posizione retroesofagea o nel mediastino, il chirurgo le rimuove.

Oltre alla TC si può fare la risonanza, la scintigrafia, la PET con diversi traccianti, ci sono diverse possibilità.



## Slide

### Scintigrafia

- a doppio tracciante ( $^{99m}\text{TcSestamibi}$  e  $^{99m}\text{TcPertechnetato}$ )
- (a wash-out o a singolo tracciante)
- studio paratiroidi ectopiche
- correlazione intensità di immagine e massa
- l'imaging non risente degli esiti di precedente chirurgia

### TC e RMN

#### RNM Collo e Mediastino anche *senza mdc*

- studio delle ectopie
- definizione preoperatoria
- studio linfonodi/organi sede di metastasi per il Ca paratiroideo
- sensibilità  $\neq$   $<$  rispetto a scintigrafia
- specificità ridotta

#### TC Collo e Mediastino *con mdc*

- studio delle ectopie
- definizione preoperatoria
- studio linfonodi/organi sede di metastasi per il Ca paratiroideo
- specificità ridotta

### PET con $^{11}\text{C}$ -Metionina

Localizzazione pre-chirurgica della lesione.

*Beggs et al J Nucl Med Commun 2005:*

- 51 pazienti con PHPT e altre metodiche di imaging negative
- **Risultati:** Sensitività dell'83%  
Specificità del 100%  
Accuratezza dell'88%

Falsi negativi nel caso di adenomi nel mediastino inferiore al di fuori dell'area di scanning.

### **Terapia dell'iperparatiroidismo primitivo:**

indicazioni alla chirurgia: nelle forme sintomatiche e se asintomatiche in presenza di due di queste caratteristiche:

- **Calcio-P:**  $> 1$  mg/dl del limite superiore di norma del lab.
- **Cl\_creatinina:**  $< 60$  ml/min
- **DXA:** T-Score  $< -2,5$  in qualunque sito e/o precedenti fratture da fragilità
- **Età:**  $\leq 50$  anni
- **Calcio-U:**  $> 4$  mg/kg/die
- **Nefrolitiasi** clinica o silente

È indicata anche nei pazienti in cui non sia possibile o desiderabile la sorveglianza

### **Dosaggio intraoperatorio del PTH**

Sono stati proposti numerosi protocolli relativamente al timing di tale dosaggio (comunque solitamente eseguiti all'inizio dell'intervento e 10–15 minuti dopo la paratiroidectomia) e ai cut-off predittivi di guarigione (riduzione dei livelli post-ablativi di PTH maggiore del 50%, o del 70%, o normalizzazione dei valori)

**Indicazione alla chirurgia** se sono presenti almeno 2 criteri fra quelli elencati:

- ipercalcemia, anche lieve (deve superare di 1 mg/dL il limite superiore di norma di laboratorio);
- funzione renale ridotta, sotto i 60mL/min;
- densitometria compatibile con osteoporosi;
- età  $\leq 50$  anni;
- calciuria aumentata, cioè superiore a 4mg/kg al giorno;
- presenza di nefrolitiasi clinica con una sintomatologia o anche silente.

Dunque quando ho il sospetto di iperparatiroidismo primario, devo comunque far fare una densitometria su tre distretti e un'ecografia renale, perché la presenza di osteoporosi e/o nefrolitiasi anche se silente (capita spessissimo che il paziente fa un'ecografia renale e scopre di avere dei calcoli/microcalcoli che non sapeva di avere), per i medici è un parametro che ci indica che quel paziente, se può affrontarlo, sarà mandato a intervento chirurgico.

## Dosaggio del PTH

Questa è una cosa che viene fatta da qualche anno, molto importante e nasce dalla consapevolezza che il PTH ha un'emivita brevissima. Durante l'operazione viene fatto un dosaggio intraoperatorio ematico del PTH che è di supporto al chirurgo per avere la certezza di aver eseguito una paratiroidectomia risolutiva.

Il protocollo che viene utilizzato qui è il più standardizzato: viene fatto un prelievo a inizio intervento, dove viene dosato il PTH, poi viene fatto un altro prelievo entro 10-15min dalla rimozione della paratiroide sospetta; se l'intervento è andato a buon fine e ha risolto l'iperparatiroidismo primitivo ci deve essere una **riduzione dei livelli di PTH > del 50%-70% rispetto ai valori di base** o addirittura una **normalizzazione** dei valori: questo aiuta il chirurgo, che a quel punto può fermarsi perché dopo aver tolto la paratiroide l'intervento è riuscito. Se questo non accade, il chirurgo va avanti e va a fare un'esplorazione e capita spesso che ne trovi un'altra (*nds: di paratiroide*) che andrà a rimuovere, e a quel punto il paziente ha risolto il problema.

Gli interventi di tiroidectomia e paratiroidectomia sono estremamente sicuri per il paziente purché vengano svolti da un chirurgo **esperto**; quindi nei centri dove si fa questa chirurgia si ha a disposizione questo parametro in più che è veramente di grande aiuto per il paziente.

Quando c'è un'ipercalcemia o a una crisi ipercalcemica ci sono delle procedure terapeutiche in acuto da fare che sono:

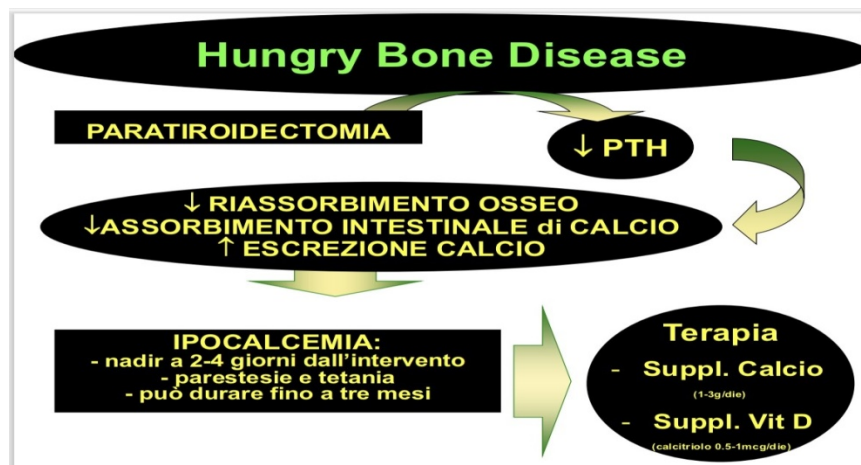
- Idratazione
- forzare la perdita di calcio urinario con la furosemide (Lasix®)
- bisfosfonati (che < il riassorbimento di calcio a livello osseo)

Come vedete queste sono le scelte che si possono fare e i dosaggi che si utilizzano, questo ovviamente nell'ipercalcemia severa.

## TERAPIA d'URGENZA dell'IPERCALCEMIA

- Idratazione rapida con abbondante NaCl 0,9%
- Forzare calciuria con furosemide
- Depremere liberazione ossea di minerali con bisfosfonati e.v.
  - Clodronato 300 mg × 7–10 gg o singola dose 1500 mg
  - Pamidronato (Aredia) 15–60 mg × 2–4 gg (max 90 mg/ciclo)
  - Zoledronato (Zometa) 4 mg

## Hungry bone disease



Un'altra cosa importante di cui si deve tener conto quando si manda il paziente a fare un intervento di paratiroidectomia è che questo paziente può andare incontro a ipocalcemia severa post-operatoria; è una condizione dovuta al fatto che **acutamente** (soprattutto se l'intervento riesce), **si abbassa il PTH**: se io lo correggo e il paziente non ha i giusti livelli di vitamina D (quindi ha un'ipovitaminosi D), questa riduzione acuta del PTH può provocare un'ipocalcemia, che di solito si manifesta 24h dopo l'intervento chirurgico e può essere anche molto severa.

Quindi, l'ipocalcemia è dovuta al fatto che il PTH si riduce acutamente e quindi si riduce il riassorbimento osseo di calcio e fosfato e si riduce l'attivazione della vit D, di conseguenza cala l'assorbimento intestinale di calcio. In più, si può avere anche iperperfusione renale che aumenta l'escrezione renale di calcio. Tutto questo può portare a un'**ipocalcemia**.

Questo fenomeno prende il nome di "osso affamato", ovvero "**Hungry bone disease**", che possiamo prevenire supplementando il nostro paziente prima, durante e subito dopo l'intervento chirurgico con calcio e vitamina D attiva. Nel dubbio, soprattutto quando si operano pazienti con valori alti di PTH e con ipercalcemia di un certo tipo, prima dell'intervento, si dà al paziente una supplementazione di **calcio** (1-3g di calcio al giorno) e di **calcitriolo** (da una settimana a 1-2 giorni prima).

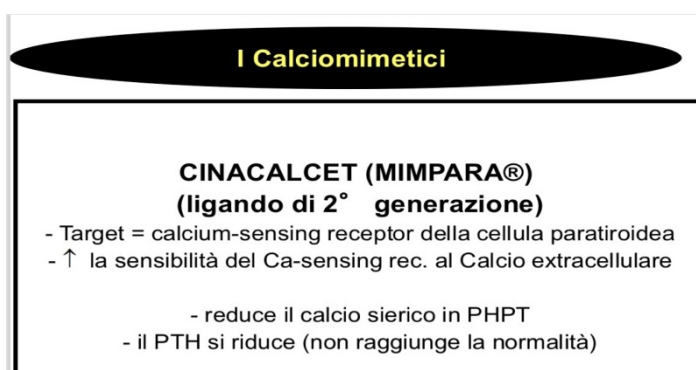
Non tutti i pazienti possono essere operati, magari perché sono anziani o perché l'intervento chirurgico ha delle tempistiche non compatibili (si fa diagnosi di iperparatiroidismo primario, il paziente è operabile, ma l'intervento chirurgico è a 6 mesi di distanza). In questi casi è necessaria la terapia conservativa.



L'indicazione è di mantenere una corretta idratazione, limitare i diuretici tiazidici (che hanno azione ipercalcemica); in attesa o in caso di impossibilità dell'intervento possono essere utilizzati i bisfosfonati che proteggono l'osso dall'azione del PTH e riducono il riassorbimento di calcio, anche se gli studi più nuovi a disposizione ci dicono che il realtà non ha un grande impatto sulla calcemia, quindi non serve per correggere l'ipercalcemia. Quindi va bene per proteggere l'osso riducendo il turnover, ma non corregge l'ipercalcemia.

A questo scopo si usa il **CINACALCET**, nome commerciale *Mimpara*: lo possono prescrivere solo gli endocrinologi, aumenta la sensibilità del recettore del  $\text{Ca}^{++}$  a livello delle PT nei confronti del  $\text{Ca}^{++}$  extracellulare, come se sensibilizzasse maggiormente il recettore delle PT al  $\text{Ca}^{++}$ . Questo viene fatto anche in presenza di adenoma o di iperplasia delle paratiroidi.

Il Cinacalcet riduce la calcemia perché riduce la secrezione di PTH e sensibilizza le paratiroidi al feedback calcico.



Il Mimpara ha una dose iniziale di 30mg x 2 volte al giorno; logicamente il suo rischio è che abbassi troppo la calcemia, quindi devo controllare la calcemia dopo una settimana e poi ogni 3 mesi fino all'intervento chirurgico.

Questo trattamento può essere usato anche per un paziente che ha un'ipercalcemia importante, ad esempio un anziano che non può essere sottoposto a intervento; oggi Cinacalcet si usa molto anche negli iperparatiroidismi terziari; i nefrologi mandano agli endocrinologi i pz con ipertiroidismo terziario solo se non sono candidabili a intervento o hanno già fatto l'intervento chirurgico e hanno avuto una recidiva di iperparatiroidismo e hanno quindi bisogno di questo farmaco. Altrimenti la gestione è del nefrologo.

# IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

*Slide*

## Iperparatiroidismo secondario

...a ipocalcemia oppure ipovitaminosi D

- Insufficienza renale cronica ( $GFR < 40-50$  ml/min):  
ridotta escrezione fosfato → iperfosfatemia e ridotta attivazione Vit D
- Osteomalacia (deficit di vitamina D)
- Sindromi da malassorbimento  
(celiachia, malattie infiammatorie intestinali)
- Acidosi tubulare renale ( $<$  attività di vitamina D)
- Pseudoipoparatiroidismo (resistenza periferica al PTH)

## Assorbimento del calcio

- L'intestino tenue è l'unica via di "entrata" del calcio.
- Negli adulti meno della metà del calcio dietetico viene assorbito
- In condizioni di "normale" intake di calcio, l'assorbimento attivo **vitamina D-dipendente** è responsabile della quota maggiore di assorbimento, mentre l'**8-23%** è determinato dalla **diffusione passiva**

La prof decide di non soffermarsi, dice solo che dell'iperparatiroidismo secondario è importante sapere che è una condizione compensatoria quindi non c'è una malattia primitiva delle paratiroidi, ma **il PTH si alza per compensare**: ipocalcemia

- ipovitaminosi D, che è la condizione più frequente: può succedere quando c'è una dieta scorretta, spesso negli anziani, oppure quando si ha una scarsa esposizione alla vitamina D

*Lascio le slide di seguito per completezza.*



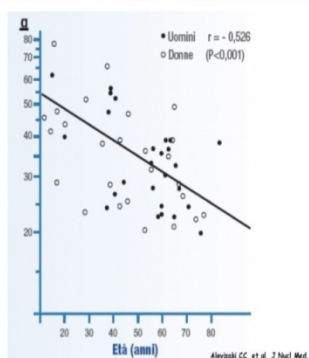
## Apporto di calcio raccomandato in base a differenti età e condizioni

Età (anni)	"RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCES" (RDA) National Research Council U.S.A. (1989)	"REFERENCE NUTRIENT INTAKE" (RNI) Department of Health Regno Unito (1991)	"ADEQUATE INTAKE" (AI) Institute of Medicine U.S.A. (1997)
0-10	400-800	350-550	210-800
11-24	1200	700-1000	1000-1300
25-50	800	700	1000-1200
> 50	1500	700	1200
Grossedanza	1200	Nessun incremento	1000-1300
Allattamento	1200	+ 550	1000-1300

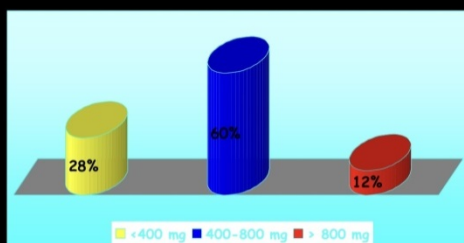
## Apporto calorico e contenuto di calcio, sodio e colesterolo di latte e derivati

100 g di prodotto	CALCIO (mg)	CALORIE (Kcal)	COLESTEROLO (mg)	SODIO (mg)
Latte intero	119	62	14	50
Latte parzialmente scremato	120	50	8	53
Latte scremato	122	37	2	52
Yogurt (latte intero)	121	61	13	46
Mozzarella	484	264	72	350
Fontina	928	362	108	514
Parmigiano	1108	366	62	1498
Provolone	706	330	66	818
Ricotta	194	162	46	80
Pecorino romano	990	362	96	1122
Briè	172	314	66	586
Groviera	946	386	102	314
Fiocchi di latte	73	104	12,8	380

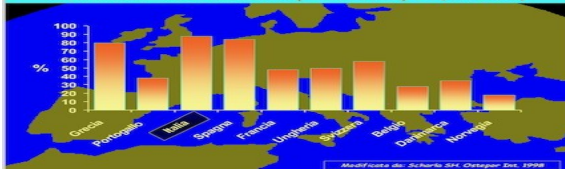
## Assorbimento del calcio: Influenza dell'età



## Intake giornaliero di calcio



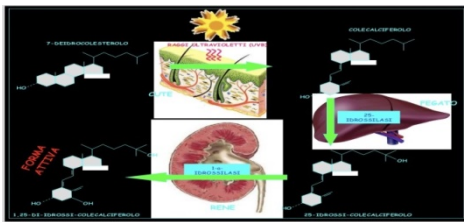
## Percentuale di donne anziane con deficit subclinico di vitamina D in differenti paesi europei (inverno)



## Prevalenza di ipovitaminosi D in donne italiane in postmenopausa

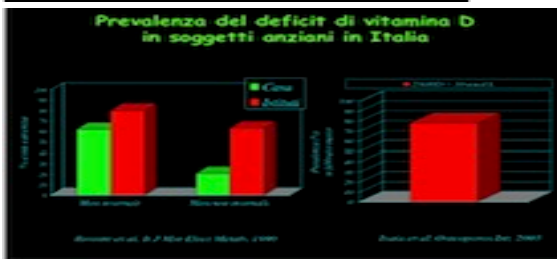
	40-50 anni	51-60 anni	61-70 anni	> 70 anni
Dic/Mag	35,7 %	36,2 %	37,5 %	51,2 %
Giù/Nov	12,0 %	9,6 %	14,9 %	16,7 %

[Statistiche Fed. di Osteoporosi del 1999]



### Ipovitaminosi D

Stato vitaminico D	Concentrazione 25(OH)D
NORMALE	$\geq 75$ nmol/L ( $\geq 30$ ng/ml)
INSUFFICIENTE	30-75 nmol/L (12-30 ng/ml)
CARENTE	$< 30$ nmol/L ( $< 12$ ng/ml)



### Prima descrizione del rachitismo

XVII secolo: prime descrizioni di bambini affetti da una malattia che provoca ritardo della crescita, allungamento delle epifisi delle ossa lunghe, deformità degli arti inferiori, scolio, gabbia toracica "bitorzoluta", debolezza e riduzione del tono muscolare.



## Vitamina D

L'ipovitaminosi D è responsabile di aumentato rischio di:

- rachitismo/osteoporosi
- cadute (ridotta forza muscolare)
- neoplasie (es. cancro del colon)
- diabete di tipo I
- malattie cardiovascolari/ipertensione
- perdita dei denti
- malattie autoimmuni (AR, LES, Sclerosi Multipla)

- **insufficienza renale**, perché ho una ridotta escrezione di fosfato nelle urine quindi un'iperfosfemia che stimola il PTH e anche una ridotta attivazione della vitamina D a livello renale;
- tutte le **malattie malassorbitive**, quindi celiachia, malattie infiammatorie intestinali (come Crohn e rettocolite ulcerosa) ; quando c'è un paziente con una di queste malattie intestinali che non si è ancora spenta deve essere integrato con vitamina D e a volte con calcio;
- **pseudoipoparatiroidismo**, è una malattia rara in cui in realtà abbiamo una condizione di ipocalcemia però con PTH aumentato dovuto a una resistenza periferica al PTH.

## Laboratorio

- Aumento di PTH
- Normo- o ipo-calcemia
- Ipovitaminosi D
- Ipocalciuria

Nell'iperparatiroidismo secondario il PTH è alto (spesso più del primario), ho quasi sempre ipocalcemia (che non vedo **mai** nel primario) o normocalcemia perché il PTH è molto alto e attiva fenomeni di riassorbimento osseo, attivazione vit D, attivazione riassorbimento renale che riescono a mantenere il calcio nel range di normalità.

Quindi, se trovo bassa la calcemia, parlando sempre di calcemia corretta per l'albumina, so per certo che è un iperparatiroidismo **secondario**, se la trovo normale necessito una diagnosi differenziale.

In questo caso ci aiuta la **vitamina D**: nel secondario la 25-OH-vitamina D è quasi sempre **bassa**, mentre la 1,25 è normale; inoltre nel secondario c'è sempre **ipocalciuria** (quindi è un pz che non ha ovviamente problemi di calcolosi renale, quantomeno non da iperparatiroidismo).

Dunque, un parametro da solo non basta per fare diagnosi differenziale, serve metterli tutti insieme.

È importante fare diagnosi differenziale perché la terapia dell'iperparatiroidismo secondario è una **terapia sostitutiva**: si dà ciò che manca, se manca il calcio dà il calcio, se manca la vit D dà la vit D.

# IPERPARATIROIDISMO TERZIARIO

Autonomia funzionale delle paratiroidi in corso di iperPT II di lunga durata.

Una sintomatologia importante può giustificare l'opzione chirurgica.

*Non trattato a lezione, da sbobina dell'anno scorso: l'iperparatiroidismo terziario non è molto frequente, non rappresenta tanto una problematica endocrinologica, quanto più può essere rilevante per il nefrologo. Compare quando si sviluppa un iperparatiroidismo primario dopo un lungo periodo di forma secondaria: la paratiroide inizia a sviluppare un'autonomia funzionale in un contesto in cui già coesisteva un iperparatiroidismo primario, in un paziente dializzato, con IRC severa, in cui risulta spesso difficile la correzione dell'ipocalcemia o dell'ipovitaminosi D. Si tratta di un problema spesso presente nei pazienti nefrologici, dializzati ecc. Di fatto è un iperparatiroidismo primario, non dovuto ad un'anomalia immediata ma ad un problema che si sviluppa nel tempo dopo anni di severo iperparatiroidismo secondario, e va trattato esattamente come un iperparatiroidismo primario.*

# IPOPARIROIIDISMO

## Definizione

Malattia da ridotta secrezione di PTH con conseguente ipocalcemia ( $<8.5$  mg/dL)

## Eziologia:

1. Post-chirurgica (transitorio o permanente) (75% casi)
2. Secondario ad ipomagnesemia
3. Patologie genetiche isolate:
  - Autosomico dominante (mutaz. gene PTH, mut. attiv. CASR - calcium sensing receptor)
  - Autosomico recessivo (mutaz. gene PTH)
4. Sindromi congenite multisistemiche
  - Sindrome di De George (agenesia o ipoplasia delle PT e del timo)
5. Malattie autoimmuni (sindrome polighiandolari autoimmuni tipo 1 – candidiasi muco-cutanea, ipoPT, m. di Addison)
6. Sindrome da resistenza al PTH (pseudoipoPT)

L'ipoPT è una malattia dovuta a una ridotta secrezione delle paratiroidi con conseguente ipocalcemia.

**La stragrande maggioranza degli ipoparatiroidismi sono post-chirurgici**, talvolta da intervento esteso delle paratiroidi, ma solitamente dopo tiroidectomia totale. È una complicanza abbastanza frequente, anche se l'esperienza del chirurgo ne riduce l'incidenza.

*La prof racconta di essere stata chiamata due giorni prima in pronto soccorso con urgenza per una paziente che ha avuto una crisi tetanica da ipocalcemia severa dopo un intervento di tiroidectomia totale, che in realtà era stato corretto con calcio e vitamina D, ma evidentemente la correzione fatta non era adeguata, quindi la paziente al pronto soccorso aveva le parestesie tipiche dell'ipocalcemia severa, questa condizione si verifica abbastanza frequentemente.*

L'ipoparatiroidismo post chirurgico può essere anche transitorio, magari c'è stata una manipolazione o un'emorragia eccessiva nel campo operatorio e le paratiroidi hanno sofferto un po' dal punto di vista vascolare e quindi ci può essere una ipofunzionalità transitoria che verrà poi recuperata; non è detto che se un paziente va in ipoparatiroidismo dopo un intervento resti in tale condizione, la probabilità però si alza se all'esame istologico viene trovata la paratiroide, altrimenti c'è sempre la possibilità che sia una condizione transitoria quindi che il paziente recuperi, anche se a volte servono mesi.

Anche l'ipomagnesemia è una possibile causa di ipoparatiroidismo, quindi quando c'è ipoparatiroidismo e ipocalcemia con anche ipomagnesemia si corregge sempre anche il magnesio.

Poi ci sono una serie di patologie genetiche che possono essere isolate o associate a sindromi, come la sindrome di De George.

Una cosa importante da ricordare è che l'ipoparatiroidismo può essere anche **autoimmunitario** e, come a volte succede, le malattie autoimmuni possono aggregarsi: c'è una predisposizione genetica per cui un paziente nel tempo sviluppa più malattie autoimmunitarie. Questo si verifica nel contesto della **sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1**, che si caratterizza per l'associazione di **ipoparatiroidismo** con una o due di queste altre manifestazioni: la **candidiasi mucocutanea** e/o il **morbo di Addison**, insufficienza surrenalica. Si tratta della forma più rara di queste poliendocrinopatie, ma possibile, dunque anche la paratiroide può essere sede di malattie autoimmunitarie.

*La prof cita la sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 3 è associata a celiachia, tiroidite cronica autoimmune e vitiligine. Queste malattie autoimmuni si possono combinare, ma con tempistiche diverse, mai tutte insieme. Dobbiamo tenerlo in considerazione, perché il paziente che ha una malattia autoimmune diagnosticata, ad esempio una tiroidite autoimmune, che dopo qualche anno inizia ad avere dei sintomi gastrointestinali, deve farmi pensare a una celiachia.*

## Clinica

Ipocalcemia = eccitabilità neuro-muscolare

### Clinica

L'ipocalcemia dà un'ipereccitabilità neuromuscolare. Il paziente ipocalcemico, qualunque sia la causa, ha, nelle forme più lievi, parestesie diurne o notturne o durante l'esercizio fisico, crampi muscolari e mialgie di vario tipo. Nelle forme più severe si può avere laringospasmo, tetania e convulsioni.

#### Segni e sintomi:

##### - Neuromuscolari

- Parestesie, mialgie
- laringospasmo
- tetania
- convulsioni
- segno di Chvostek e Trousseau (semeiotica)

##### - Cardiovascolari

- allungamento intervallo QT
- arresto cardiaco
- scompenso cardiaco congestizio

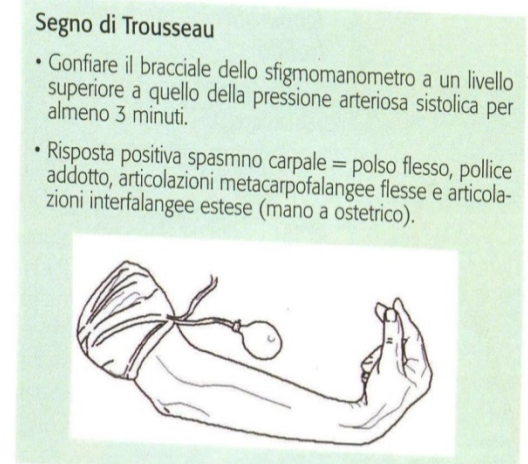
Oppure in pazienti asintomatici con riscontro incidentale di ipocalcemia. Nel *setting* postoperatorio, la presentazione può essere acuta e severa.

A livello cardiovascolare può dare allungamento dell'intervallo QT, scompenso cardiaco e arresto cardiaco.

L'ipocalcemia lieve può essere paucisintomatica o asintomatica, quindi il paziente può fare un dosaggio della calcemia per vari motivi e trovare ipocalcemia.

Ci sono dei segnali di semeiotica che ormai non usiamo quasi mai. Uno di questi, che usiamo a volte per stimolare i segnali di ipereccitabilità muscolare, quando il paziente arriva dal medico qualche mese dopo tiroidectomia e riferisce delle parestesie lievi, ma non abbiamo ancora a disposizione il dosaggio della calcemia, è il **segno di Trousseau**.

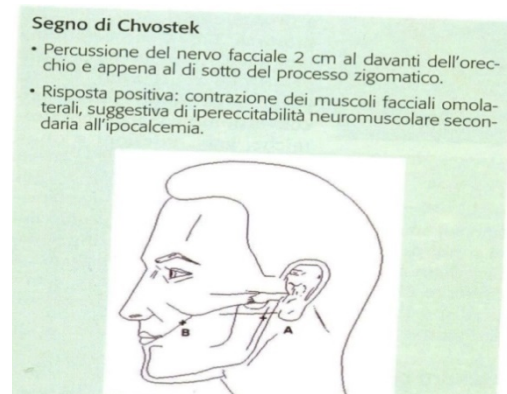
- Gonfiare il bracciale dello sfigmomanometro a un livello superiore a quello della pressione arteriosa sistolica per almeno 3 minuti.
- Risposta positiva: **spasmo carpale** = polso flesso, pollice addotto, articolazioni metacarpofalangee flesse e articolazioni interfalangee estese (**mano a ostetrico**).



Andiamo a stimolare lo spasmo carpale, usando un manicotto dello sfigmomanometro: si gonfia il bracciale a una pressione superiore rispetto a quello della pressione arteriosa sistolica, si mantiene il paziente per almeno 3 min in questa condizione e quando c'è lo spasmo del carpo si ha la cosiddetta "mano ad ostetrico", cioè il paziente tende a chiudere la mano come indicato nell'immagine. Questo è un segno che ancora oggi utilizziamo, anche se ormai la semeiotica è difficilmente usata per fare diagnosi siccome ora grazie ad un prelievo urgente si può avere il referto in 4 ore.

C'è anche un altro segno di semeiotica, che è il **segno di Chvostek**, che non usiamo perché molto difficile: con il martelletto si percuote il nervo facciale a 2cm davanti all'orecchio e si dovrebbe notare una contrazione lieve dei muscoli facciali; il segno di Trousseau è però più facile da rilevare.

- Percussione del nervo facciale 2 cm al davanti dell'orecchio e appena al di sotto del processo zigomatico.
- Risposta positiva: contrazione dei muscoli facciali omolaterali, suggestiva di **ipereccitabilità neuromuscolare** secondaria all'ipocalcemia.



## Diagnosi

La diagnosi è confermata dalla misurazione simultanea di

- calcio sierico,
- albumina,
- magnesio,
- fosforo
- e PTH.

Con alterati valori di albuminemia, è necessario correggere la calcemia per l'albumina con la seguente formula:

**calcio corretto = calcio misurato +  $[0,8 \times (4 - \text{albumina})]$**

oppure dosare il calcio ionizzato.

Un'ipocalcemia persistente, con PTH basso o inappropriatamente normale, è, in assenza di ipomagnesiemia, virtualmente diagnostica di ipoPT.

Anche la diagnosi di ipoparatiroidismo è **biochimica**, in questo caso vado a dosare il PTH, il calcio, il fosfato, l'albumina per la correzione e il magnesio.

In una condizione di ipocalcemia con PTH basso o **inappropriatamente** normale (in quanto l'ipocalcemia è lo stimolo per eccellenza della secrezione di paratormone) e se **non** c'è ipomagnesemia, posso fare la diagnosi di ipoparatiroidismo.

*Se aveste un'iperPT Il trovereste una calcemia bassa con PTH alto.*

## Terapia

### Ipocalcemia acuta

In caso di ipocalcemia acuta sintomatica si ricorre alla somministrazione endovena calcio gluconato, secondo il seguente schema:

**Calcio gluconato 10% (circa 93 mg di calcio elementare/10 mL) in 50 mL di glucosata al 5% in 15–30 minuti.**

Successivamente, procedere con infusione lenta di calcio gluconato pari a **0,5–1,5 mg/kg di peso corporeo/ora per ~8–10 ore**, misurando la calcemia ogni 4–6 ore.



## **Ipocalcemia cronica**

La terapia cronica dell'ipoPT ha l'obiettivo di evitare la comparsa di ipocalcemia sintomatica, mantenendo la calcemia nella parte bassa del range di normalità o appena al di sotto, tenendo valori di fosfato nei limiti della norma.

È necessario normalizzare sempre il magnesio qualora concomiti ipomagnesiemia.

Altro importante obiettivo della terapia cronica è evitare l'iper calciuria e l'iperfosfatemia, causa delle complicanze extrascheletriche (nefrocalcinosi, nefrolitiasi e insufficienza renale).

*Per prevenire l'iper calciuria, è importante misurare periodicamente la calciuria delle 24 h e ridurre le dosi di calcio e vitamina D, se elevata ( $\geq 300$  mg in 24 h).*

*A tale scopo, alcuni pazienti richiederanno l'aggiunta di un diuretico tiazidico (come idroclorotiazide 12,5–50 mg, 1–2 volte al dì).*

La terapia convenzionale si avvale dei *supplementi di calcio e vitamina D*. Generalmente sono richiesti 1–2 g di calcio/die somministrati in dosi da 500 mg; tuttavia, ~ il 30% degli ipoPT necessita di oltre 2 g/die e fino a 10–12 g in rari casi. Per motivi farmacocinetici il calcio carbonato è quello di più comune impiego; tuttavia, non è sempre ben tollerato poiché può determinare gonfiore e costipazione (in alternativa si può impiegare il calcio citrato).

*Il calcitriolo* è il metabolita della vitamina D d'elezione poiché non richiede l'attivazione renale (mediata dal PTH), ha una rapida insorgenza di azione (ore) e un'emivita breve. Poiché l'emivita del calcitriolo è compresa fra 4 e 6 ore, è meglio la doppia/tripla somministrazione giornaliera.

Il dosaggio medio per il calcitriolo è tra 0,5 e 2 µg/die (nonostante possano rendersi necessari dosaggi più alti).

Per l'**ipocalcemia** devo dare al paziente **calcio** e **calcitriolo**. È **importantissimo** sapere che tipo di vitamina D devo fornire al paziente, perché se date forme inattive di vitamina D (es colecalciferolo) non correggerete mai il calcio; il pz non può attivare la vitamina D perché manca il PTH.

*L'unico altro caso in cui do calcitriolo è l'ipovitaminosi D in paziente con IRC (non può attivare).*

Diverso è il caso dell'**ipoPT II**, in cui le ipovitaminosi si curano con i precursori; in questo caso non si usa mai il calcitriolo, perché si rischia un'iper calcemia.

È importante conoscere come intervenire in caso di ipocalcemia severa, perché nella fase **acuta** ci può capitare in reparto; si somministra per via **endovenosa** un bolo di **calcio gluconato** al 10% in 50mL di glucosata al 5% per 15-30min, poi si fa un'infusione continua fino a che non riportiamo la calcemia a valori accettabili. L'ipoparatiroideo in ogni caso non raggiunge una calcemia perfettamente normale, ma si cerca di rientrare a valori vicini a 8mg/dL, che è già una buona correzione.

Dopodiché si passa alla terapia **orale** poiché la terapia ev si fa solo nella fase acuta. Si somministrano **calcio carbonato**, o per chi non lo tollera calcio citrato, e in aggiunta **calcitriolo**.

Nelle forme **lievi** basta 1g di calcio al giorno da dividere nei due pasti principali (quindi 500mg x 2), ma a volte anche 2g o più; il calcitriolo (**Rocaltrol®**) invece va dato in dosi standard, con compressa di 0,25microgrammi al giorno, di solito due dosi giornaliere e si può aumentare fino a 2 microgrammi al giorno.

Il problema è che si deve stare attenti a non fare andare il paziente in ipercalciuria, rischio che si soprattutto se si va troppo “su” col dosaggio di calcitriolo, quindi si tende sempre a rimanere intorno ai limiti inferiori del calcitriolo (0,5 microgrammi al giorno) ed eventualmente si può aumentare il dosaggio del calcio per poi aggiustarlo pian piano.

La cosa importante da ricordare per la terapia è la differenza tra fase acuta e fase cronica, poi ricordare di somministrare **calcio e calcitriolo**, in questo modo **si salva la vita al paziente**. Anche nell’infusione acuta va subito dato calcitriolo perché se manca il PTH, nonostante la somministrazione ev bypassi il problema intestinale, va ripristinato un valore corretto di calcitriolo all’interno del range. Tutto ciò prepara poi il paziente a rispondere bene alla terapia orale.