

Metabolismo

Fosfo-calcico

Malattia metabolica ossea

Osteoporosi = riduzione del volume del tessuto osseo rispetto al volume anatomico dell'osso stesso, in presenza tuttavia di un normale tra contenuto minerale e matrice organica.

Tipo I → post-menopausale

Tipo II → senile

Tipo III → secondaria

Osteomalacia = condizione patologica caratterizzata da inadeguata mineralizzazione della matrice organica dello scheletro.

Morbo di Paget osseo = condizione patologica caratterizzata da un aumento del riassorbimento osteoclastico a cui fa seguito una reazione riparativa ossea o fibrosa, disordinata e riccamente vascolarizzata.

CAUSE DI IPERCALCEMIA

Associate ad alterazioni PTH

IperPTH primitivo

Litio

FHH

Associate a neoplasie

- Metastasi litiche tt. solidi
(mammella, polmone, rene)

- Neoplasie ematologiche
(mieloma, leucemie, linfomi)

- IperCa umorale neoplastica
(polmone, rene)

↑ Vitamina D

Intossicazione vit. D

Malattie granulomatose

IperCa idiopatica dell'infanzia

↑ Turnover osseo

Ipertiroidismo

Immobilizzazione

Tiazidici

Intossicazione vit. A

Associate a mal. renali

IperPTH terziario, Al,
Sindrome latte-alkali

SINDROMI IPOCALCEMICHE

TABELLA 1

PTH-DIPENDENTI

Ipoparatiroidismo

Chirurgico

- Transitorio
- Permanente

Autoimmune

- Mutazioni attivanti del recettore del calcio
- Anomalie di sviluppo delle paratiroidi (sindrome di Di George ecc.)
- Ipocalcemia neonatale
- Da malattie infiltrative e granulomatose
- Radiazioni
- Ipomagnesemia severa
- Ipermagnesemia

PTH-INDIPENDENTI

Resistenza al PTH

Pseudoipoparatiroidismo

- Tipo 1a
- Tipo 1b
- Tipo 1c
- Tipo 2

Ipomagnesemia severa

Alterazioni del metabolismo della vitamina D

Deficit acquisiti di vitamina D

- Inadeguata esposizione alla luce solare
- Inadeguata assunzione di vitamina D con dieta
- Malassorbimento
- Insufficienza renale
- Anticonvulsivanti

Disordini ereditari del metabolismo della vitamina D

- Deficit di 1 α -idrossilasi
- Resistenza all'azione della vitamina D

Alterazione del legame del calcio

- Iperfosfemia
- Massive emotrasfusioni
- Malattie acute

Aumento dell'attività osteoblastica

- Sindrome dell'osso affamato
- Metastasi osteoblastiche

Farmaci ipocalcemizzanti

Alcune delle azioni fisiologiche del calcio

- **E' necessario per il mantenimento della normale permeabilità al sodio delle cellule nervose.**
- **E' coinvolto nel processo di neurotrasmissione.**
- **E' coinvolto nell'accoppiamento eccitazione-contrazione nelle cellule muscolari**
- **Funziona da segnale intracellulare per alcuni ormoni**
- **E' necessario al normale funzionamento di alcuni enzimi**
- **E' necessario per i processi di sintesi proteica**
- **E' importante nei processi di coagulazione del sangue**
- **E' un componente del tessuto osseo**

AZIONI METABOLICHE DEL CALCIO

● Extracellulari

- Mineralizzazione osso
- Coagulazione
- Eccitabilità neuromuscolare

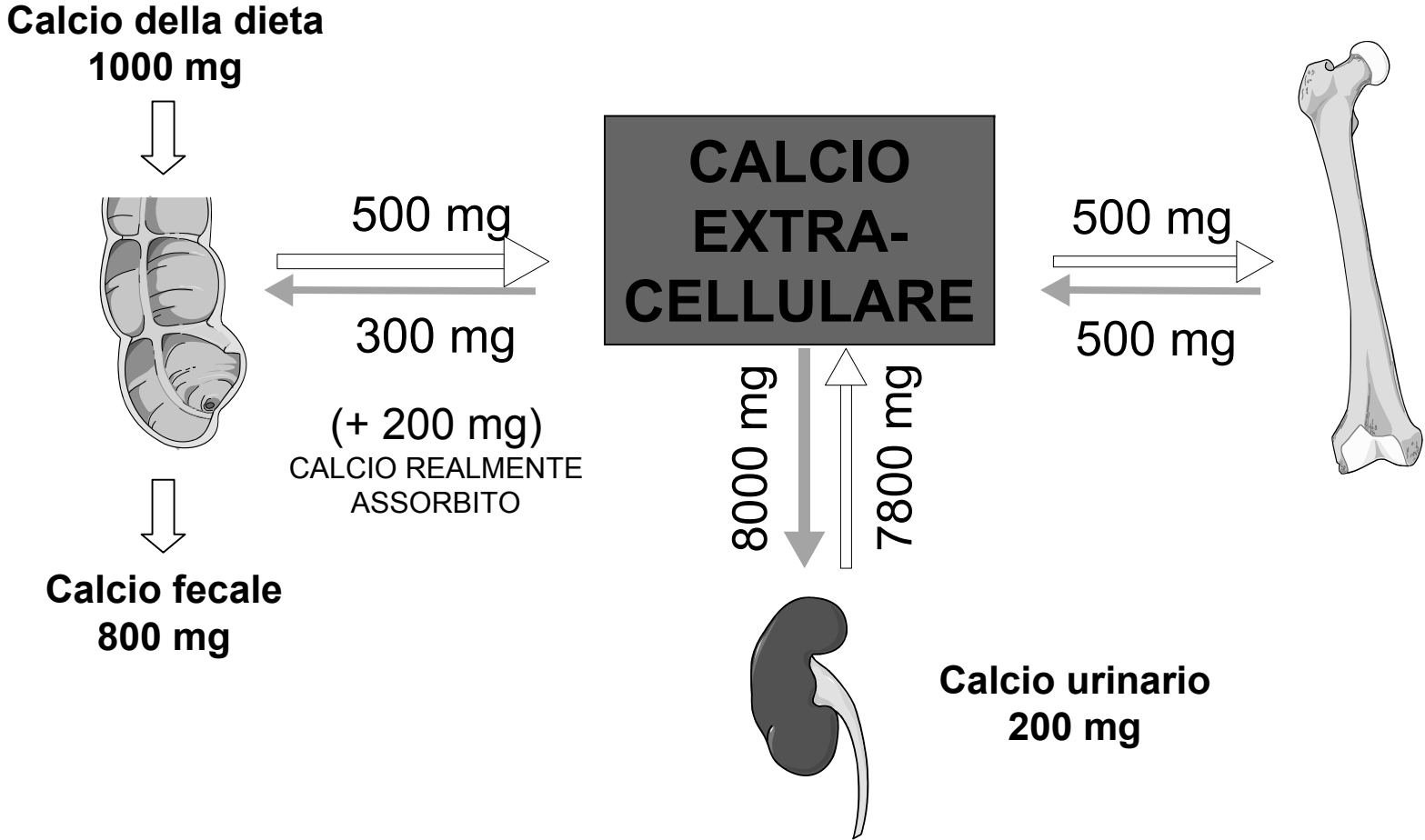
● Intracellulari

- Attivazione neuronale
- Contrazione muscolare
- Secrezione ormoni
- Secondo messaggero per ormoni e fattori di crescita
- Regolazione trascrizione genica ed attività metaboliche

RIPARTIZIONE DEL CALCIO NELL'ORGANISMO

- **CALCIO MINERALIZZATO DELLE OSSA = 98%**
 - un pool labile (0,5%), rapidamente scambiabile
 - un pool stabile, scambiabile molto più lentamente
- **CALCIO PLASMATICO = 1%**
 - ionizzato (circa 50%) — — — — — — — — — — ► **attivo**
 - legato a Proteine e Sali (circa 50%) — — — — — — — — — — ► **INattivo**
- **CALCIO EXTRACELLULARE** }
• **CALCIO INTRACELLULARE** } = 1%

"NORMALE" BILANCIO CALCICO



ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL CALCIO

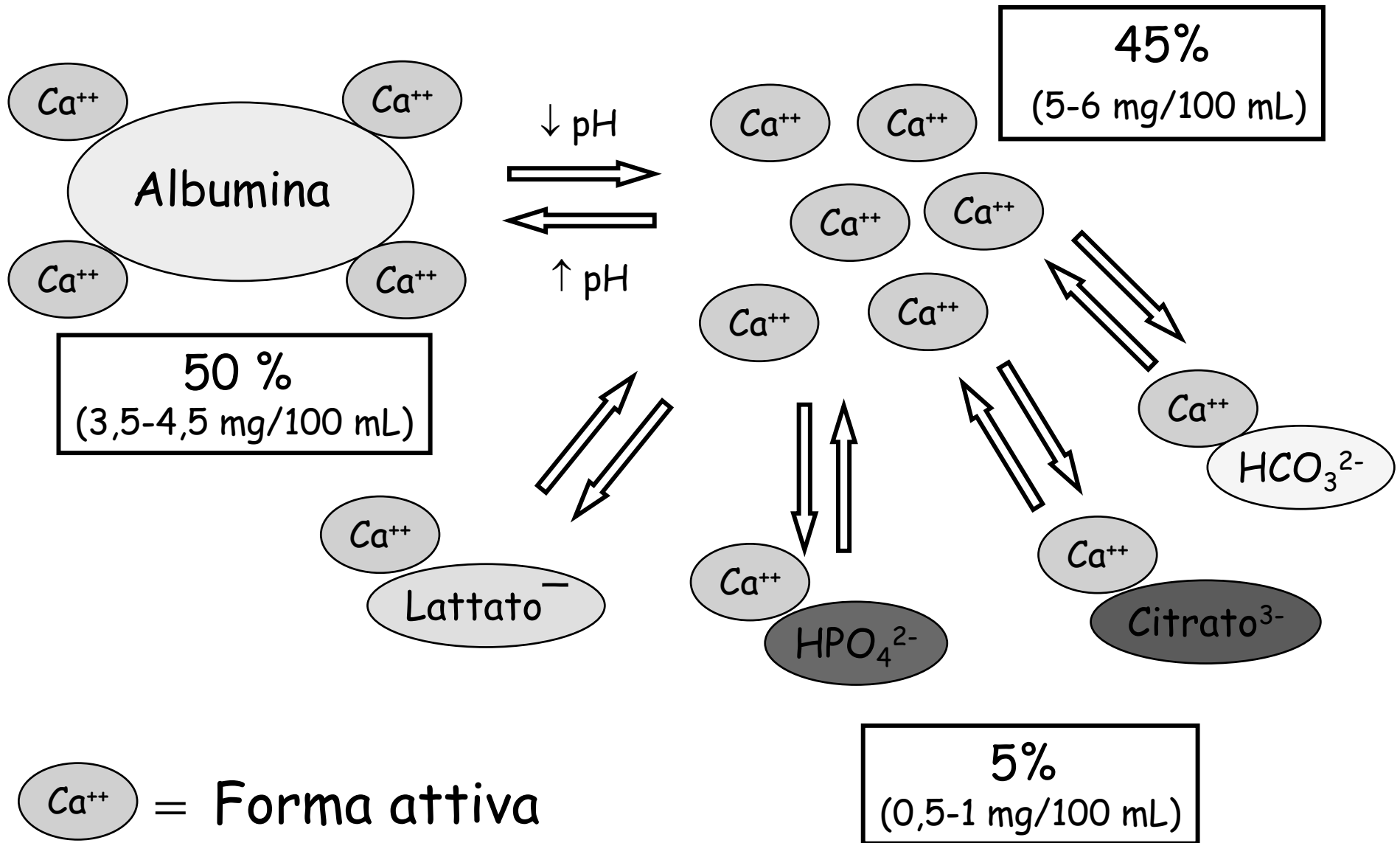
TRASPORTO PASSIVO:

- ▶ Sfrutta il gradiente osmotico tra il lume intestinale ed il torrente circolatorio
- ▶ Dipende dalle concentrazioni intestinali del calcio ionizzato e non va incontro a saturazione

TRASPORTO ATTIVO:

- ▶ Utilizza energia e dipende dalle concentrazioni intestinali della Ca-binding protein
- ▶ Il meccanismo è vitamina D dipendente

DISTRIBUZIONE DEL CALCIO NEL SANGUE



LIVELLI DI CALCIO SIERICO

mg/dl

Calcio totale	8.5 - 10.4
Calcio ionizzato	4.7
Calcio legato a proteine	4.8
Calcio complessato (fosfato, citrato, etc)	0.6

IL CALCIO

Calcolo della frazione ionizzata:

$$\text{Ca}^{++} \text{ mg/dL} = \frac{\text{Ca totale mg/dL} \times 6 - \frac{\text{proteine tot g/dL}}{6}}{\text{proteine totali g/dL} + 6}$$

LIVELLI CORRETTI DI CALCIO SIERICO

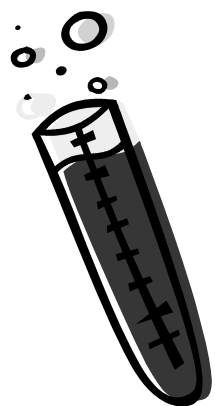
Calcio misurato + [0.8 x (4.0 - serum albumin)]

Calcio = 9.6 mg/dl
Albumina = 2.0 g/dl

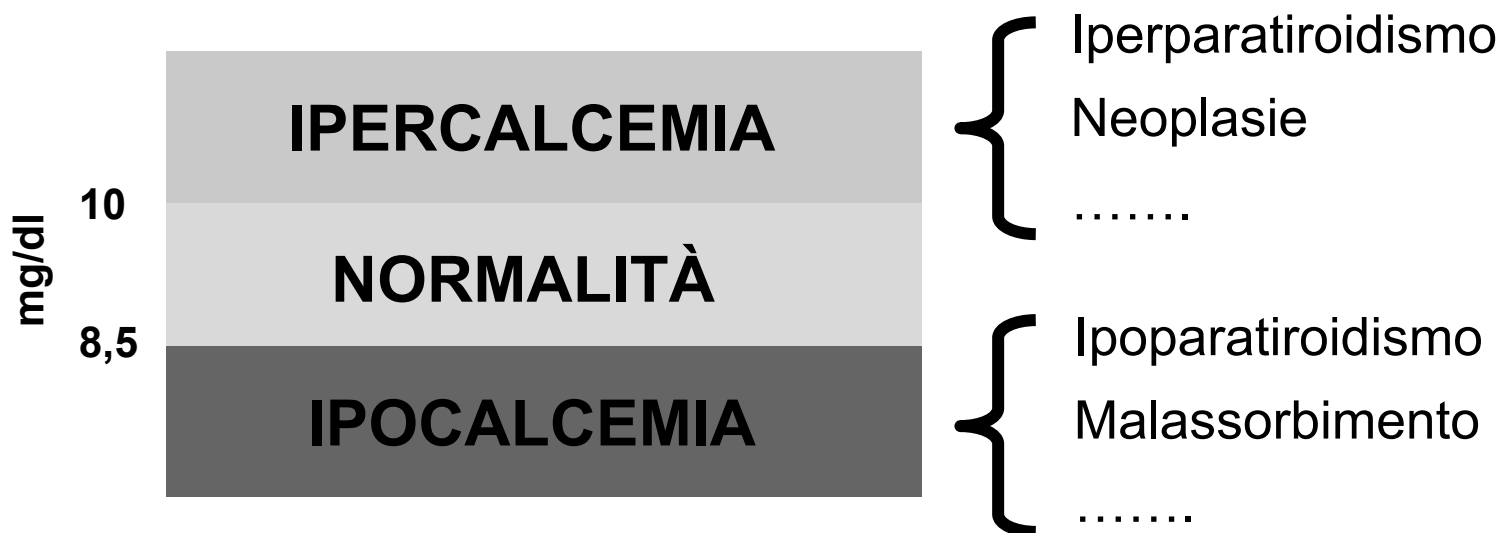
Ca corretto = 11.2
 $9.6 + [0.8 \times (4.0 - 2.0)]$

Calcio = 7.4 mg/dl
Albumina = 2.0 g/dl

Ca corretto = 9.0
 $7.4 + [0.8 \times (4.0 - 2.0)]$



LA CALCEMIA È UN PARAMETRO ESTREMAMENTE REGOLATO



REGOLAZIONE DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO E DEL FOSFATO

Organi Bersaglio

- **Osso**
 - formazione/riassorbimento
- **Rene**
 - filtrazione/riassorbimento
- **Intestino**
 - assorbimento/secrezione

Principali Ormoni

- **Paratormone (PTH)**
- **Vitamina D**
- **Calcitonina**

Omeostasi del calcio (I)

L'assorbimento del calcio avviene nel primo tratto dell'intestino

tenue e dipende da:

- pH intestinale (pH acido incrementa la quota ionizzata e ne favorisce l'assorbimento mentre un pH alcalino lo riduce)
- apporto di fosfati con la dieta (interazione chimica nel lume intestinale)
- normale apporto lipidico (formazione di sali insolubili con il calcio)

Il calcio sierico rappresenta l' 1% del calcio totale dell'organismo.

Omeostasi del calcio (II)

regolazione ormonale

L'omeostasi del calcio dipende da:

- PTH* (paratormone) → ipercalcemizzante
- CALCITONINA → ipocalcemizzante

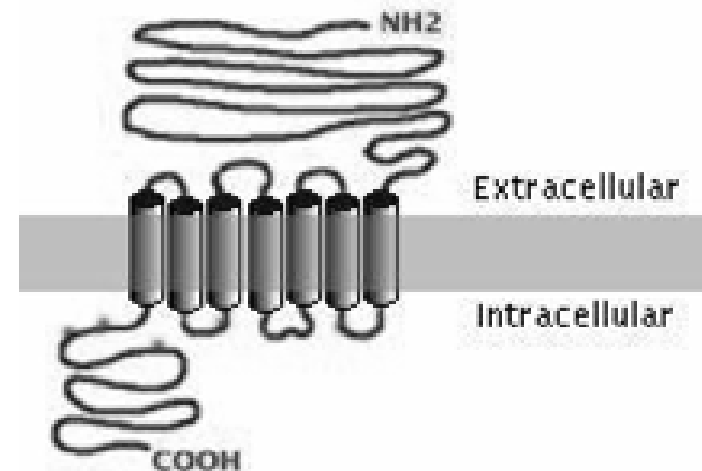
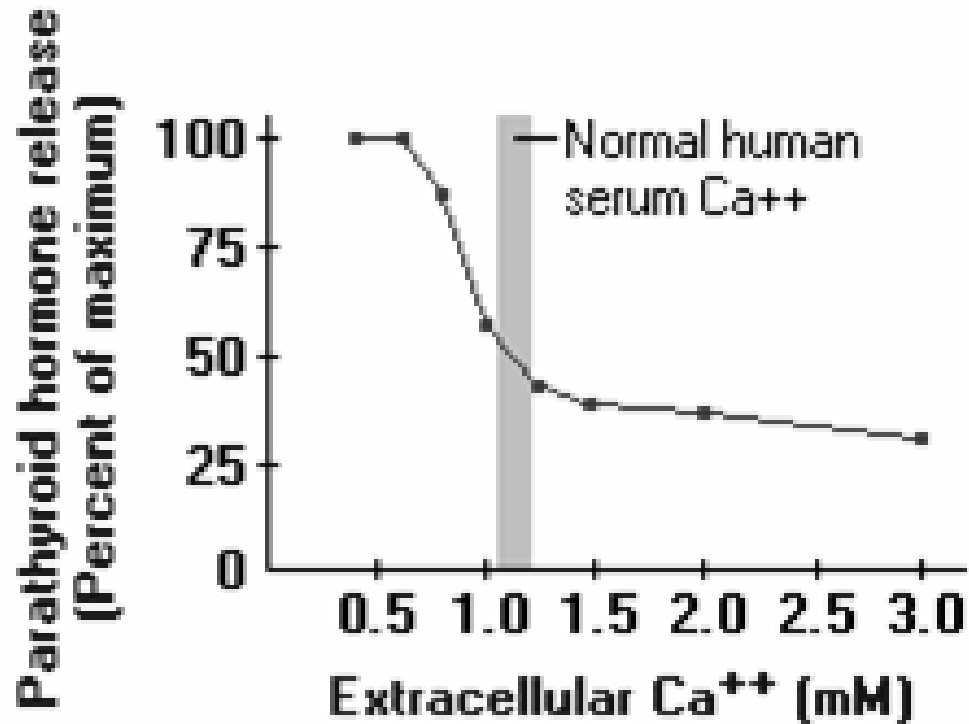
* = vitamina D dipendente

Omeostasi del calcio (III)

Le paratiroidi rispondono rapidamente ad un decremento del Ca^{++} del 5% con un incremento del PTH di quattro volte.

Il Recettore del **CALCIO** extracellulare

Il recettore del calcio delle paratiroidi



Il Recettore del **CALCIO** extracellulare

Fu proposto nelle cellule delle paratiroidi nel 1986.

Fu clonato e caratterizzato nel 1993.

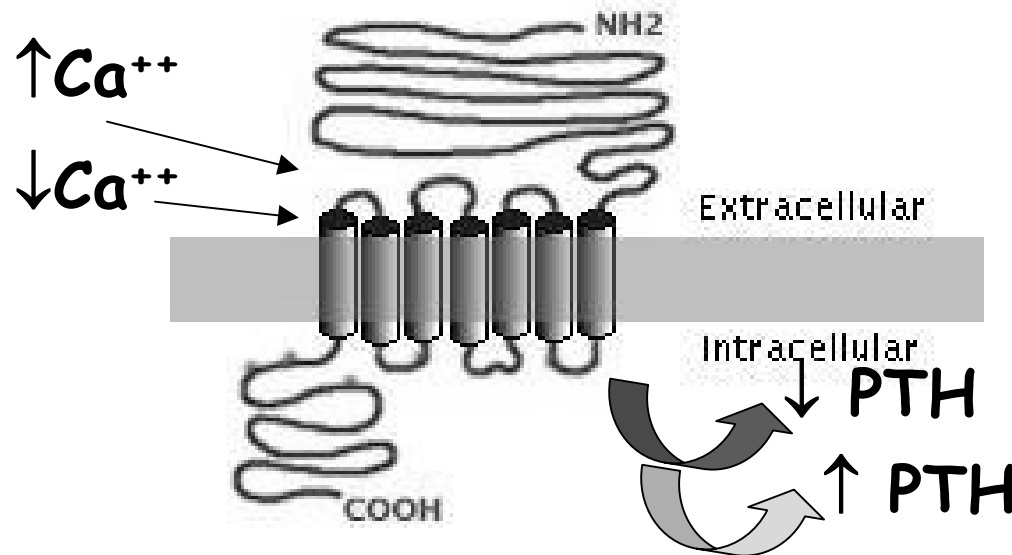
Il recettore per il calcio riconosce il calcio ionizzato come suo ligando (riconosce come ligando un atomo piuttosto che una molecola).

I calcimimetici (cinacalcet) agiscono legandosi al recettore del calcio sulle paratiroidi e sono così in grado di sopprimere potentemente la produzione di PTH.

I calcimimetici sono anche in grado di abbassare il prodotto $Ca \times P$.

CaR (3q13.3-21)

E' un recettore accoppiato a proteine G. La sua stimolazione da parte del Ca^{++} porta ad attivazione PLC ed inibizione adenilato ciclasti, con riduzione della secrezione di PTH.



Si trova espresso in molti tipi cellulari, incluse le paratiroidi, la tiroide (cellule C) ed il rene

Sono state descritte anche mutazioni attivanti, che determinano ipocalcemia ipercalciurica (AD)

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH)

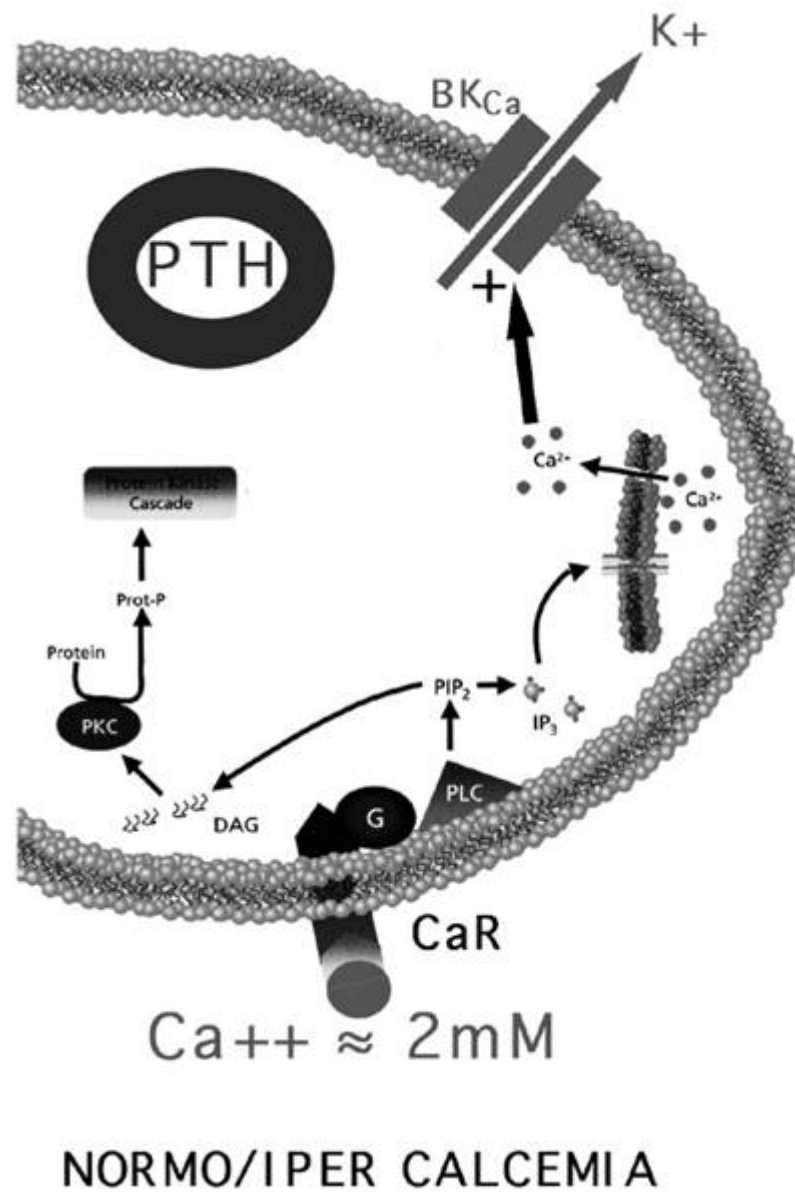
FHH è una sindrome caratterizzata da una solitamente asintomatica alterazione dei valori della calcemia, con relativa ipocalciuria e valori inappropriatamente nella norma di PTH

E' caratterizzata da un alterato set-point della sensibilità del PTH ai valori della calcemia (resistenza delle paratiroidi all'effetto inibitorio del Ca^{++} sulla secrezione di PTH) e da aumentato riassorbimento renale di Ca^{++}

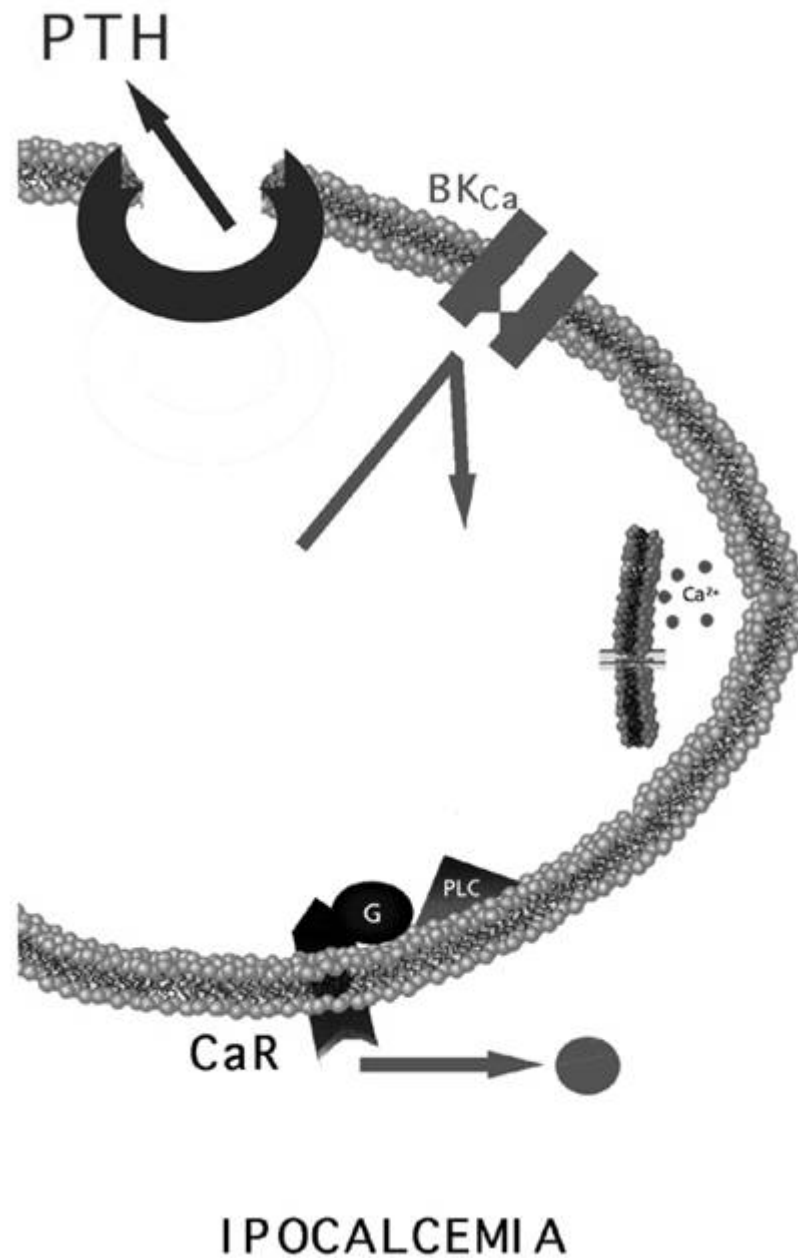
FHH è trasmessa con carattere ereditario, in maniera AD, ed esistono rare forme con mutazione in omozigosi, che determinano quadri di severo iperPTH neonatale

FHH è causata da mutazioni inattivanti del recettore del Ca^{++} (CaR)

Trasduzione del Recettore del CALCIO extracellulare

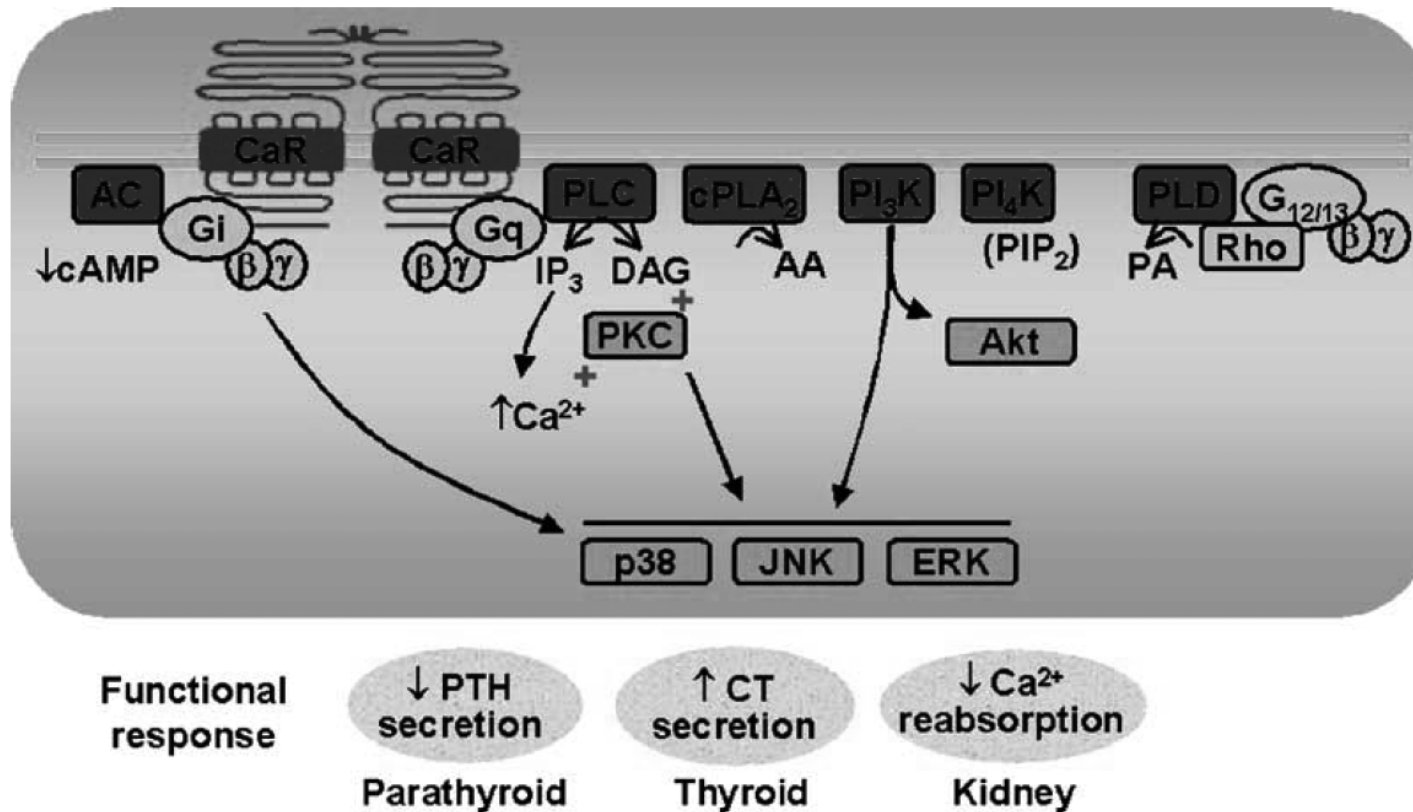


Trasduzione del Recettore del CALCIO extracellulare



Extracellular Calcium Sensing Receptor (CaR)

CaR related signaling pathway



PTH: key endocrine factor in systemic Ca²⁺ homeostasis and involve moving Ca²⁺ between bone and blood; Stimulate net bone loss or formation;

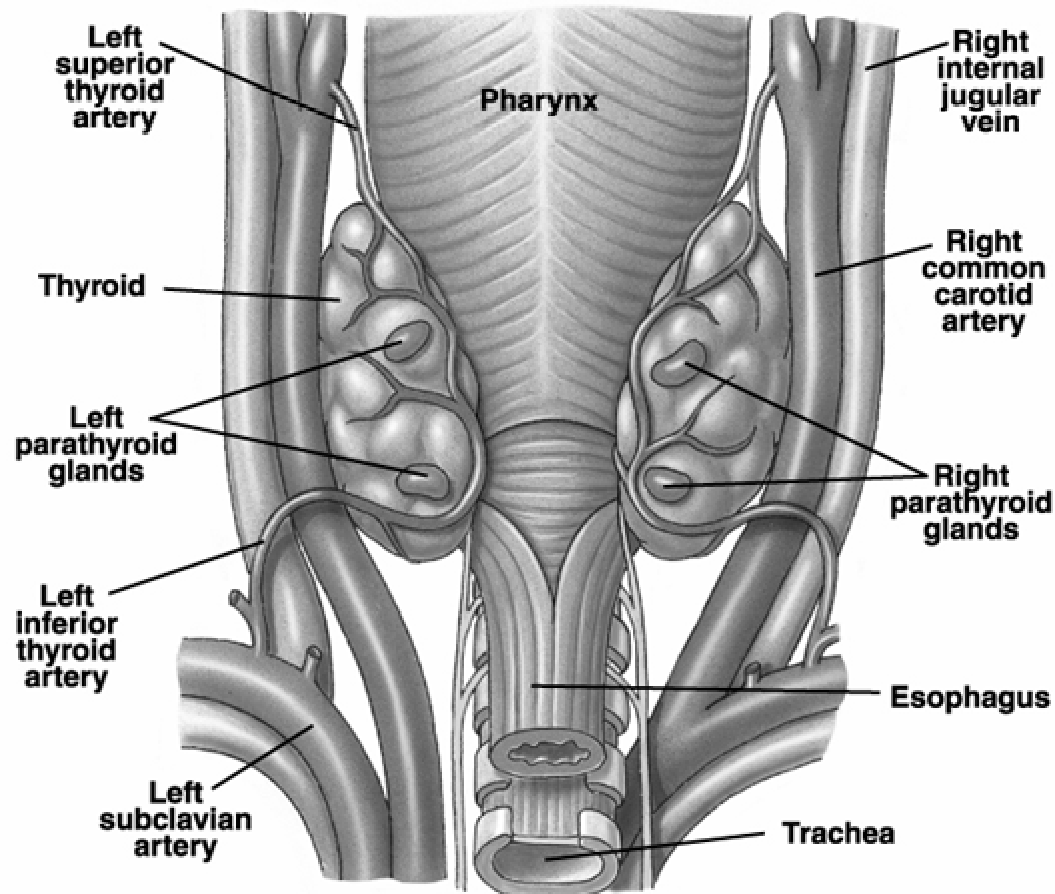
L'ormone Paratiroideo PTH

Ormone proteico (84 aa)

Prodotto dalle paratiroidi

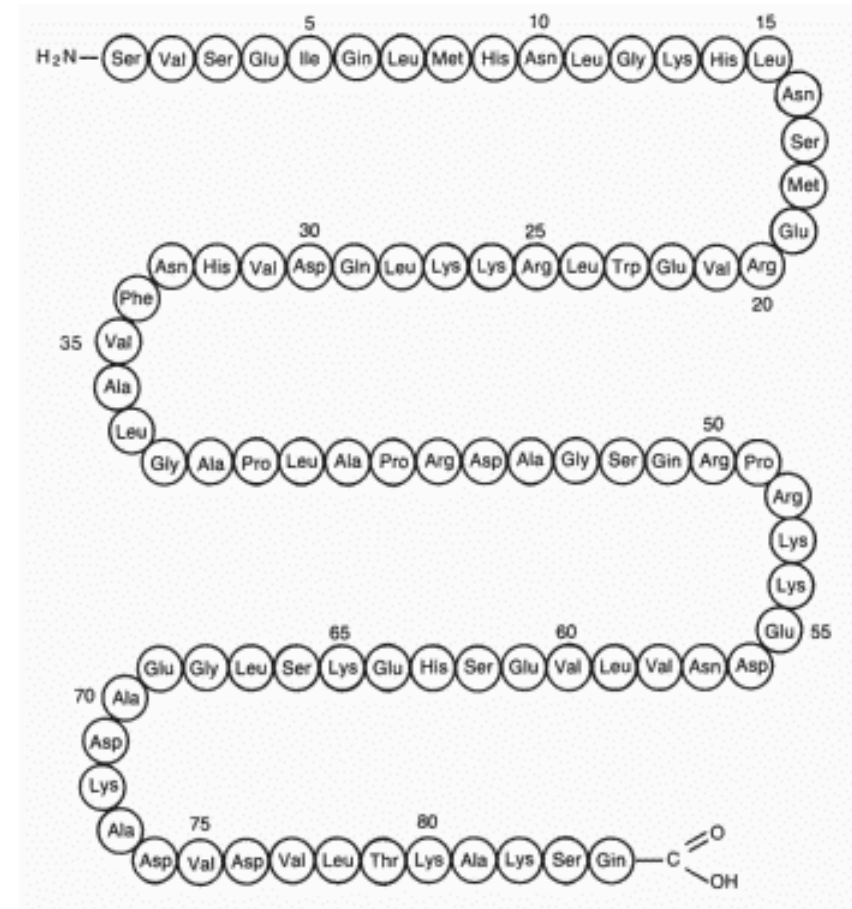
Circola in forma libera nel plasma

Approssimativamente 30 pg/ml o 3×10^{-12} M



Paratormone (PTH)

- **Polipeptide di 84 aminoacidi**
- **E' trasformato nel fegato nella sua forma attiva (frammento N-terminale) ed inattiva (frammento C-terminale)**
- **La secrezione e' stimolata da bassi livelli di Ca^{++} e soppressa da alti livelli di Ca^{++}**



Il Paratormone

Il paratormone (PTH) è un ormone "calciotropo", responsabile cioè del mantenimento del corretto livello ematico del calcio.

Il PTH intatto è un polipeptide a catena singola di 84 aminoacidi e un peso molecolare di ca. 9500 Dalton che viene prodotto nelle paratiroidi e secreto nel circolo sanguigno.

Il frammento N-terminale biologicamente attivo ha un'emivita di pochi minuti. La misurazione selettiva del paratormone (principalmente) intatto consente di accertare direttamente l'attività secretoria delle paratiroidi.

Inoltre è stata riportata la determinazione intraoperatoria del PTH durante la resezione degli adenomi delle paratiroidi; tale determinazione rende possibile al chirurgo di valutare, in base alla rapida diminuzione del PTH, la completezza della resezione.

Effetti Biologici del Paratormone

- Rene**
- Aumenta l'escrezione urinaria di cAMP
 - Aumenta il riassorbimento del calcio a livello del tubulo distale
 - Riduce il riassorbimento tubulare del PO_4
 - Aumenta l'attività della Vitamina D (\uparrow 1- α idrossilasi)
- Ossa**
- Aumenta il riassorbimento di calcio e PO_4 dall'osso ai liquidi extracellulari
- Intestino**
- Indirettamente aumenta l'assorbimento di calcio e PO_4 agendo sulla sintesi della Vitamina D

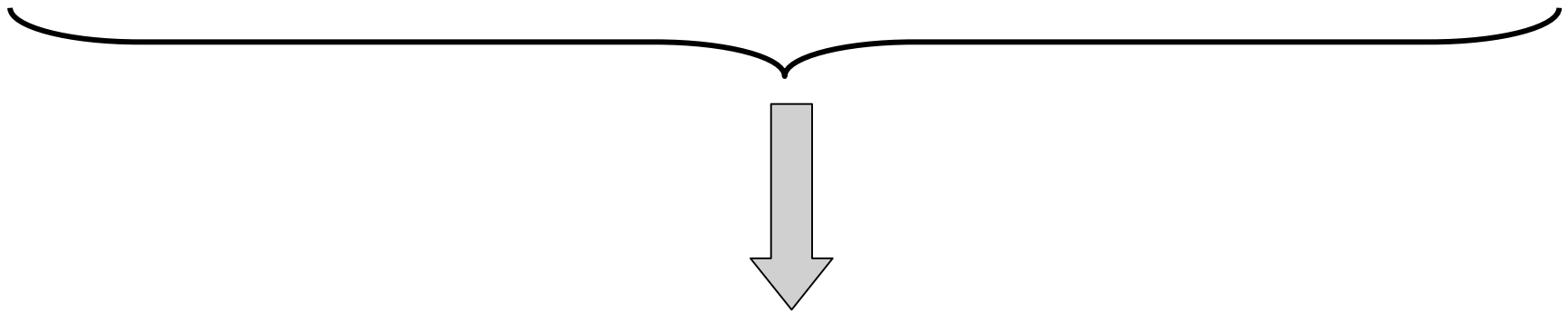
Siti di azione del PTH

Direttamente:

- OSSO
- RENE

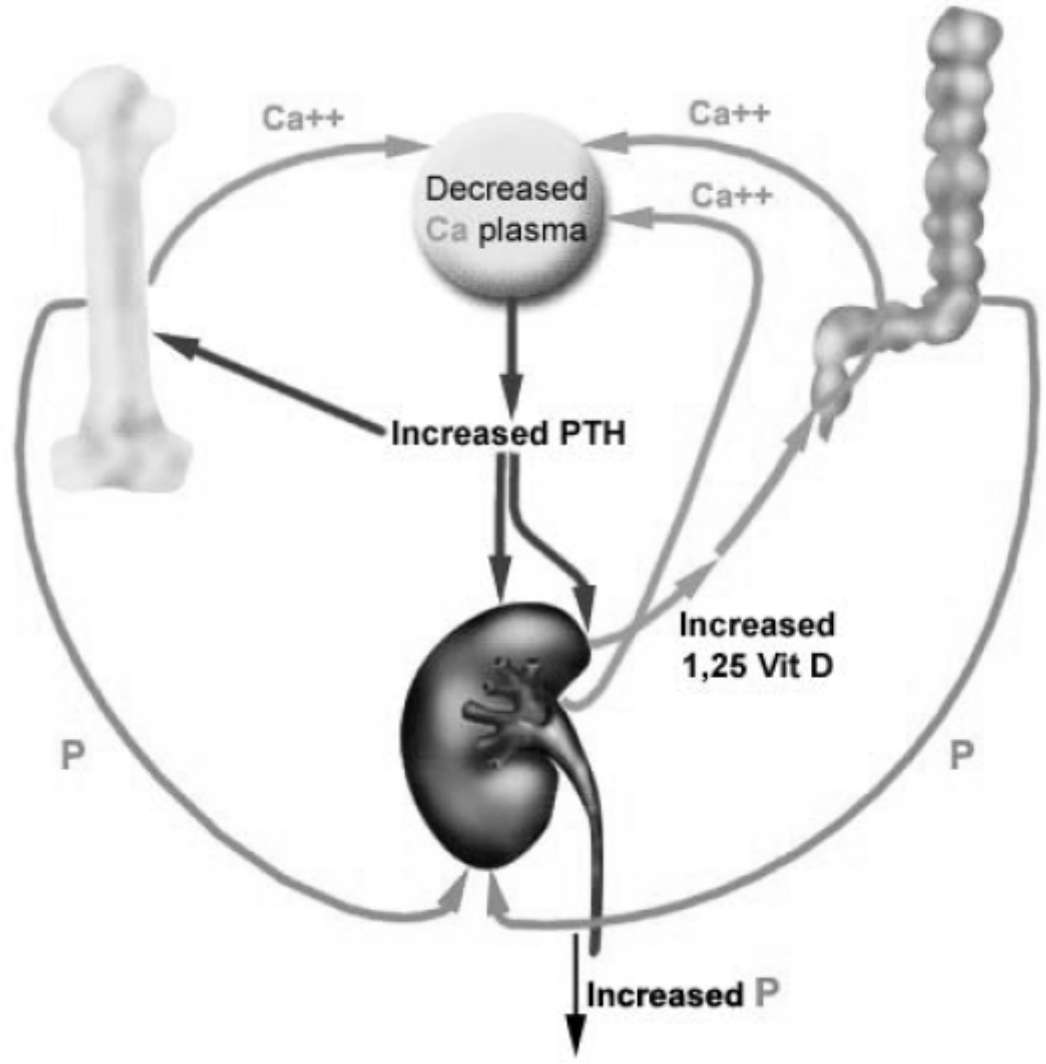
Indirettamente:

- INTESTINO TENUE
(attraverso la VIT. D)

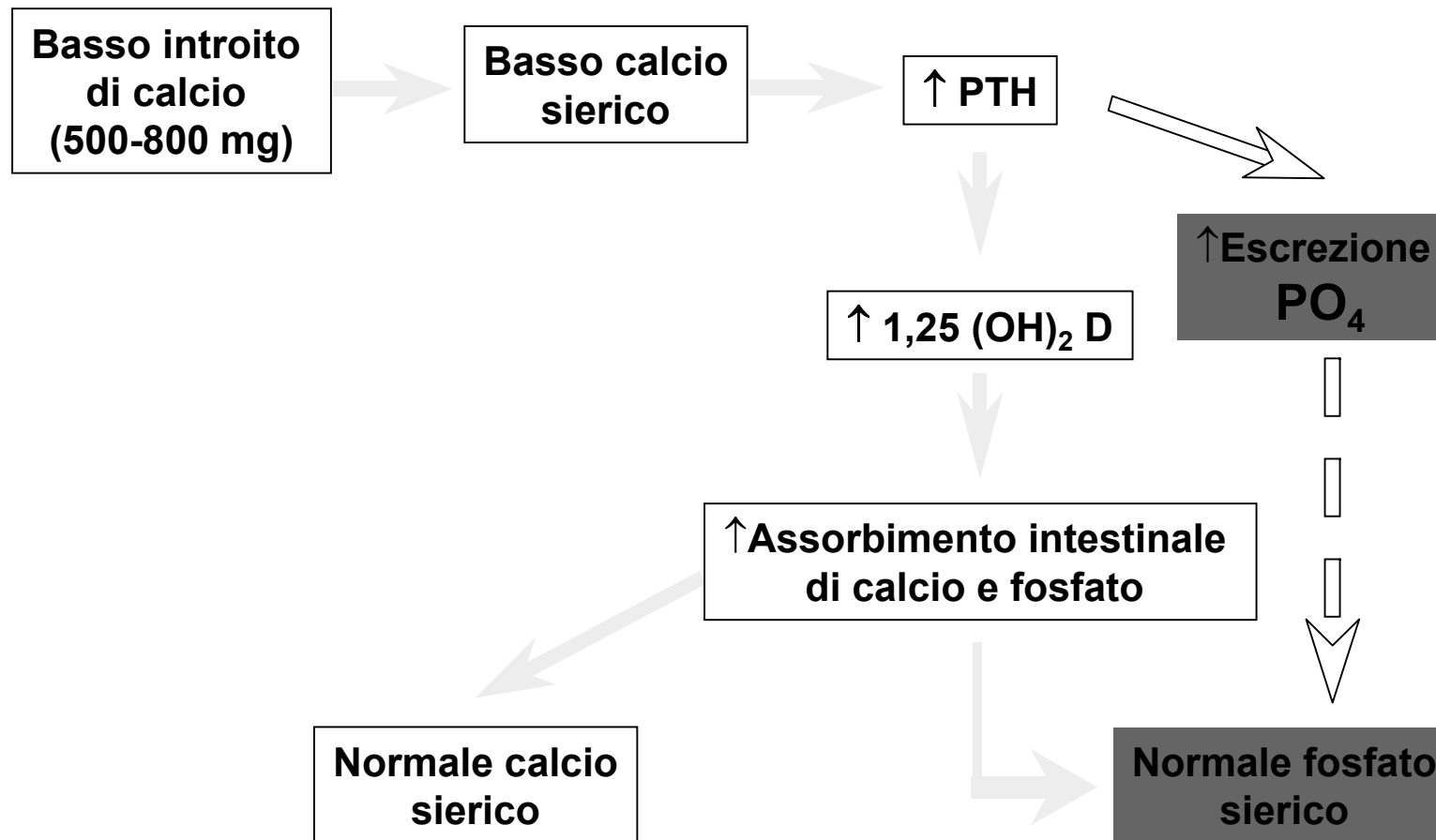


Mobilizzazione del Ca^{++} nel fluido extracellulare

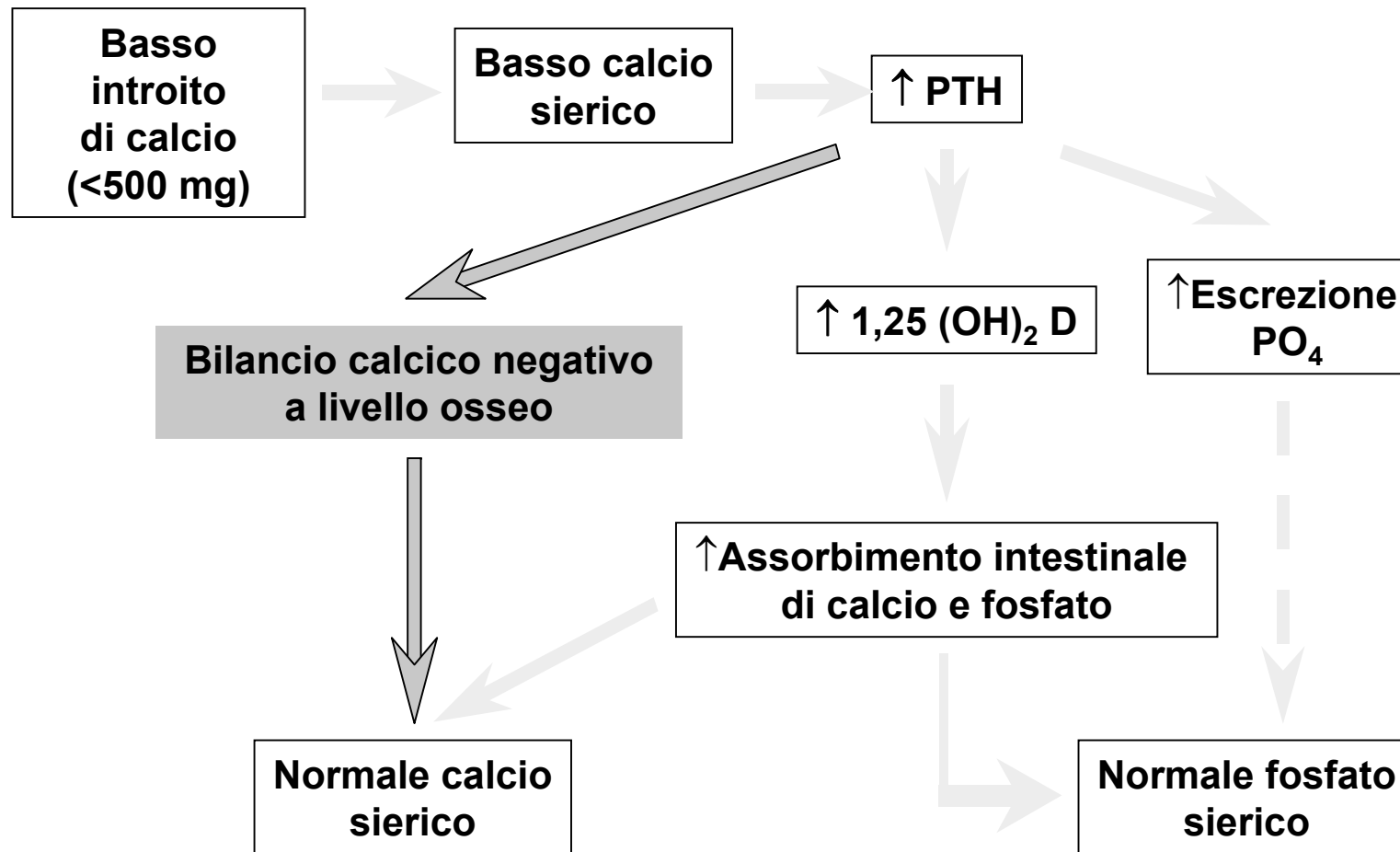
Effetti del PTH



INTROITO DI CALCIO DA NORMALE A BASSO



INTROITO DI CALCIO DA BASSO A MOLTO BASSO



IPOCALCEMIA

TIPO
DI RISPOSTA

TEMPO
DI RISPOSTA

**Esocitosi del PTH contenuto
nelle cellule paratiroidee**

SECONDI - MINUTI

**Riduzione della degradazione
intracellulare del PTH**

MINUTI - 1 ORA

**Aumento dell'attività
del gene del PTH**

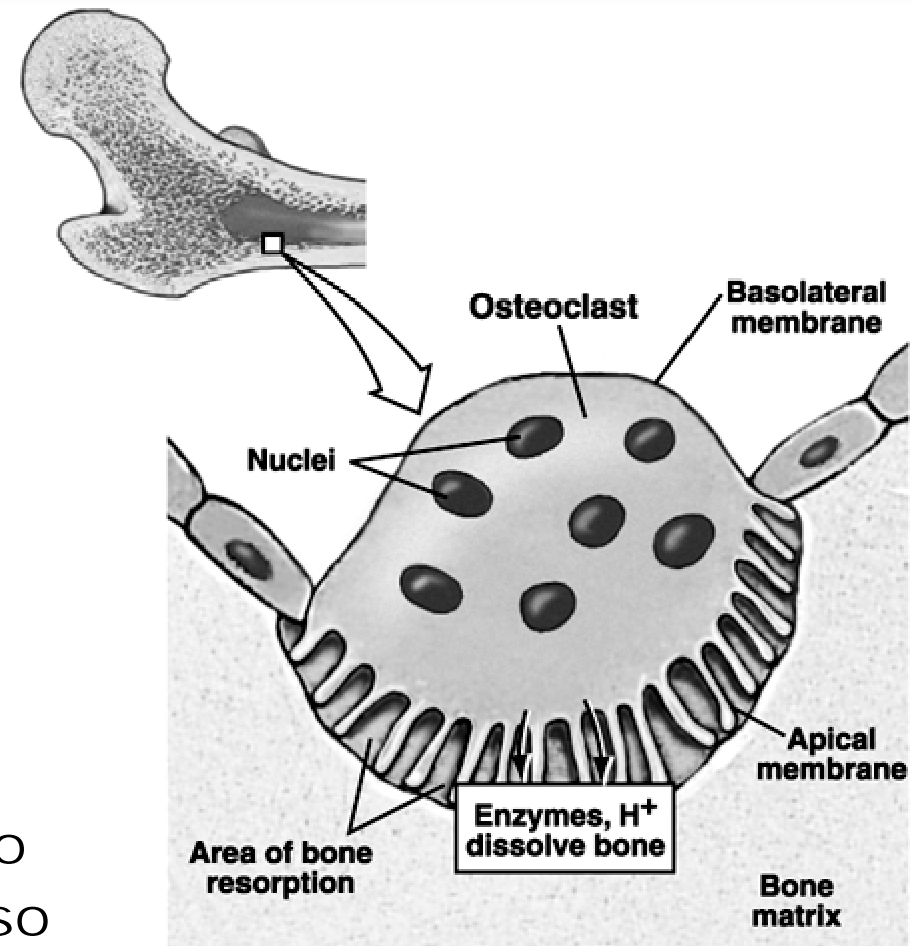
ORE - GIORNI

**Aumento della proliferazione
delle cellule paratiroidee**

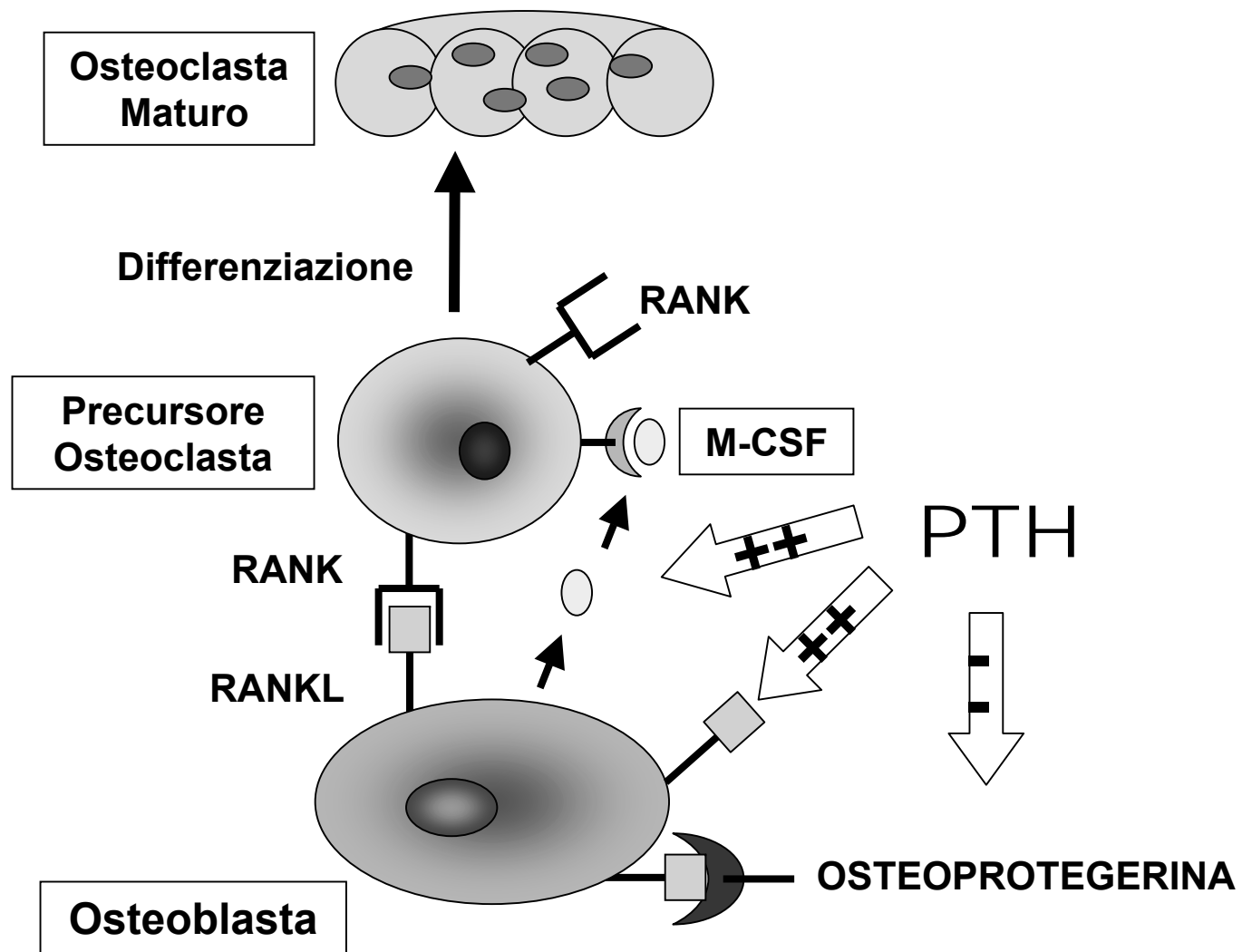
GIORNI - SETTIMANE

:- Dinamica ossea

L'osso è un organo complesso con cellule deputate a un continuo processo di rimodellamento nel quale l'osso mineralizzato è riassorbito dagli osteoclasti (liberando calcio e fosfato) ed è formato dagli osteoblasti (depositando calcio e fosfato)



- gli osteoblasti depongono l'osso
- gli osteoclasti riassorbono l'osso
- gli osteociti ricoprono le superfici dell'osso non in crescita
- i processi di modellamento avvengono sulle superfici ossee
- Il modellamento è controllato da ormoni, fattori di crescita, citochine
- il modellamento osseo è regolato per compensare i cambiamenti



Marcatori di formazione e di riassorbimento ossei

Formazione

- Fosfatasi alcalina totale
- Fosfatasi alcalina ossea
- Osteocalcina
- Peptidi del procollagene tipo I
 - Propeptide C-terminale (PICP)*
 - Propeptide N-terminale (PINP)*

Riassorbimento

- Fosfatasi acida tartrato-resistente
- Idrossiprolina
- Crosslinks piridinolinici
 - Piridinolina (Pyr)*
 - Desossipiridinolina (DPyr)*
 - N-telopeptide del collagene tipo I (NTx)*
 - C-telopeptide del collagene tipo I (CTx)*

N.B. I marcatori di formazione e la fosfatasi acida tartrato-resistente sono dosabili solo nel siero; idrossiprolina, Pyr e DPyr sono dosabili solo nelle urine; NTx e CTx sono dosabili sia nel siero che nelle urine.

MARCATORI DI OSTEOSINTESI

OSTEOCALCINA Prodotta dagli osteoblasti, è la principale proteina della matrice ossea. Lega il Ca ed ha affinità per la idrossiapatite. Interviene nel processo di mineralizzazione

FOSFATASI ALC OSSEA Glicoproteina che idrolizza monoesteri fosforici. Si trova negli osteoblasti ed interviene nel processo di mineralizzazione

COLLAGENE TIPO 1 (frammenti terminali) Rappresenta il 90% della componente organica dell'osso. Prodotto dagli osteoblasti ed anche dalle cellule endoteliali.

MARCATORI DI OSTEOLISI

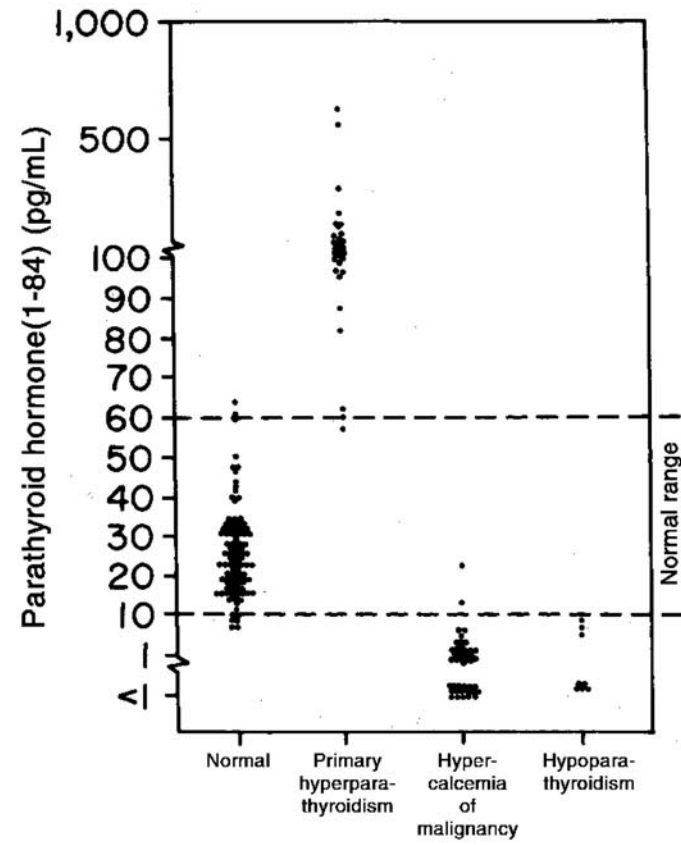
FOSFATASI ACIDA TARTRATO RESISTENTE (TRAP) Prodotta dagli osteoclasti, ma anche dalle cellule ematiche. Pertanto può essere aumentata anche in caso di emolisi

IDROSSIPROLINA Si libera durante il riassorbimento osseo. Ha dei limiti come marcatore di osteolisi: infatti si libera anche durante la formazione di collagene (neoformazione osso). Può inoltre essere assunta con la dieta (alimenti di origine animale)

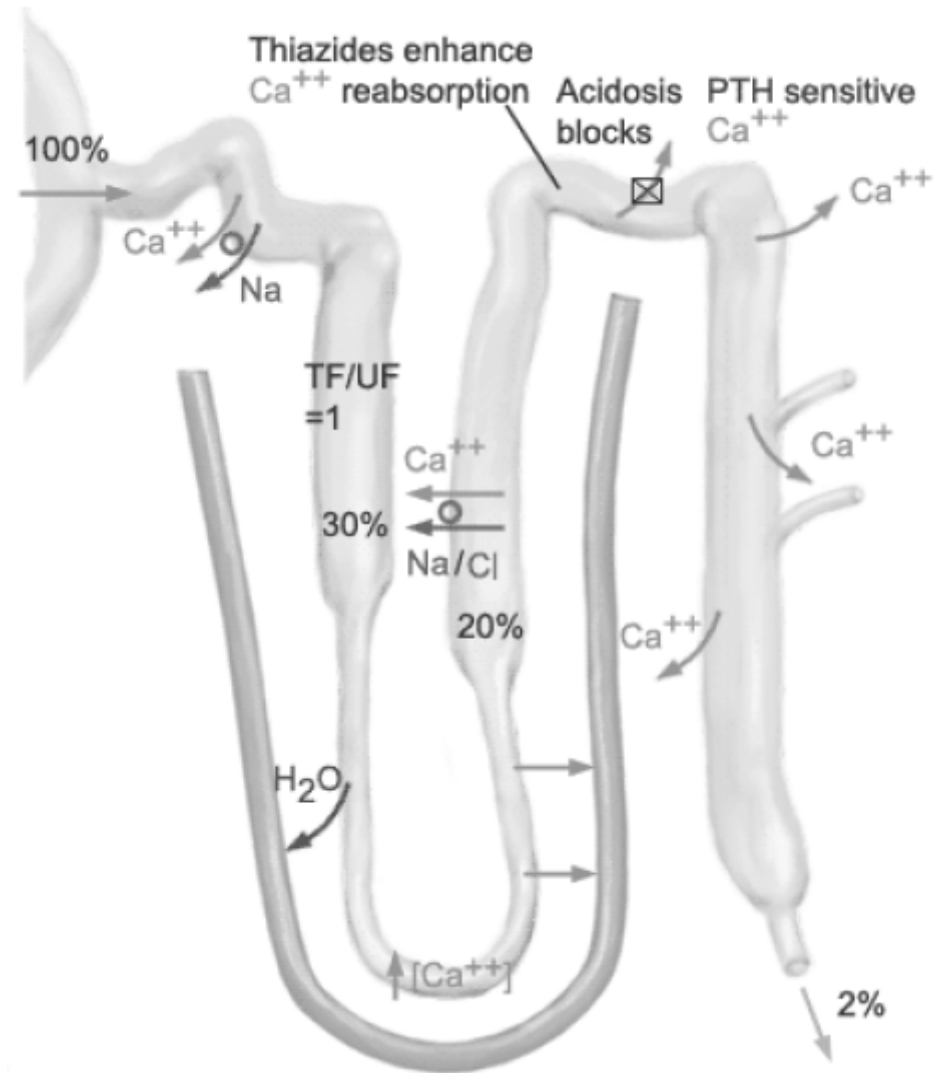
PIRIDINOLINA & DEOSSIPRIDINOLINA Derivano dalla digestione del collagene e non sono influenzate dalla dieta. La deossipir. è più specifica del tessuto osseo. Livelli molto elevati si osservano ad es. in metastasi osteolitiche.

N-TELOPEPTIDE CROSS-LEGATO DEL COLLAGENE DI TIPO I (NTx) Derivano dalla digestione del collagene

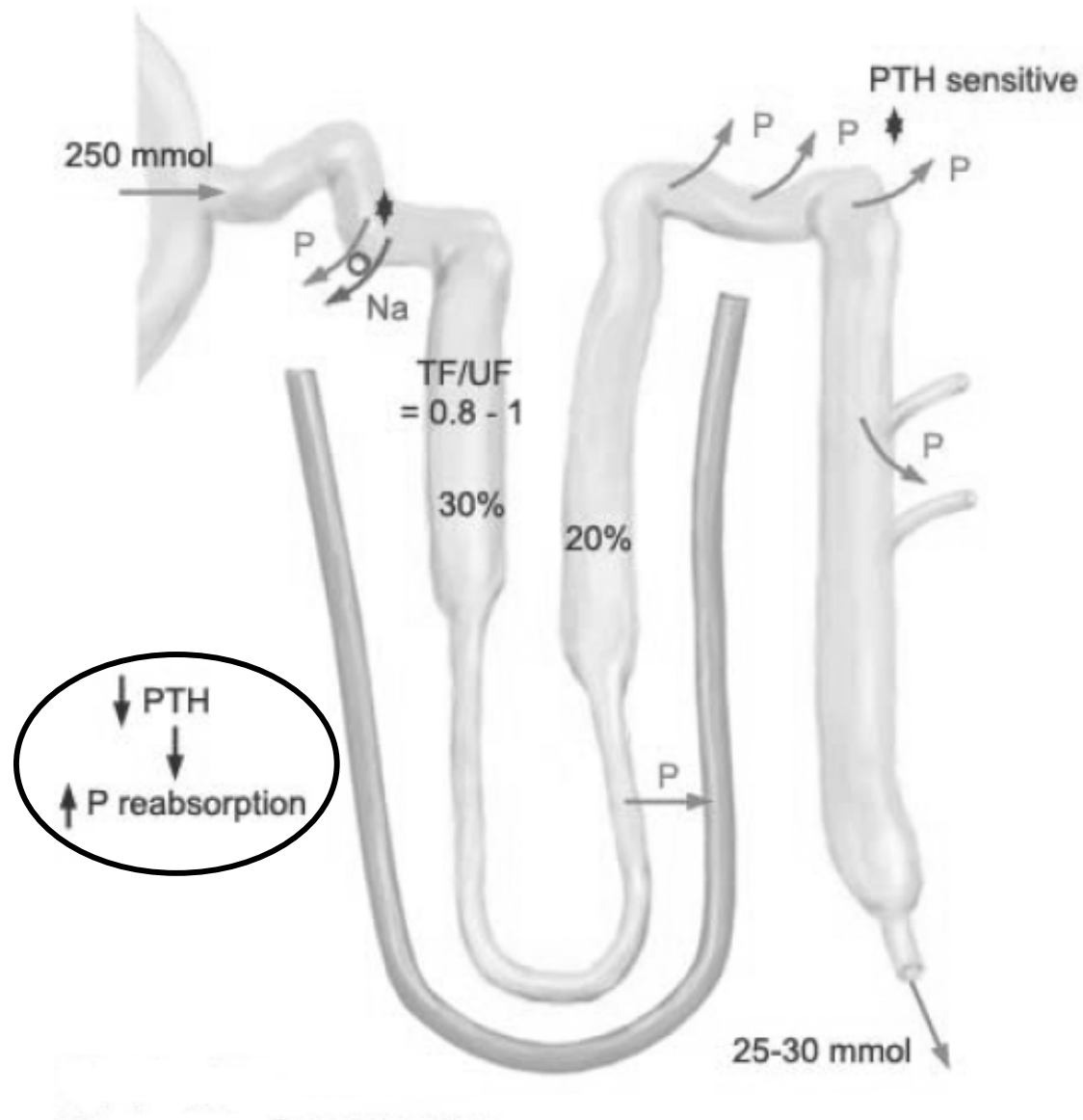
DOSAGGIO PARATORMONE



Controllo del Calcio a livello renale



Controllo del Fosfato a livello renale



Omeostasi del Fosfato

Il fosforo inorganico ingerito con gli alimenti è:

- assorbito nelle porzioni prossimali dell'intestino
- eliminato per via fecale
- eliminato per via urinaria (maggior parte)

La concentrazione dei fosfati è regolata dal **PTH** ed è in equilibrio con quella del calcio \Rightarrow

$$Ca \times P = 35-40$$

N.B. un aumento dei fosfati plasmatici determina una riduzione della concentrazione del calcio con meccanismo ignoto.

Metabolismo del fosfato

- ~ 700 g depositati nei tessuti molli e duri
- ~ 500 mg nei fluidi extracellulari
- i reni filtrano 6 g al giorno di fosfato; il 10% del quale viene perso con le urine
- l'escrezione urinaria di fosfato è sotto controllo ormonale

Forme di fosfato nel sangue

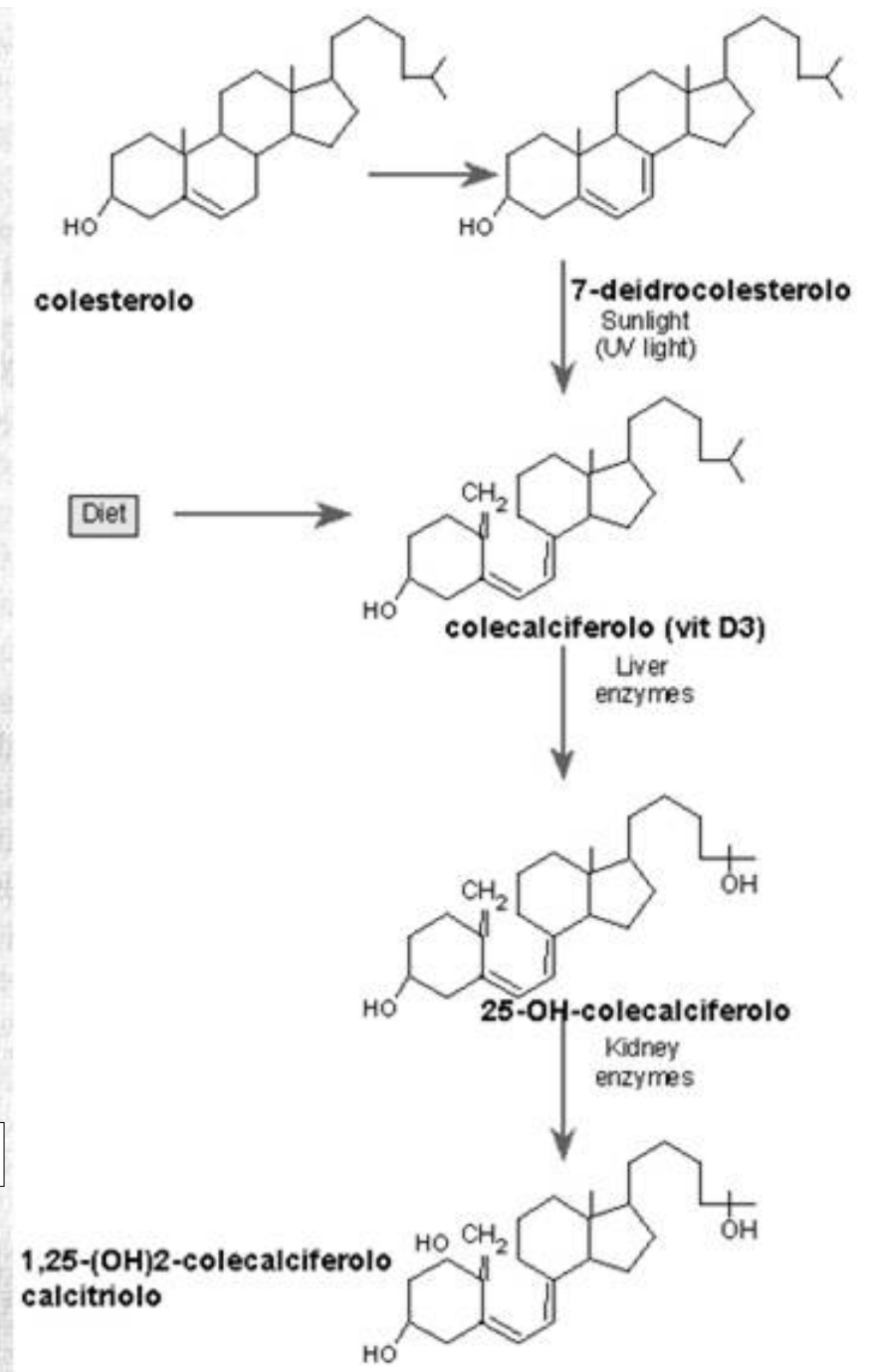
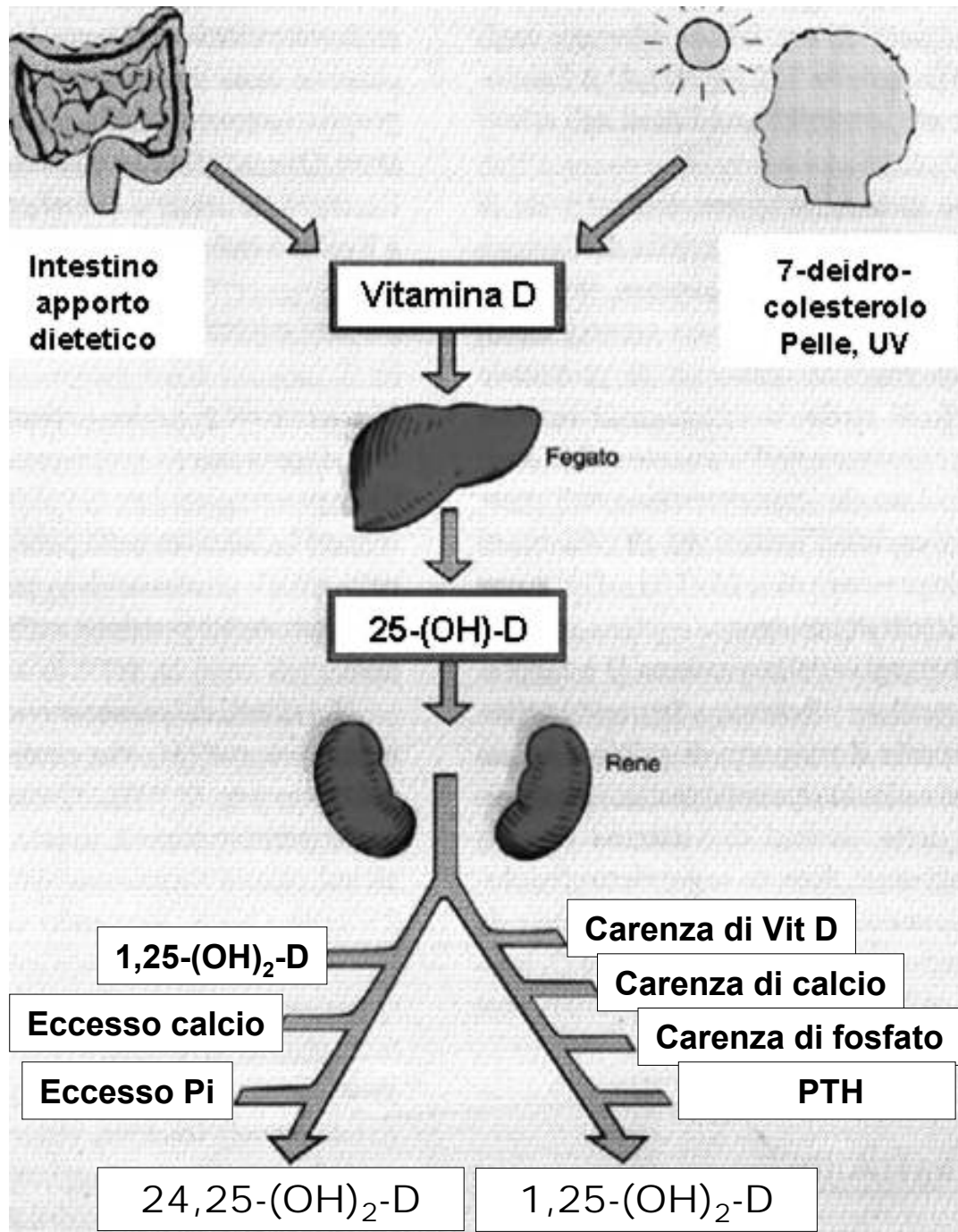
Concentraz. Plasmatica 2.5 - 2.45 mg/dl o 0.81 - 1.45 mM

HPO_4^{2-} (80%)

H_2PO_4^- (20%)

FOSFATO: fisiologia

- Svolge funzioni di sistema tampone nel compartimento intracellulare
- Importante costituente di varie macromolecole quali:
 - acidi nucleici
 - fosfolipidi,
 - alcuni intermedi metabolici
 - fosfoproteine.
- Componente del tessuto osseo



Azioni dell' 1,25 diOH-colecalciferolo

- **Aumenta l'assorbimento di Ca^{2+} intestinale (aumenta la trascrizione di geni coinvolti nell'uptake di calcio nell'enterocita)**
- **Aumenta debolmente il riassorbimento renale di Ca^{2+}**
- **Stimola il rimodellamento osseo**
- **Sopprime l'espressione del gene del PTH**

CAUSE DI IPERCALCEMIA

Associate ad alterazioni PTH

IperPTH primitivo

Litio

FHH

Associate a neoplasie

- Metastasi litiche tt. solidi
(mammella, polmone, rene)

- Neoplasie ematologiche
(mieloma, leucemie, linfomi)

- IperCa umorale neoplastica
(polmone, rene)

↑ Vitamina D

Intossicazione vit. D

Malattie granulomatose

IperCa idiopatica dell'infanzia

↑ Turnover osseo

Ipertiroidismo

Immobilizzazione

Tiazidici

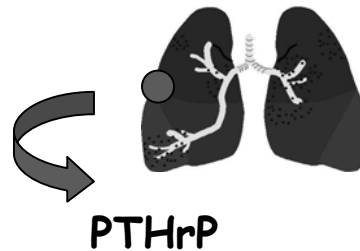
Intossicazione vit. A

Associate a mal. renali

IperPTH terziario, Al,
Sindrome latte-alkali

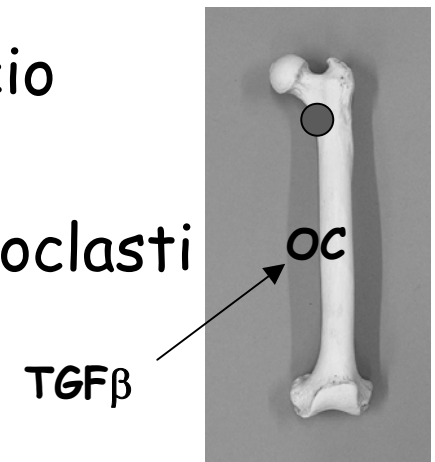
IPERCALCEMIE ASSOCIATE A NEOPLASIE

IperCa umorale neoplastica (polmone, rene) → sintesi PTHrP



Metastasi litiche tt. solidi (mammella, polmone, rene) → osteolisi e rilascio di Ca

Neoplasie ematologiche (mieloma, leucemie, linfomi) → attivazione osteoclasti (es. TGFβ)



IPERCALCEMIA (I)

CAUSE:

- iperparatiroidismo primitivo
- iperparatiroidismo secondario a malattie renali
- sindrome da PTH ectopico (neoplasie)
- metastasi ossee
- sarcoidosi
- ipercalcemia umorale maligna
- immobilizzazione prolungata

IPERCALCEMIA (II)

CAUSE:

- **intossicazione da vitamina D**
- **ipertiroidismo**
- **sindrome di Burnett (latte-alcalini)** → condizione acquisita nella quale è presente ipercalcemia e pH del sangue alcalino per eccessiva ingestione di latte e/o utilizzo di antiacidi.
- **farmaci tiazidici**
- **morbo di Paget** → condizione patologica caratterizzata da un aumento del riassorbimento osteoclastico a cui fa seguito una reazione riparativa ossea o fibrosa, disordinata e riccamente vascolarizzata.
- **mieloma e leucocitsi**

Sintomi e Segni dell'ipercalcemia (I)

1) Interessamento del Sistema Nervoso Centrale

- Letargia
- Depressione
- Stupore
- Coma

2) Interessamento Neuromuscolare

- Astenia
- Miopatia prossimale
- Ipotrofia muscolare

3) Interessamento cardiovascolare

- Ipertensione
- Bradicardia
- Potenziamiento effetti tossici della digitale

Sintomi e Segni dell'ipercalcemia (II)

4) Interessamento renale

- Poliuria
- Nefrolitiasi
- Nefrocalcinosi

5) Interessamento gastro-intestinale

- Nausea, Vomito
- Stipsi
- Dispepsia
- Ulcera peptica
- Pancreatite

6) Calcificazioni tessuti molli

- Prurito
- Condrocalcinosi
- Nefrocalcinosi

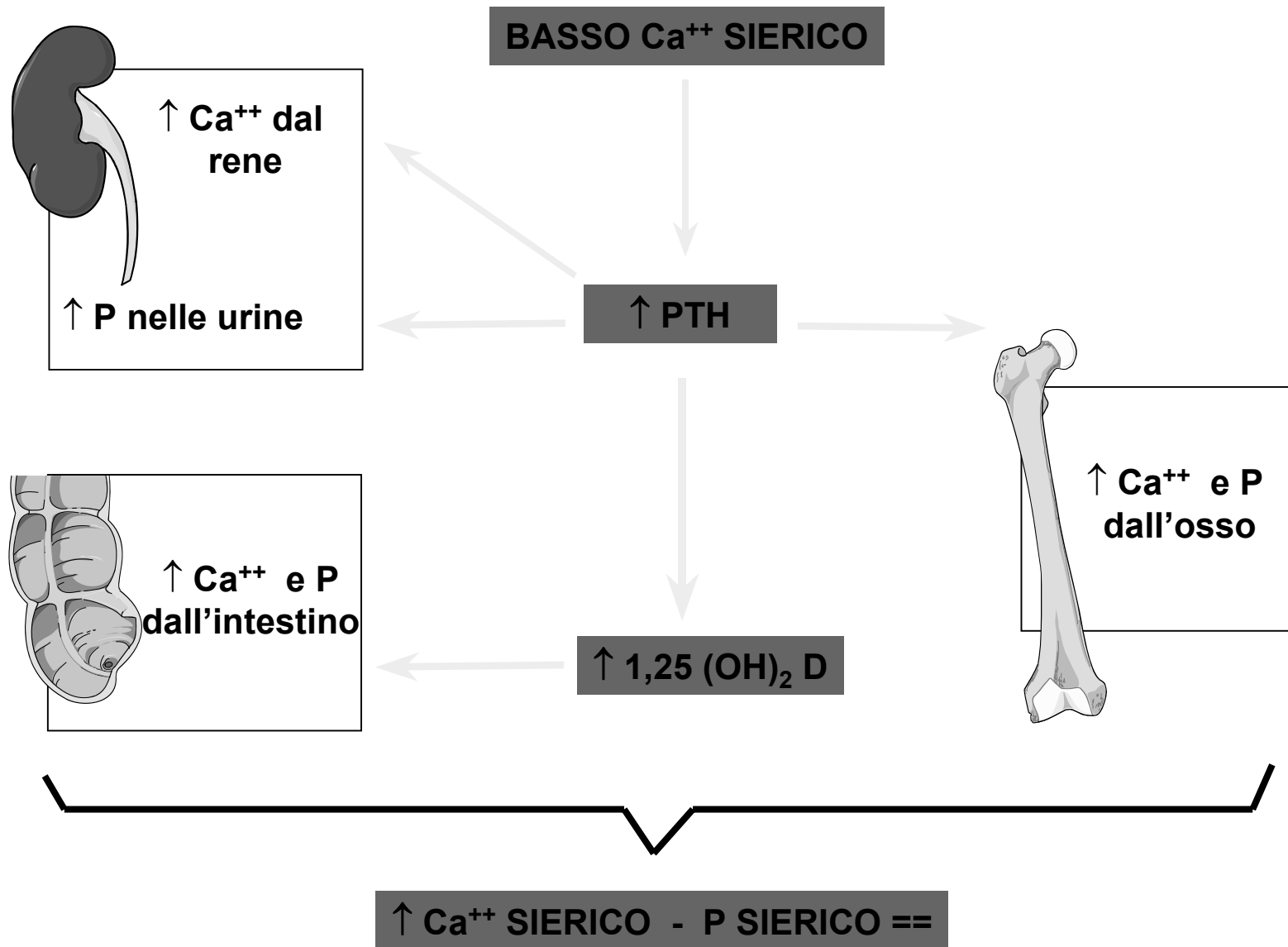
Valutazione del turnover osseo

- Calcemia
 - Fosforemia
 - Fosf. alcalina = Enzima che interviene nel metabolismo dei composti fosforici presenti in tutti i tessuti. L'80% di quella presente nel sangue è prodotta del fegato e dalle ossa.
 - Calciuria
 - Fosfaturia
 - 25-OH-D
 - $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$
 - Osteocalcinuria = Una delle proteine non collagene più abbondanti nell'osso, è nota come prodotto dell'osteoblasto.
- Marcatori di osteolisi fosfatasi acida tartrato resistente (TRAP), idrossiprolina, piridinolina & deossipiridinolina, N-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (NTx)
- Marcatori osteosintesi Osteocalcina sierica, fosfatasi alcalina ossea sierica, frammenti terminali del procollagene tipo I sierici

Diagnosi differenziale delle ipercalcemie

	Fosfatemia	ALP	Calciuria	RTF*	PTH
<u>α Aumentata distruzione ossea:</u>					
- iperparatiroidismo primitivo	No ↓	No ↑	No ↑	No ↓	↑
- metastasi ossee	N	No ↑	↑	N	↓
- ipercalcemia paraneoplastica	No ↓	No ↑	No ↑	No ↓	↑↓
- mieloma	No ↑	No ↑	↑	↓	↓
- leucemia e linfoma	No ↑	N	↑	No ↓	↓
- immobilizzazione e fratture	N	↑	↑	N	↓
- morbo di Paget	N	↑	↑	N	↓
- ipertiroidismo	N	N	↑	N	↓
<u>α Aumentato assorbimento intestinale:</u>					
- intossicazione da vit. D	↑	No ↑	↑	↓	↓
- sarcoidosi	N	No ↑	↑	↓	↓
- sindrome latte-alcocalcemia	No ↑	No ↑	No ↓	No ↓	↓
- intossicazione da CaCO ₃	↓	N	↑	↑	↓
- insufficienza renale	N	N	N	No ↓	↑

* RTF = riassorbimento tubulare dei fosfati



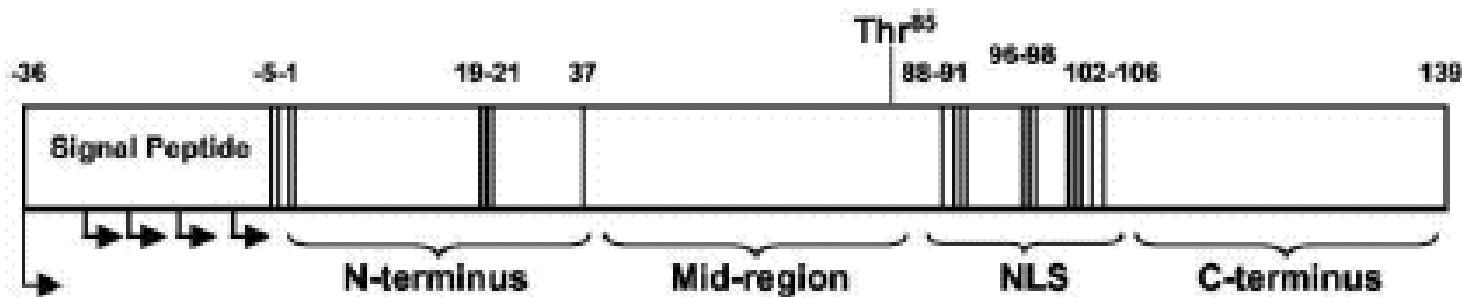
PTHrP

E' una proteina inizialmente identificata come prodotto di secrezione di alcune neoplasie

E' sintetizzata e secreta però anche da cellule non neoplastiche

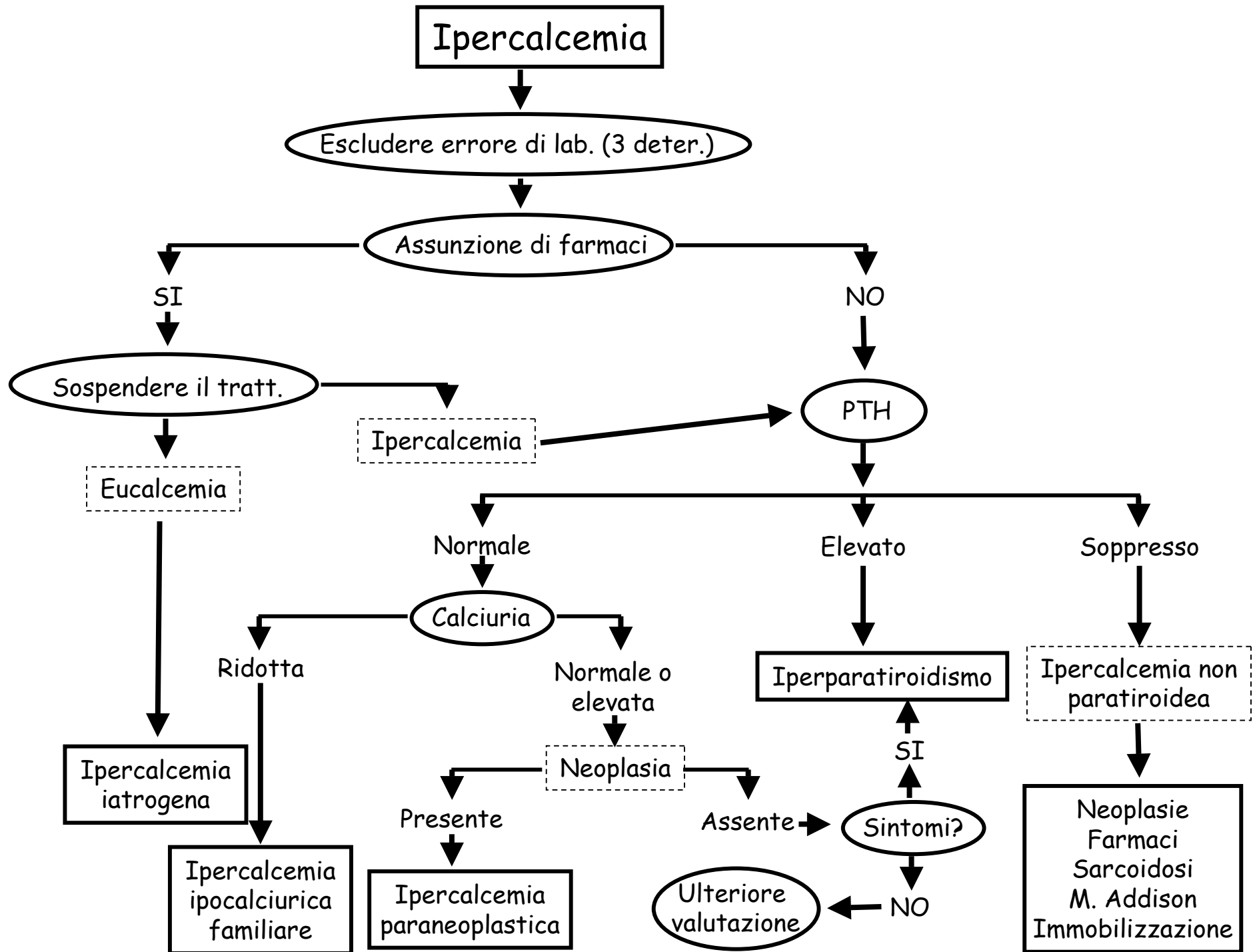
La porzione NH₂-terminale è simile a quella del PTH e determina simili effetti biologici, mentre il resto della molecola possiede altre funzioni (es. regolazione proliferazione cellulare/apoptosi)

Esistono tre forme secretorie principali: (1-36), (38-94), (107-139)

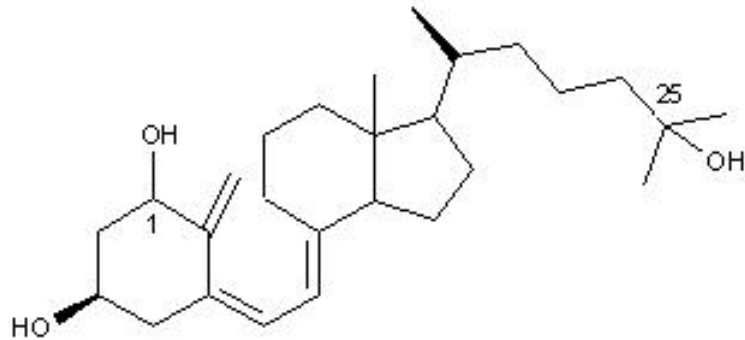


	Intact PTH	PTHrP	Calcitriol	Calcium
Primary HPT	↑	↓	↑	↑
PTHrP Malig	↓	↑	↓	↑
Non PTHrP Malig	↓	↓	↓	↑

Malig



LA VITAMINA D



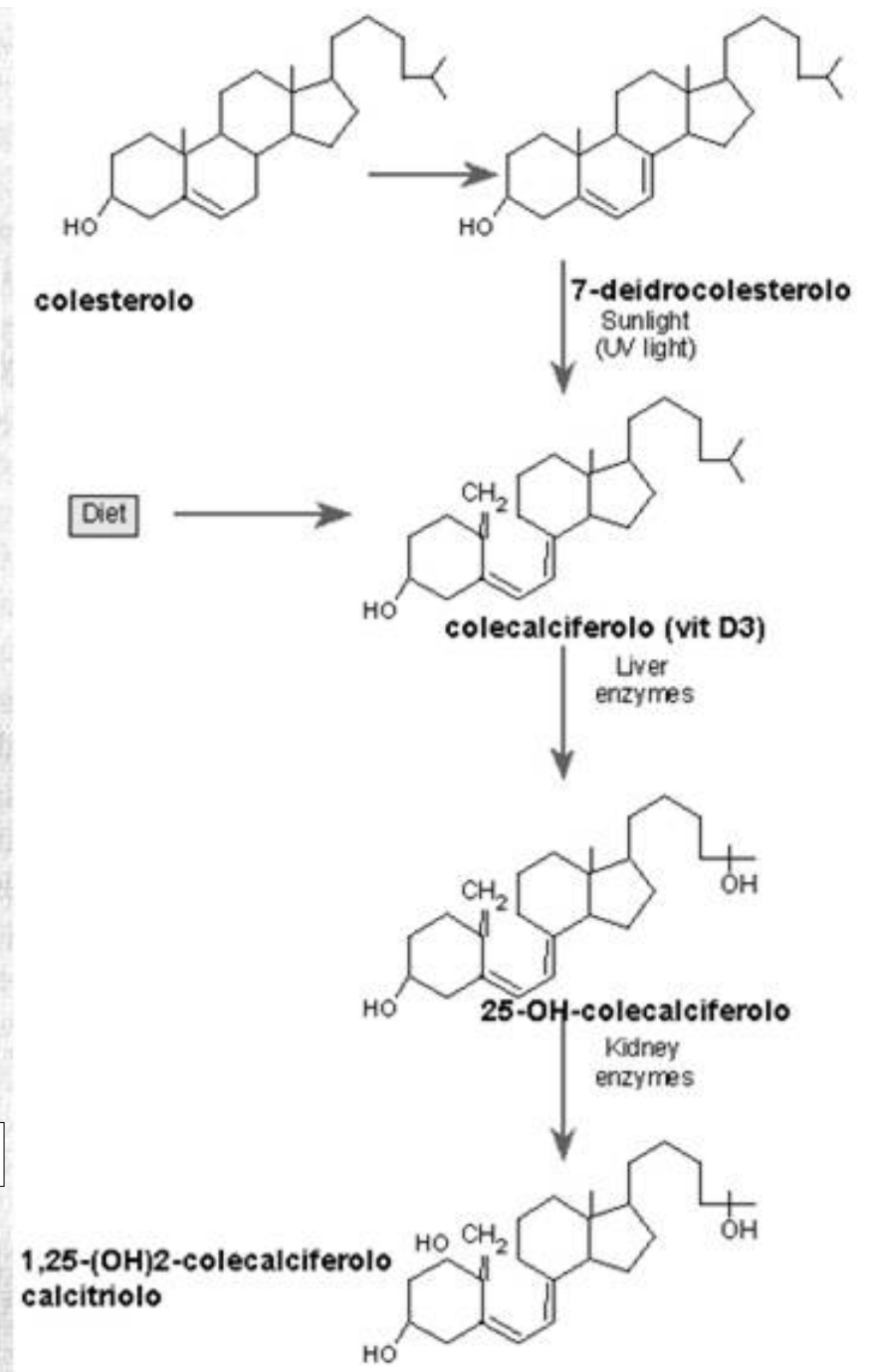
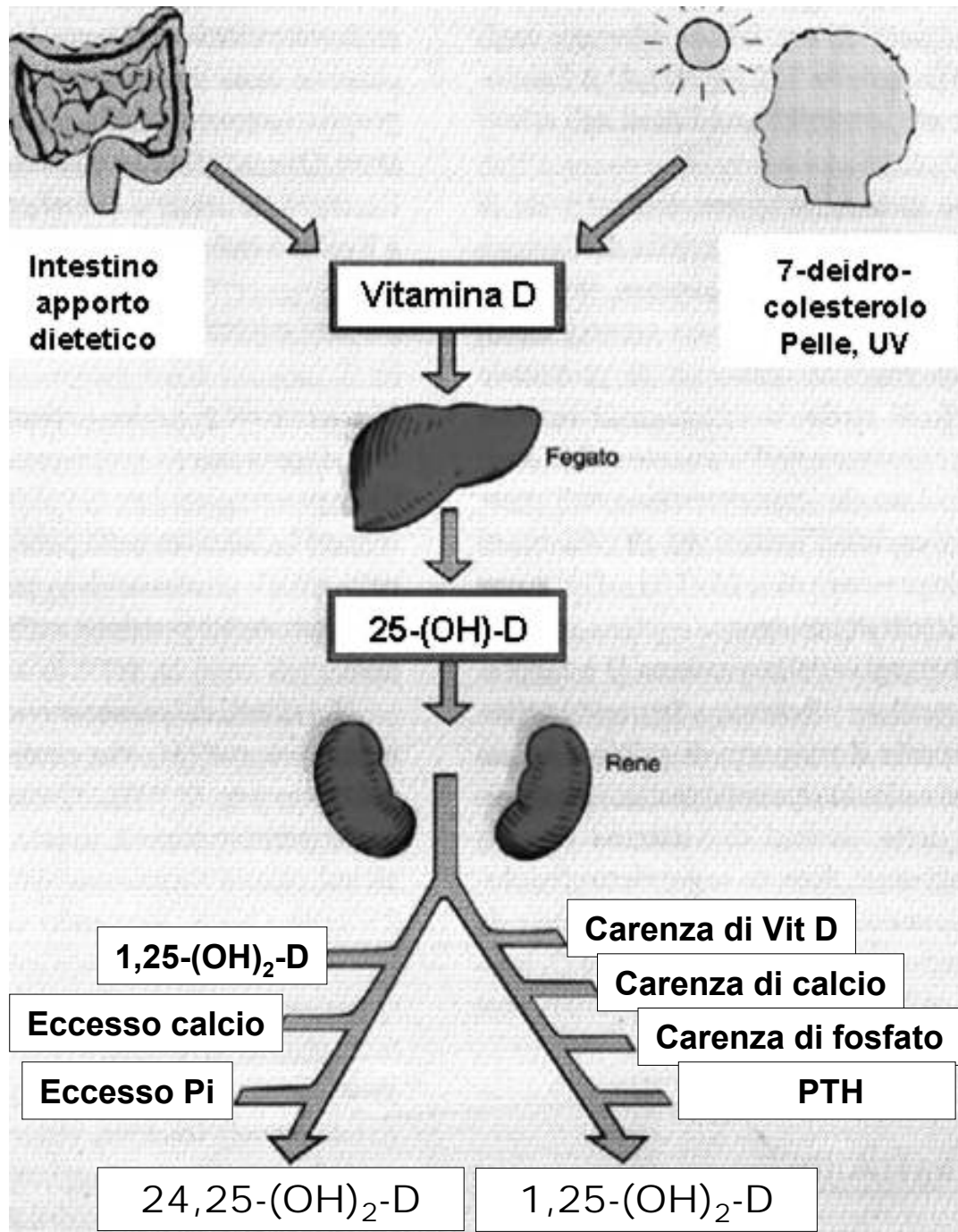
VITAMINA D

Favorisce l'assorbimento di Ca e P a livello intestinale

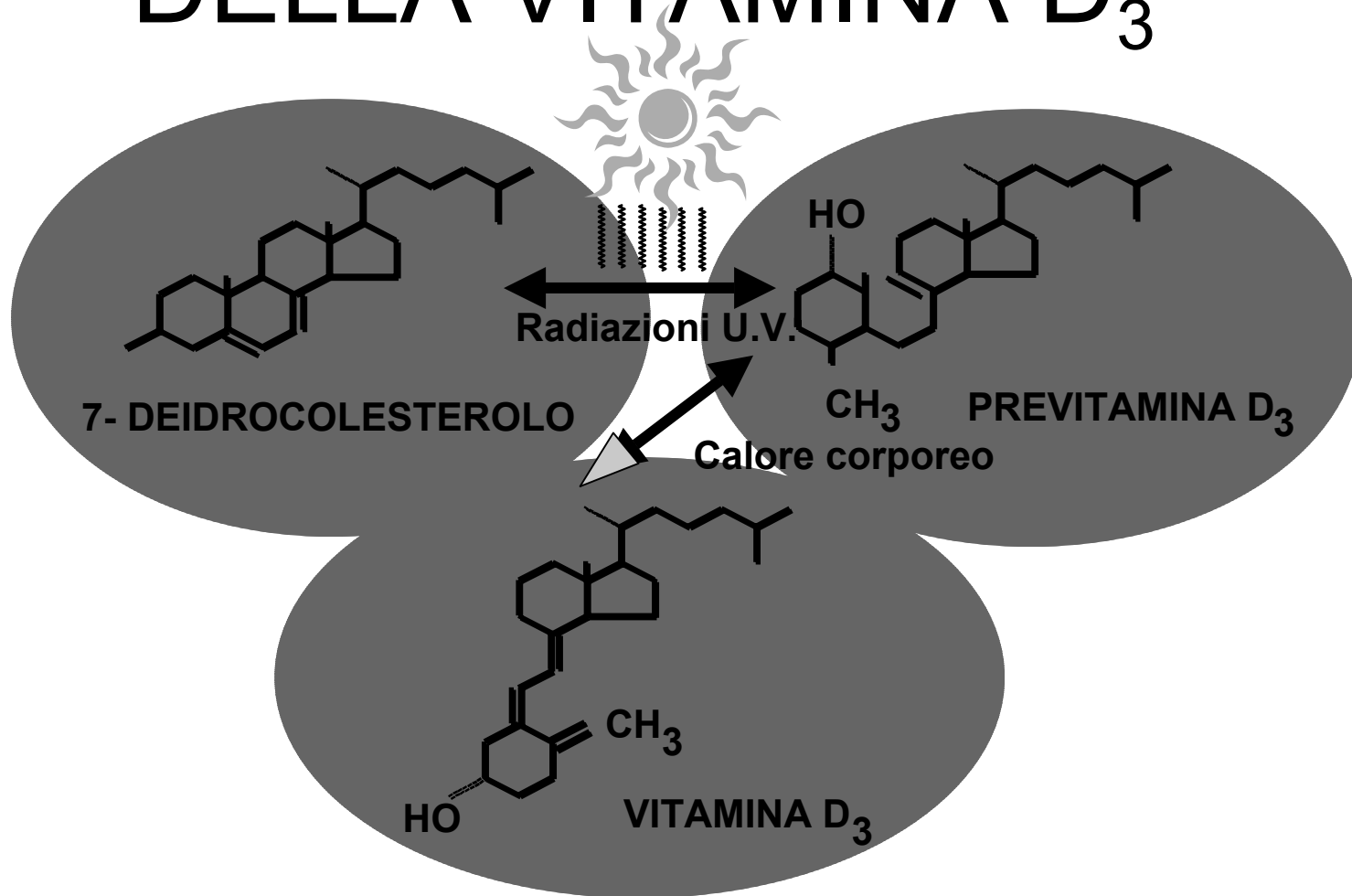
Aumenta il riassorbimento osseo (stimola il differenziamento degli osteoclasti)

Aumenta la capacità del PTH di riassorbire Ca a livello renale

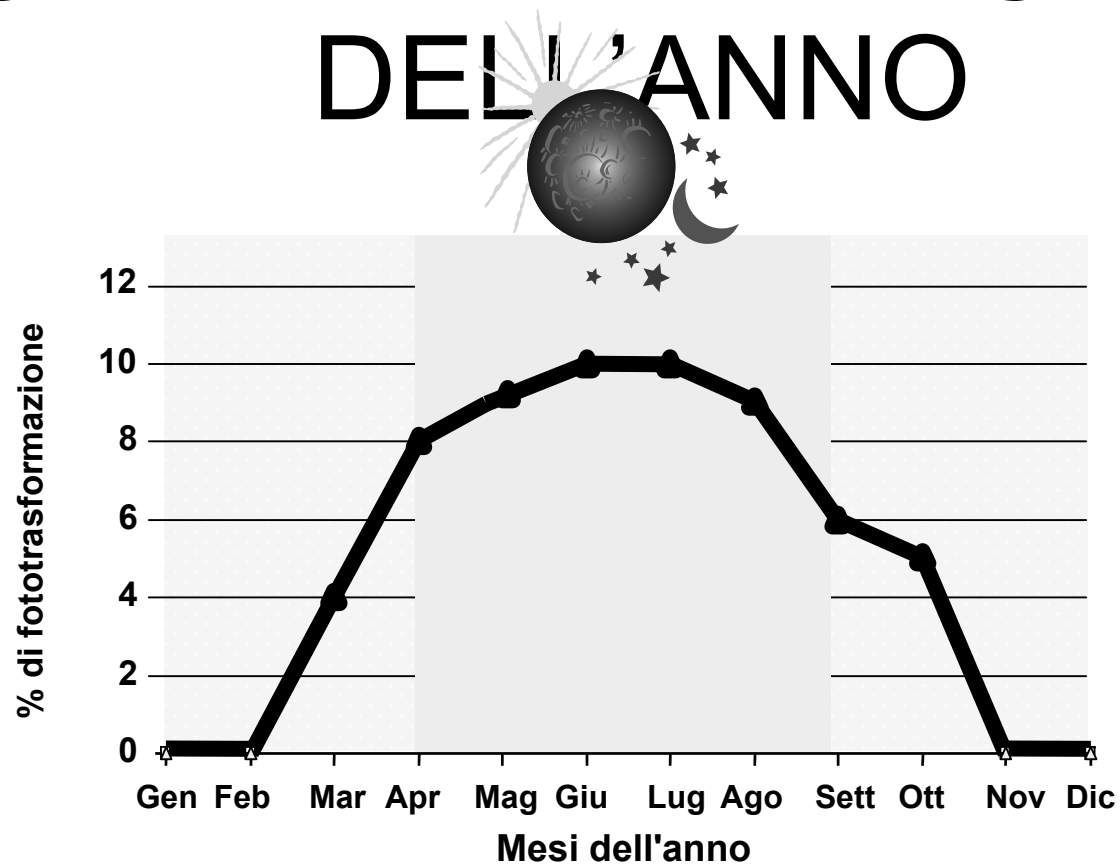
Ha un effetto netto positivo sull'osso, in quanto fornisce Ca e P per la formazione di osso mineralizzato



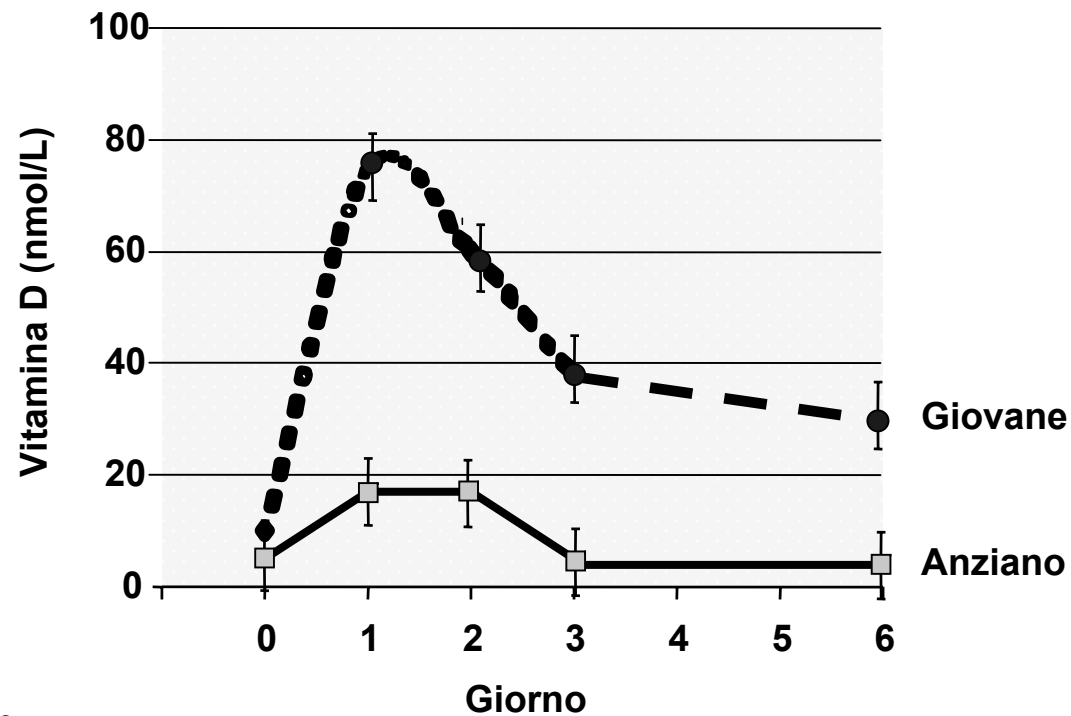
SINTESI CUTANEA DELLA VITAMINA D₃




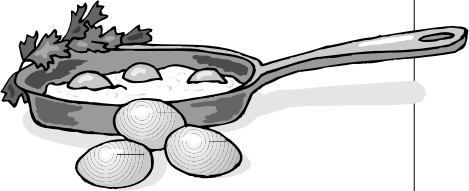


% DI FOTOTRASFORMAZIONE DOPO 3 ORE DI ESPOSIZIONE SOLARE NEI DIVERSI MESI DELL'ANNO



CONCENTRAZIONI DI VITAMINA D₃ IN RISPOSTA ALL'ESPOSIZIONE DI TUTTO IL CORPO AD UV (Minima dose che provoca eritema)

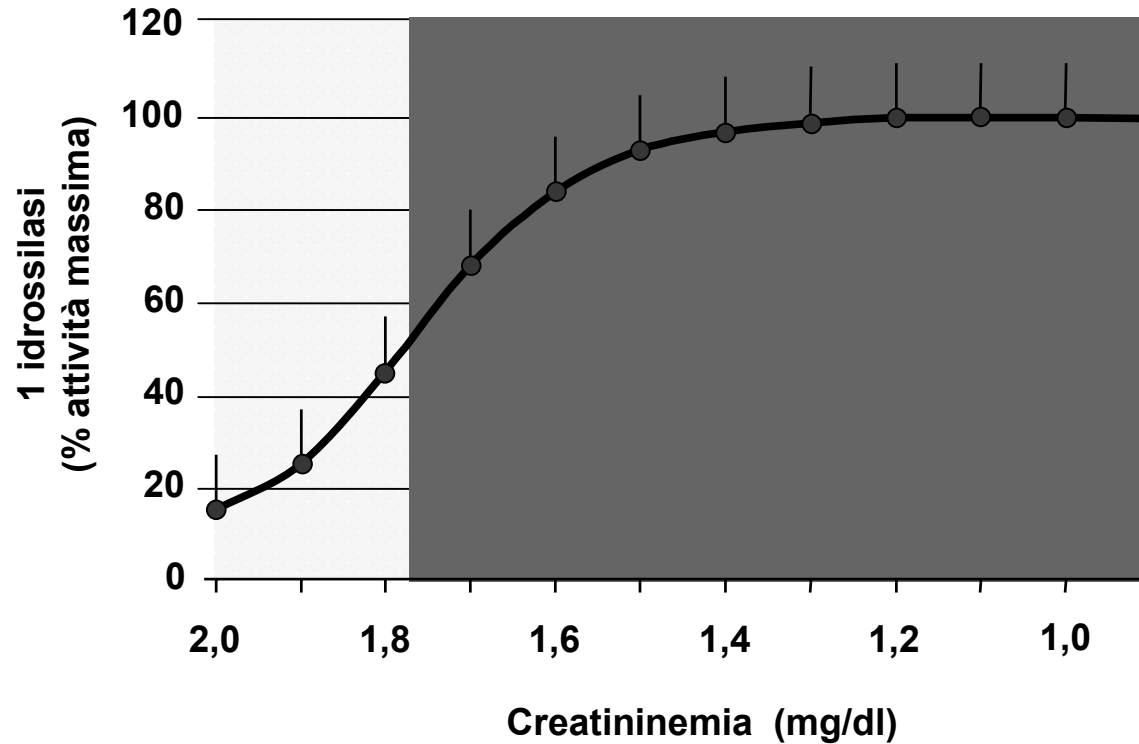


LA VITAMINA D NEGLI ALIMENTI

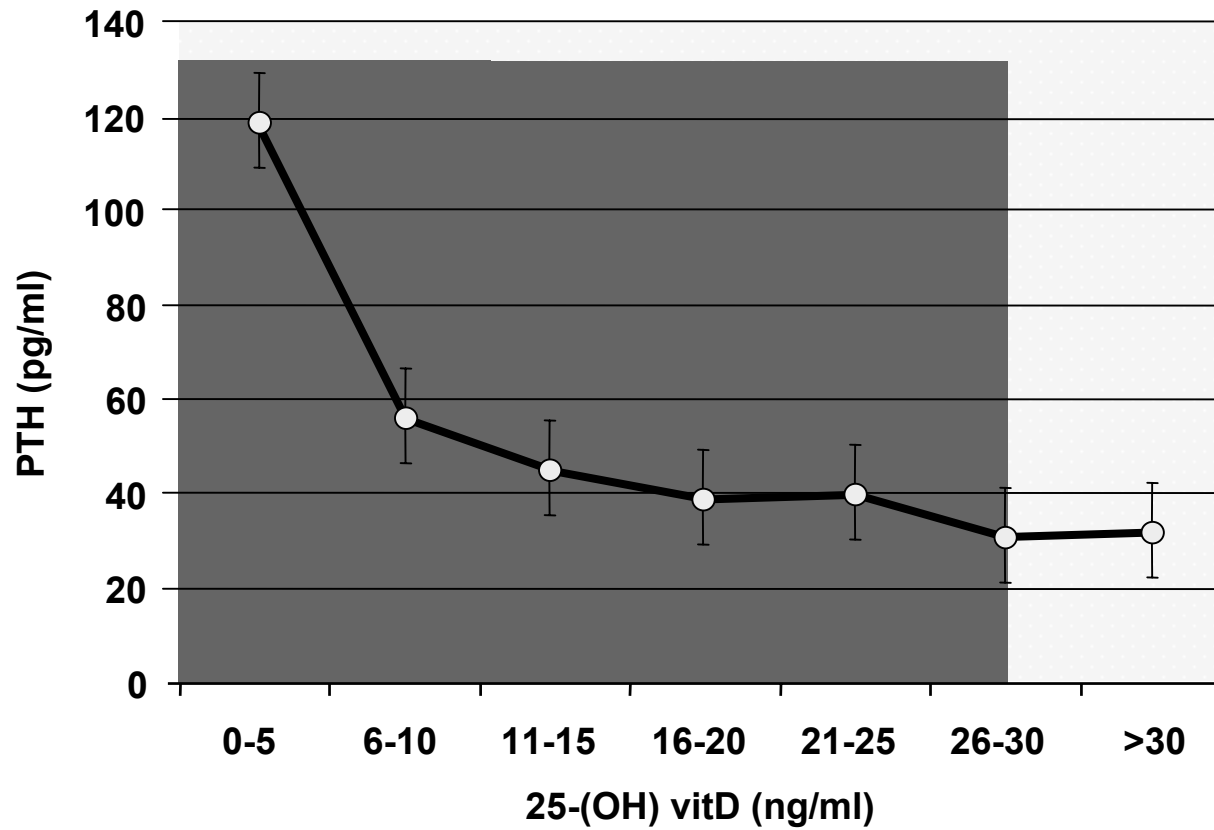
Alimento	U.I. Vit D/100 g	
Salmone fresco	650	
Olio di fegato di merluzzo	8500	
Uova	200	
Latte vaccino	0,5-4	
Latte umano	0,4-9.7	
Formaggio Emmenthal	100	
Burro	40	

L'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dalla irradiazione solare. La vitamina D è contenuta soprattutto nei grassi animali

ATTIVITÀ 1 ALFA IDROSSILASICA E FUNZIONE RENALE



IPOVITAMINOSI D ED IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO



Thomas et al, N Engl J Med, 1998

IL CONCETTO DI NORMALITÀ DELLA 25-OH-VITAMINA D

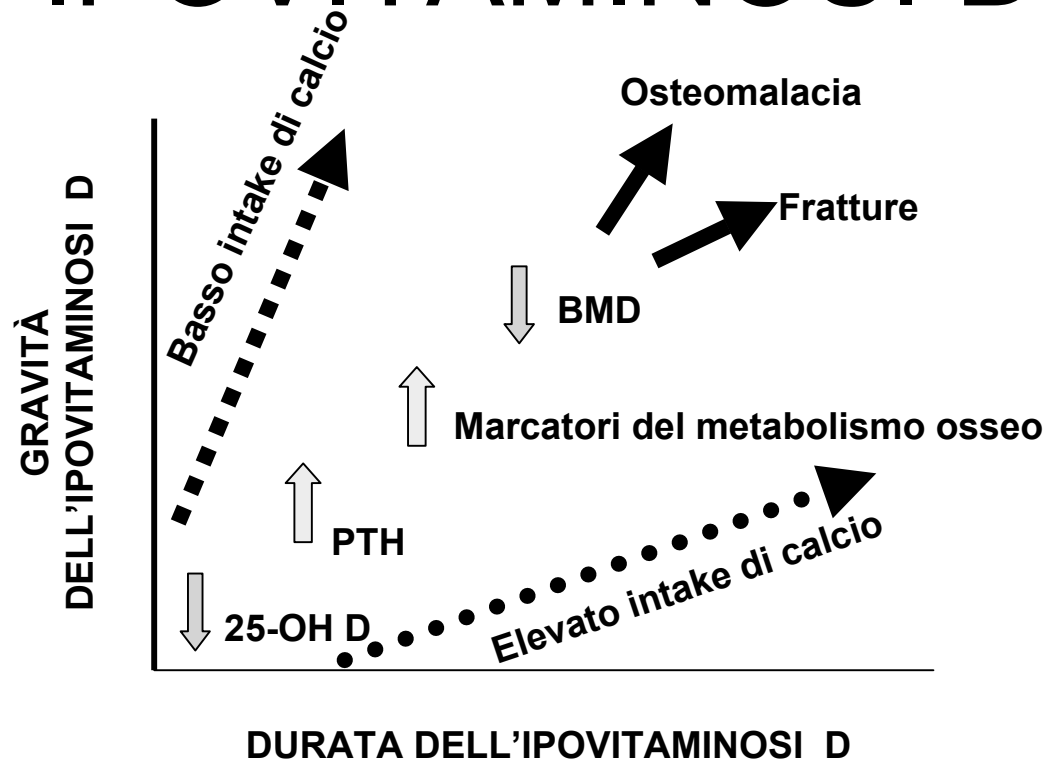
> 30 ng/ml (70-90 nmol/l) = Normale

12-30 ng/ml (40-70 nmol/l) = Insufficiente

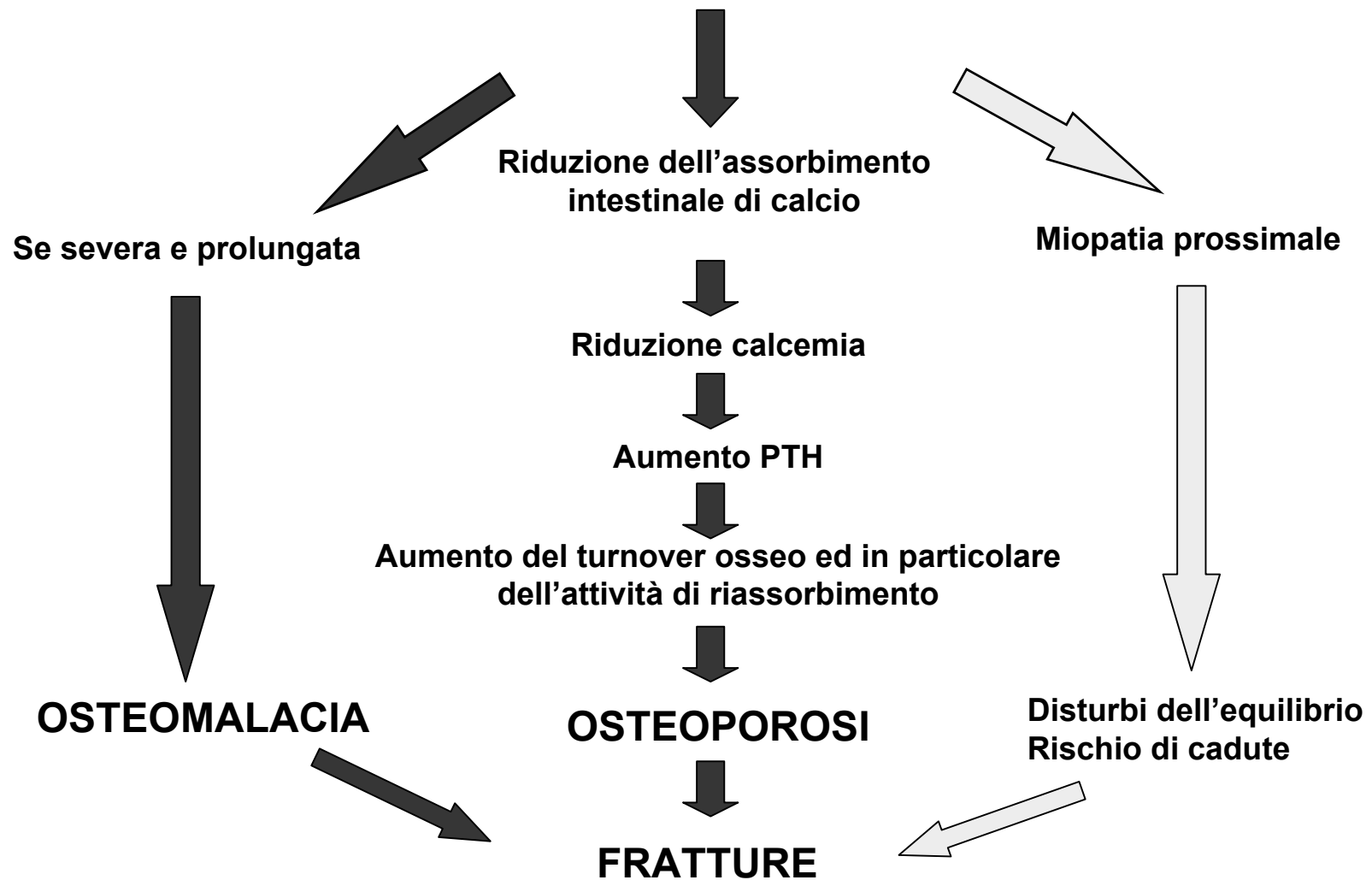
5-12 ng/ml (20-40 nmol/l) = Deficit-Carenza

<5 ng/ml (<20 nmol/l) = Severa carenza

PARADIGMA PER LA PROGRESSIONE DELLA IPOVITAMINOSI D



CARENZA DI VITAMINA D



SINDROMI IPOCALCEMICHE

TABELLA 1

PTH-DIPENDENTI

Ipoparatiroidismo

Chirurgico

- Transitorio
- Permanente

Autoimmune

- Mutazioni attivanti del recettore del calcio
- Anomalie di sviluppo delle paratiroidi (sindrome di Di George ecc.)
- Ipocalcemia neonatale
- Da malattie infiltrative e granulomatose
- Radiazioni
- Ipomagnesemia severa
- Ipermagnesemia

PTH-INDIPENDENTI

Resistenza al PTH

Pseudoipoparatiroidismo

- Tipo 1a
- Tipo 1b
- Tipo 1c
- Tipo 2

Ipomagnesemia severa

Alterazioni del metabolismo della vitamina D

Deficit acquisiti di vitamina D

- Inadeguata esposizione alla luce solare
- Inadeguata assunzione di vitamina D con dieta
- Malassorbimento
- Insufficienza renale
- Anticonvulsivanti

Disordini ereditari del metabolismo della vitamina D

- Deficit di 1 α -idrossilasi
- Resistenza all'azione della vitamina D

Alterazione del legame del calcio

- Iperfosfemia
- Massive emotrasfusioni
- Malattie acute

Aumento dell'attività osteoblastica

- Sindrome dell'osso affamato
- Metastasi osteoblastiche

Farmaci ipocalcemizzanti



Classificazione dell'ipoparatiroidismo (I)

- 1) Ablazione chirurgica delle paratiroidi
- 2) Agenesia delle paratiroidi
- 3) Ipoparatiroidismo idiopatico
 - Autoimmune: ad insorgenza precoce (familiare)
ad insorgenza tardiva (sparadico)
 - Disordine genetico: ad insorgenza precoce (familiare)
ad insorgenza tardiva (sparadico)
- 4) Infiltrazione delle paratiroidi:
 - Metastasi
 - Emocromatosi
 - Morbo di Wilson

Classificazione dell'ipoparatiroidismo (II)

5) Funzionale

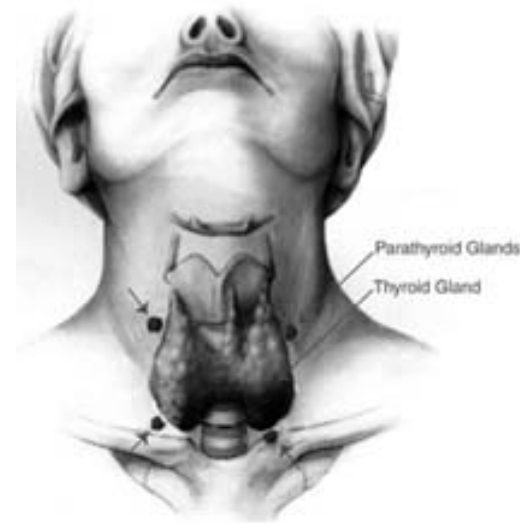
- Ipomagnesiemia severa
- Neonati di madri iperparatiroidee

6) Pseudoipoparatiroidismo

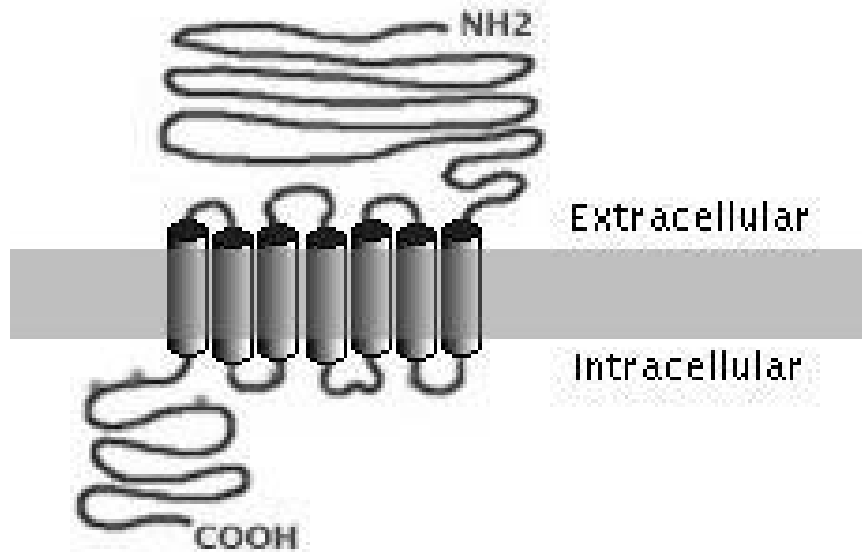
- IA deficit della proteina *Gs*
- IB deficit recettoriale
- II deficit distale alla sintesi del cAMP

7) Secrezione di PTH biologicamente inattivo

Ipocalcemia transitoria o permanente può essere causata da ipoparatiroidismo iatrogeno, conseguente ad interventi di tiroidectomia



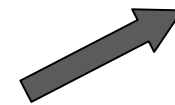
Mutazioni attivanti del recettore del Ca determinano
inibizione della produzione di PTH e provocano
ipocalcemia PTH-dipendente
(ipocalcemia ipercalciurica familiare)



MAGNESIO ED IPOCALCEMIA

In acuto il Mg si comporta nei riguardi della secrezione del PTH come il Ca (efficacia 30-50% vs Ca): pertanto \uparrow del Mg riducono la secrezione di PTH \rightarrow ipocalcemia

Deficit cronici di Mg però riducono la secrezione di PTH (il Mg è un fattore fondamentale per generare energia)



magnesium oxide healthnation
dietary supplement
250 mg
100 tablets

Magnesium
250 mg
100 tablets

Has a role in the production and transport of energy, contraction and relaxation of muscles, and is needed for bone, protein, and fatty acid formation *

You could eat groves of avocados, bananas or apricots - or simply take your daily recommended measure of Magnesium.

SINDROMI IPOCALCEMICHE

TABELLA 1

PTH-DIPENDENTI

Ipoparatiroidismo

Chirurgico

- Transitorio
- Permanente

Autoimmune

Mutazioni attivanti del recettore del calcio

Anomalie di sviluppo delle paratiroidi (sindrome di Di George ecc.)

Ipocalcemia neonatale

Da malattie infiltrative e granulomatose

Radiazioni

Ipomagnesemia severa

Ipermagnesemia

PTH-INDIPENDENTI

Resistenza al PTH

Pseudoipoparatiroidismo

- Tipo 1a
- Tipo 1b
- Tipo 1c
- Tipo 2

Ipomagnesemia severa

Alterazioni del metabolismo della vitamina D

Deficit acquisiti di vitamina D

- Inadeguata esposizione alla luce solare
- Inadeguata assunzione di vitamina D con dieta
- Malassorbimento
- Insufficienza renale
- Anticonvulsivanti

Disordini ereditari del metabolismo della vitamina D

- Deficit di 1 α -idrossilasi
- Resistenza all'azione della vitamina D

Alterazione del legame del calcio

- Iperfosfemia
- Massive emotrasfusioni
- Malattie acute

Aumento dell'attività osteoblastica

- Sindrome dell'osso affamato
- Metastasi osteoblastiche

Farmaci ipocalcemizzanti



PSEUDOIPOPARATIROIDISMO

E' la sindrome da resistenza all'azione del PTH



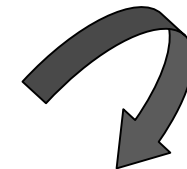
I test laboratoristici evidenziano

↓ calcemia

↑ fosfatemia

come nel caso dell'ipoparatiroidismo. Però in questa situazione il PTH è elevato

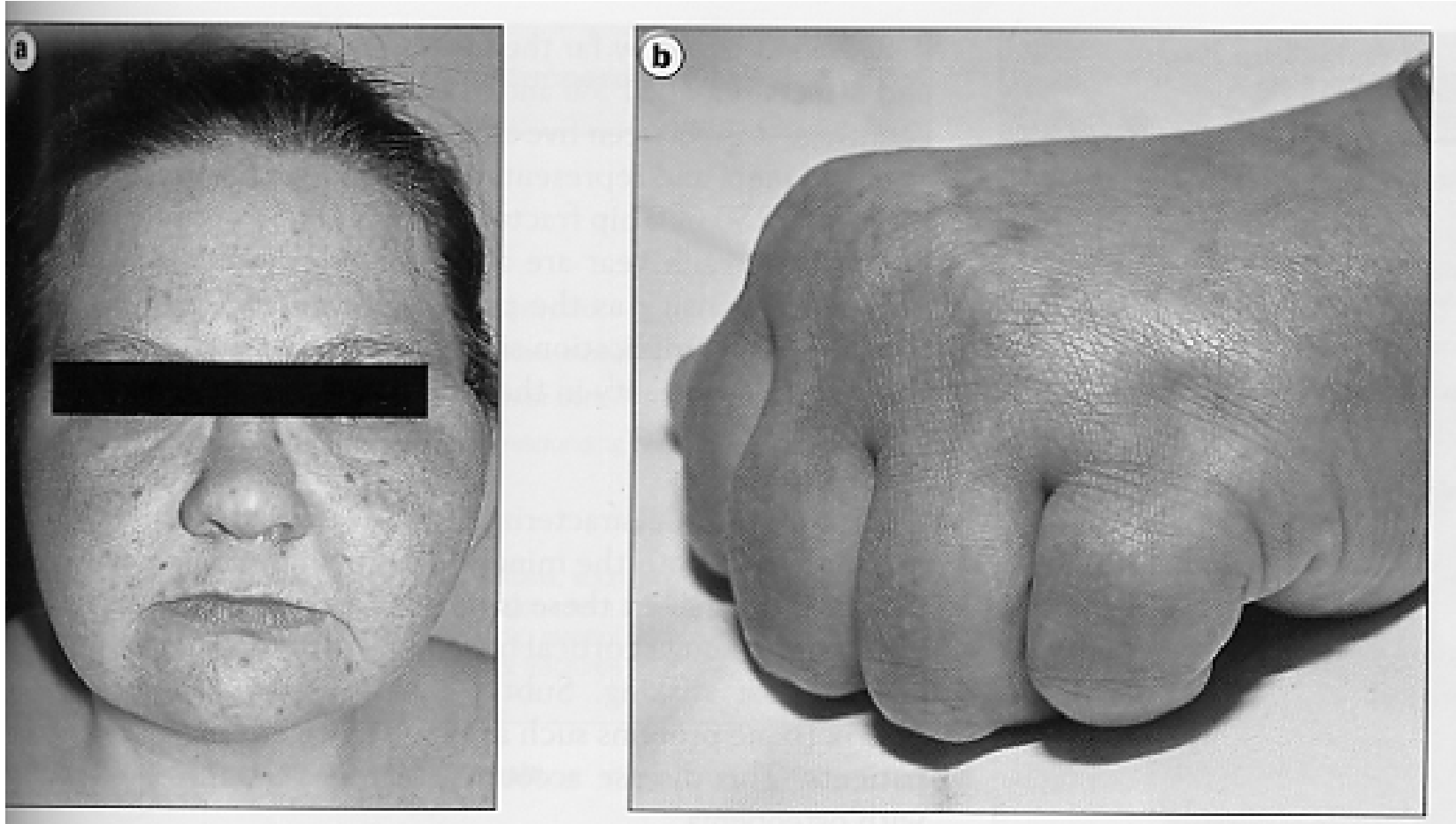
Vi sono vari tipi di pseudoipoparatiroidismo



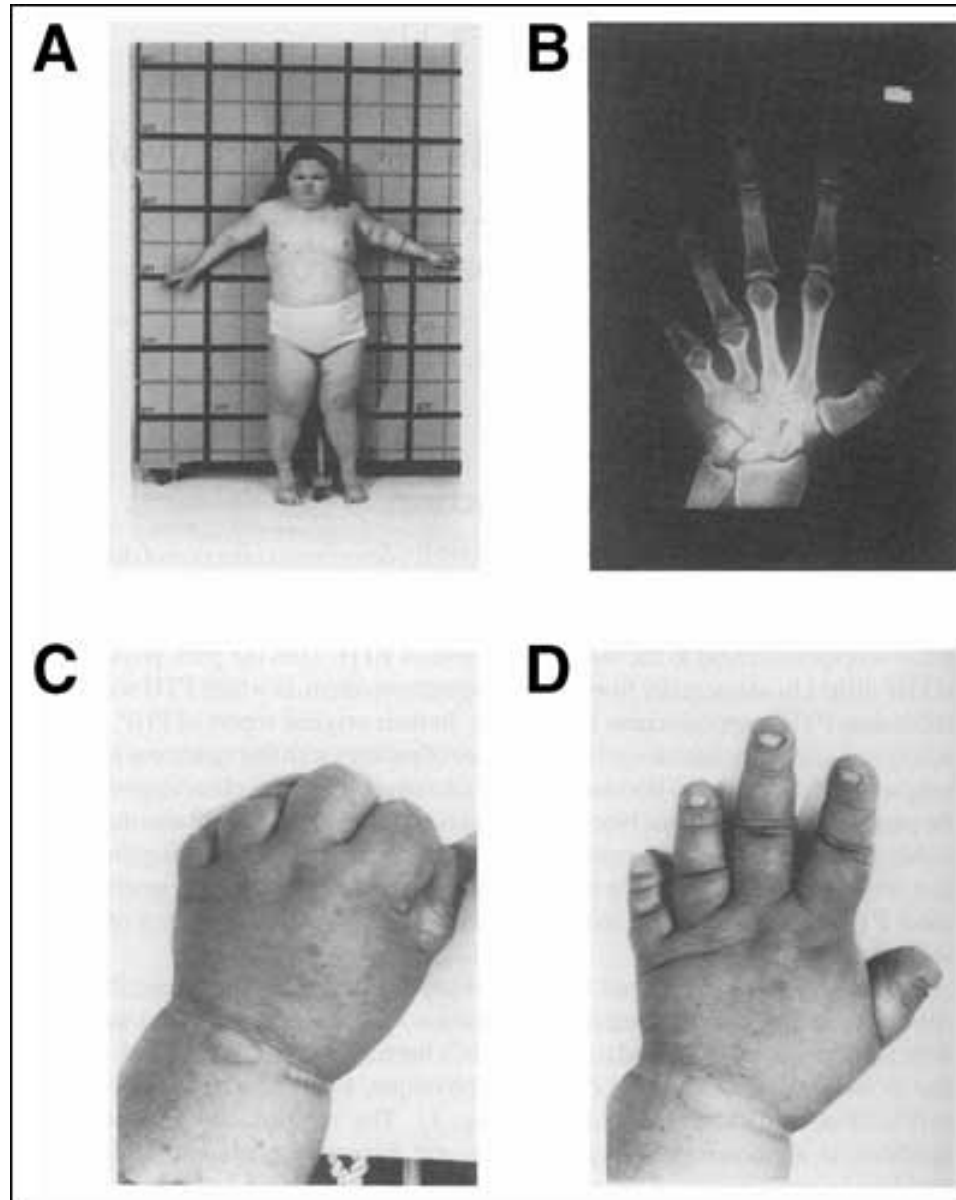
PSEUDOIPOPARATIROIDISMO

TIPO 1a E' una situazione caratterizzata da resistenza ormonale multipla (es. ormoni tiroidei ed ovarici), determinata da mutazioni inattivanti della proteina Gs (subunità α). I pazienti spesso hanno peculiari caratteristiche somatiche come bassa statura, obesità, faccia rotondeggiante, brevità IV/V metacarpo (osteodistrofia di Albright). Alcuni pazienti di famiglie affette possono avere le caratteristiche somatiche, ma non le alterazioni metaboliche dello pseudoipoparatiroidismo. Questa condizione è detta pseudo-pseudoipoparatiroidismo

PSEUDOIPOPARIROIDISMO



PSEUDOIPOPARATIROIDISMO



PSEUDOIPOPARATIROIDISMO

TIPO 1b Caratterizzato da resistenza selettiva al PTH. Ipotizzata alterazione del recettore del PTH, ma non identificata tuttora

TIPO 1c Caratterizzato da alterazioni biochimiche e da fenotipo analogo al tipo 1a, ma senza alterazione Gs. Ipotizzata alterazione a carico dell'adenilato ciclasi

I pazienti con pseudoipoparatiroidismo tipo 1 hanno mancato aumento della produzione di cAMP urinario in risposta al PTH

Vi sono pazienti con normale risposta in termini di cAMP, ma con deficit di risposta fosfaturica → **TIPO 2**

ALTERAZIONI BIOCHIMICHE NEGLI PSEUDOIPO-PTH

Defects	Serum PO ₄	PTH	25 (OH) D	1,25 (OH) ₂ D	U _{CAMP} *	U _{PO4} *	Multiple Endocrine Defects
Hypoparathyroidism	↑	↓	-	↓	-	-	Yes/No**
Pseudohypoparathyroidism							
Type 1a	↑	↑	-	↓	↓	↓	Yes
Type 1b	↑	↑	-	↓	↓	↓	No
Type 1c	↑	↑	-	↓	↓	↓	Yes
Type 2	↑	↑	-	↓	-	↓	No

↑, increased; ↓, decreased; -, normal; *Response to PTH infusion
 **, depending upon the etiology.

SINDROMI IPOCALCEMICHE

TABELLA 1

PTH-DIPENDENTI

Ipoparatiroidismo

Chirurgico

- Transitorio
- Permanente

Autoimmune

- Mutazioni attivanti del recettore del calcio
- Anomalie di sviluppo delle paratiroidi (sindrome di Di George ecc.)
- Ipocalcemia neonatale
- Da malattie infiltrative e granulomatose
- Radiazioni
- Ipomagnesemia severa
- Ipermagnesemia

PTH-INDIPENDENTI

Resistenza al PTH

Pseudoipoparatiroidismo

- Tipo 1a
- Tipo 1b
- Tipo 1c
- Tipo 2

Ipomagnesemia severa

Alterazioni del metabolismo della vitamina D

Deficit acquisiti di vitamina D

- Inadeguata esposizione alla luce solare
- Inadeguata assunzione di vitamina D con dieta
- Malassorbimento
- Insufficienza renale
- Anticonvulsivanti

Disordini ereditari del metabolismo della vitamina D

- Deficit di 1 α -idrossilasi
- Resistenza all'azione della vitamina D

Alterazione del legame del calcio

- Iperfosfemia
- Massive emotrasfusioni
- Malattie acute

Aumento dell'attività osteoblastica

- Sindrome dell'osso affamato
- Metastasi osteoblastiche

Farmaci ipocalcemizzanti



La patologia che deriva da deficit di vit D, da alterato metabolismo della vit D o da mancanza di Ca/P nei siti di mineralizzazione prende il nome di

OSTEOMALACIA

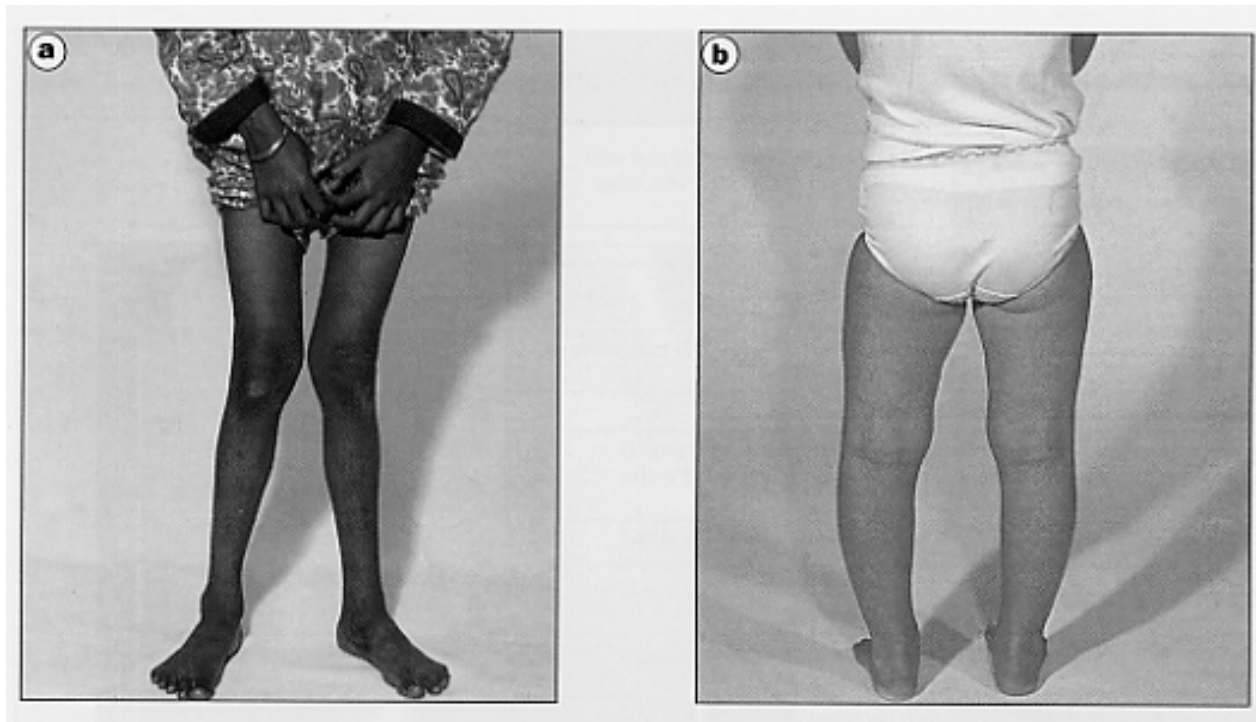
In questa situazione si ha una alterata mineralizzazione dell'osso ed un eccesso quindi di matrice ossea non mineralizzata (osteoidi)

Se questa condizione si verifica prima della saldatura delle ossa si parla di

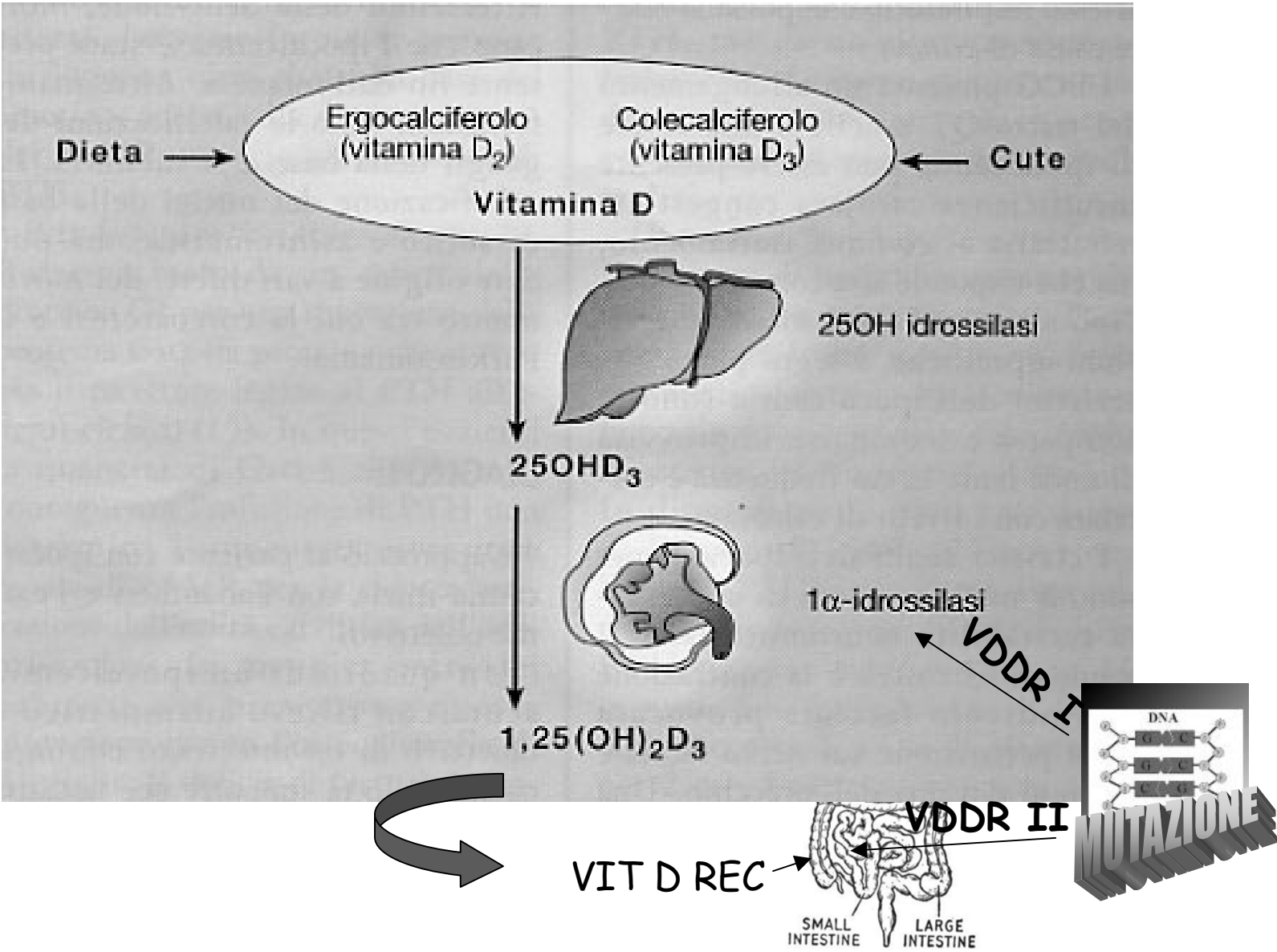
RACHITISMO

OSTEOMALACIA E RACHITISMO

Clinicamente questi pazienti presentano dolore osseo, occasionalmente fratture, debolezza muscolare, talora deformità (soprattutto nei pazienti con rachitismo)



FORME EREDITARIE DI RACHITISMO: RACHITISMO VIT D-DIPENDENTE (VDDR) → molto raro



MANIFESTAZIONI CLINICHE DI IPOCALCEMIA

TETANIA latente (manovra di Chvostek e Trousseau), può precipitare in condizioni quali gravidanza, stress emotivo o fisico, allattamento; o manifesta

Tipicamente possono essere presenti crampi e parestesie

S. PSICHICI riduzione capacità mnemoniche, irritabilità, atteggiamenti psicotici

COMPLICAZIONI CARDIACHE fino allo scompenso

CATARATTA SOTTOCAPSULARE (ipoparatiroidismo primitivo)

SEGNO DI CHVOSTEK contrazione dei mm ai margini delle labbra prodotta da percussione del n. facciale (2.5 cm al davanti dell'orecchio)

SEGNO DI TROUSSEAU contrazione dei mm della mano indotta dal bracciale di uno sfigmomanometro mantenuto ad una pressione di 20 mm Hg superiore alla pr. sistolica per 3 min.



IPOCALCEMIA (I)

CAUSE:

- ipoparatiroidismo e pseudoipoparatiroidismo
- rachitismo
- osteomalacia
- achilia, acloridria
- resezione intestinale
- malassorbimento
- pancreatite acuta

IPOCALCEMIA (II)

CAUSE:

- cirrosi epatica
- insufficienza renale cronica
- ipercorticosurrenalismo (Cushing)
- alcalosi metabolica
- tubulopatie renali rare
- deficit di magnesio
- metastasi osteocondenzanti
- terapia anticonvulsivante (barbiturici, idantoinici)

Cause di ipocalcemia

1) Bassi livelli di PTH

- Ipoparatiroidismo

2) Elevati livelli di PTH

- Pseudoipoparatiroidismo
- Insufficienza renale cronica
- Tubulopatie con perdita di calcio
- Sindromi da malassorbimento
- Pancreatite acuta
- Metastasi osteoblastiche
- Deficit di Vitamina D

Sintomi e Segni dell'ipocalcemia (I)

1) Aumentata eccitabilità neuromuscolare

- Tetania latente (segno di Chvostek, segno di Trousseau, ipereflessia osteotendinea)
- Tetania conclamata (parestesie, spasmi muscolari, convulsioni)

2) Interessamento del SNC

- Turbe mentali (ansia, depressione, psicosi)
- calcificazioni dei nuclei della base associati talora a disturbi extrapiramidali
- papilledema e ipertensione endocranica

3) Cataratta

Sintomi e Segni dell'ipocalcemia (II)

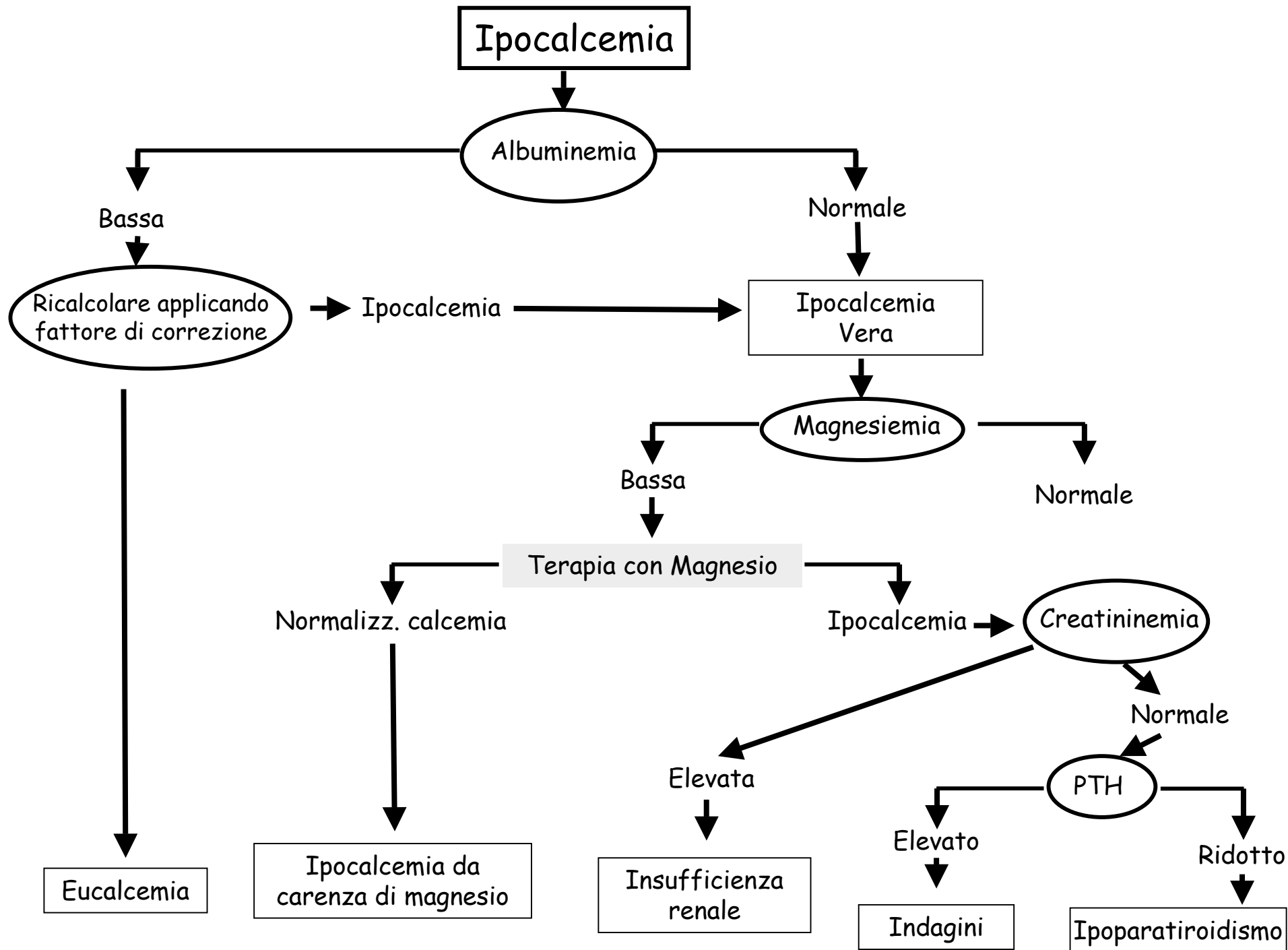
4) Disturbi trofici

- cute
- apparato pilifero
- unghie
- denti

5) Allungamento del tratto QT

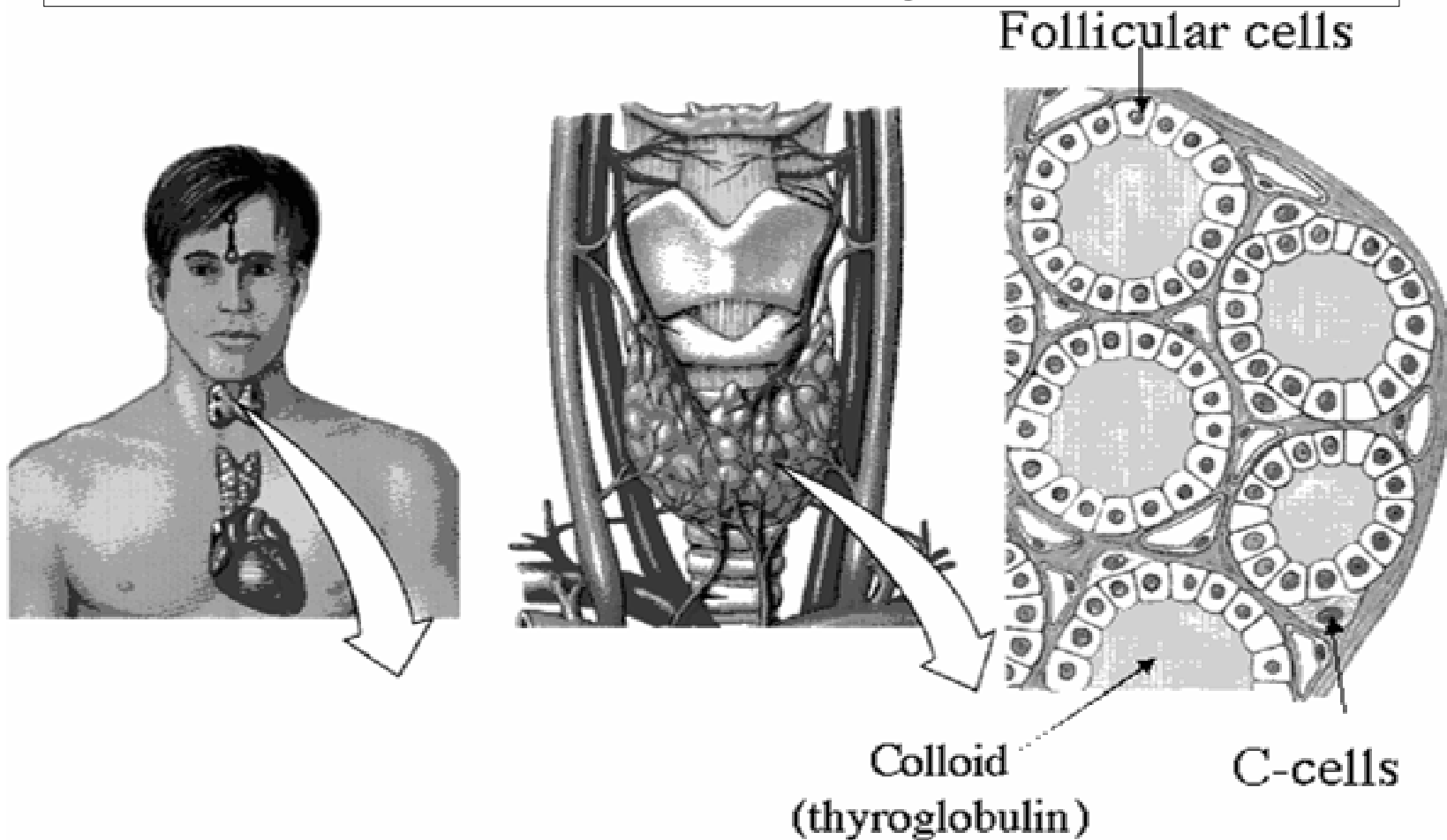
6) Insufficienza cardiaca congestizia

7) Sindrome da malassorbimento



CALCITONINA

- Ormone proteico (32 aa)
- Sintetizzato dalle cellule parafollicolari (C) tiroidee
- Concentraz. Plasmatica 20 pg/ml o 5×10^{-12} M

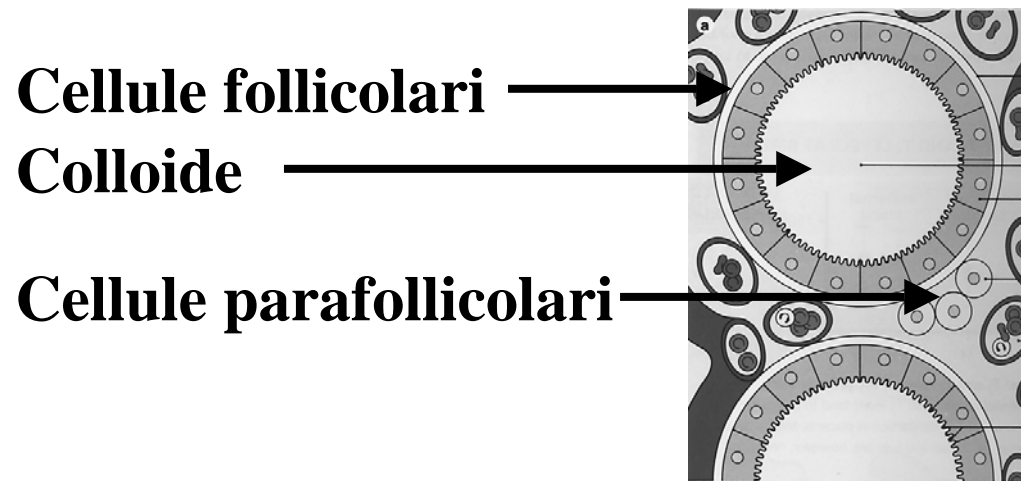


CALCITONINA

È un polipeptide di 32 aa prodotto dalle cellule parafollicolari (C) della tiroide

Il principale effetto biologico della CT è quello di inibire il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti

Tuttavia, il preciso ruolo della CT nella specie umana è incerto; infatti l'assenza di CT (tiroidectomia) o l'eccesso (K midollare tiroide) non hanno effetti evidenti sulla calcemia o sull'osso



Calcitonina

Ormone polipeptidico secreto dalle cellule parafollicolari della tiroide

Controllo della secrezione di Calcitonina

- Aumenti della concentrazione extracellulare di Ca^{2+}
causa aumenti della secrezione

Azioni della Calcitonina

Diminuisce la concentrazione plasmatica di Ca^{2+} :

- diminuendo il riassorbimento dell'osso + stimolo del deposito di calcio nel tessuto osseo.
- come il PTH, la calcitonina aumenta l'escrezione renale di fosfato

-- Calcitonina

Controllo della secrezione di Calcitonina

- Aumenti della concentrazione extracellulare di Ca^{2+} causa aumenti della secrezione**

Azioni della Calcitonina

Diminuisce la concentrazione plasmatica di Ca^{2+} :

- diminuendo il riassorbimento dell'osso**
- come il PTH, calcitonina aumenta l'escrezione renale di fosfato**

CALCITONINA plasmatica

maschi ≤ 19 pg/mL;

femmine < 14 pg/ml

Interpretazione dei valori:

- 100-500 pg/mL → dato dubbio interpretabile solo con test di provocazione (Ca⁺⁺; pentagastrina)
- 500-2000 pg/mL → carcinoma midollare della tiroide
insufficienza renale
produzione ectopica (neoplastica)
- > 2000 pg/mL → carcinoma midollare della tiroide
raramente insufficienza renale
produzione ectopica (neoplastica)

Cause di ipercalcitoninemia

Cause:

- carcinoma midollare della tiroide (> 500 pg/mL)
- pseudoipoparatiroidismo
- carcinoma mammario, polmonare, tumori delle insule pancreatiche
- insufficienza renale cronica
- APUDomi (ipergastrinemia)
- cirrosi epatica
- tiroidite acuta e cronica

Metabolismo CALCIO-FOSFATI

	Calcio sierico	Fosfati sierici	ALP sierica	Calcio Urinario	Fosfati urinari
Iperparatiroidismo primitivo	↑	↓	↑	↑	↑
Ipoparatiroidismo	↓	↑	N	↓	↓
Pseudoipoparatiroidismo	↓	↑	N	↓	↓
Iperparatiroidismo secondario	N	N	N	N	N
Ipervitaminosi D	↑	N	↓	↑	↑
Rachitismo ed osteomalacia	↓ o N	↓ o N	↑	↓	↓
Osteoporosi	N	N	N	N o ↑	N
Displasia fibrosa poliostotica	N	N	N o ↑	N	N
Malattia di Paget	N	N o ↑	↑	N o ↑	↑
Metastasi ossee	N o ↑	V	N o ↑	V	↑
Mieloma multiplo	N o ↑	V	N o ↑	N o ↑	N o ↑
Sarcoidosi	N o ↑	N o ↑	N o ↑	↑	N
Sindrome di Fanconi	↓ o N	↓	N o ↑	↑	↑
Istiocitosi X	N	N	N o ↑	N o ↑	N
Sindrome di Burnett	↑	↑	N	N	N
Cisti ossea solitaria	N	N	N	N	N

Malattia metabolica ossea

Osteoporosi = riduzione del volume del tessuto osseo rispetto al volume anatomico dell'osso stesso, in presenza tuttavia di un normale tra contenuto minerale e matrice organica.

Tipo I → post-menopausale

Tipo II → senile

Tipo III → secondaria

Osteomalacia = condizione patologica caratterizzata da inadeguata mineralizzazione della matrice organica dello scheletro.

Morbo di Paget osseo = condizione patologica caratterizzata da un aumento del riassorbimento osteoclastico a cui fa seguito una reazione riparativa ossea o fibrosa, disordinata e riccamente vascolarizzata.

Esami di laboratorio nella malattia metabolica ossea

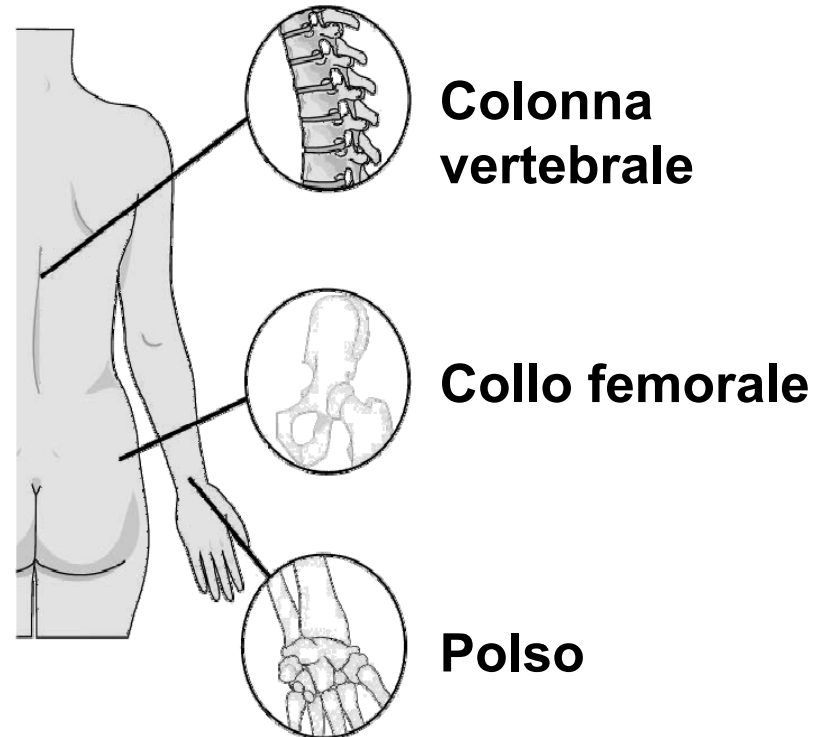
	Osteoporosi	Osteomalacia	M. di Paget osseo
Calcemia	Normale ↑ tipo I ↓ tipo II	Normale	Normale
Fosforemia	Normale ↑ tipo I	Ridotta	Normale
Fosf. alcalina	Normale o ↑ se fratture	Aumentata o Normale	Molto aumentata
Calciuria	Normale o ↑ in menopausa	Ridotta	Aumentata
Fosfaturia	Normale	Ridotta	Normale
25-OH-D	Ridotta	Ridotta	Normale
1,25(OH) ₂ -D ₃	Ridotta	Normale	Normale
Osteocalcinuria	Normale o ↑ ↓	Aumentata	Aumentata

Osteoporosi

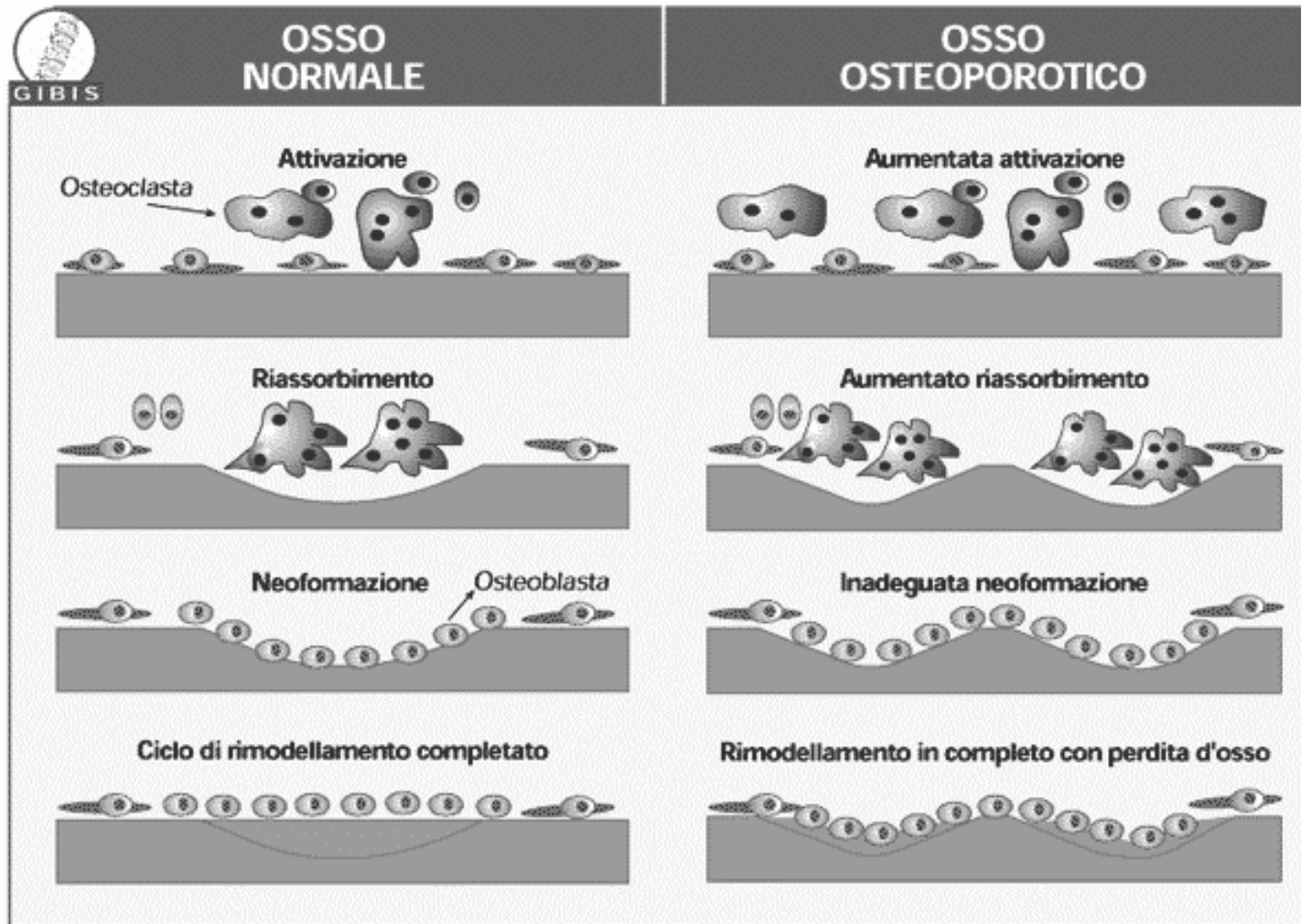
Definizione ¹

'...malattia scheletrica generalizzata, caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e dal danno microarchitetturale del tessuto osseo, cui consegue un aumento della fragilità dello scheletro ed una maggiore suscettibilità alle fratture'

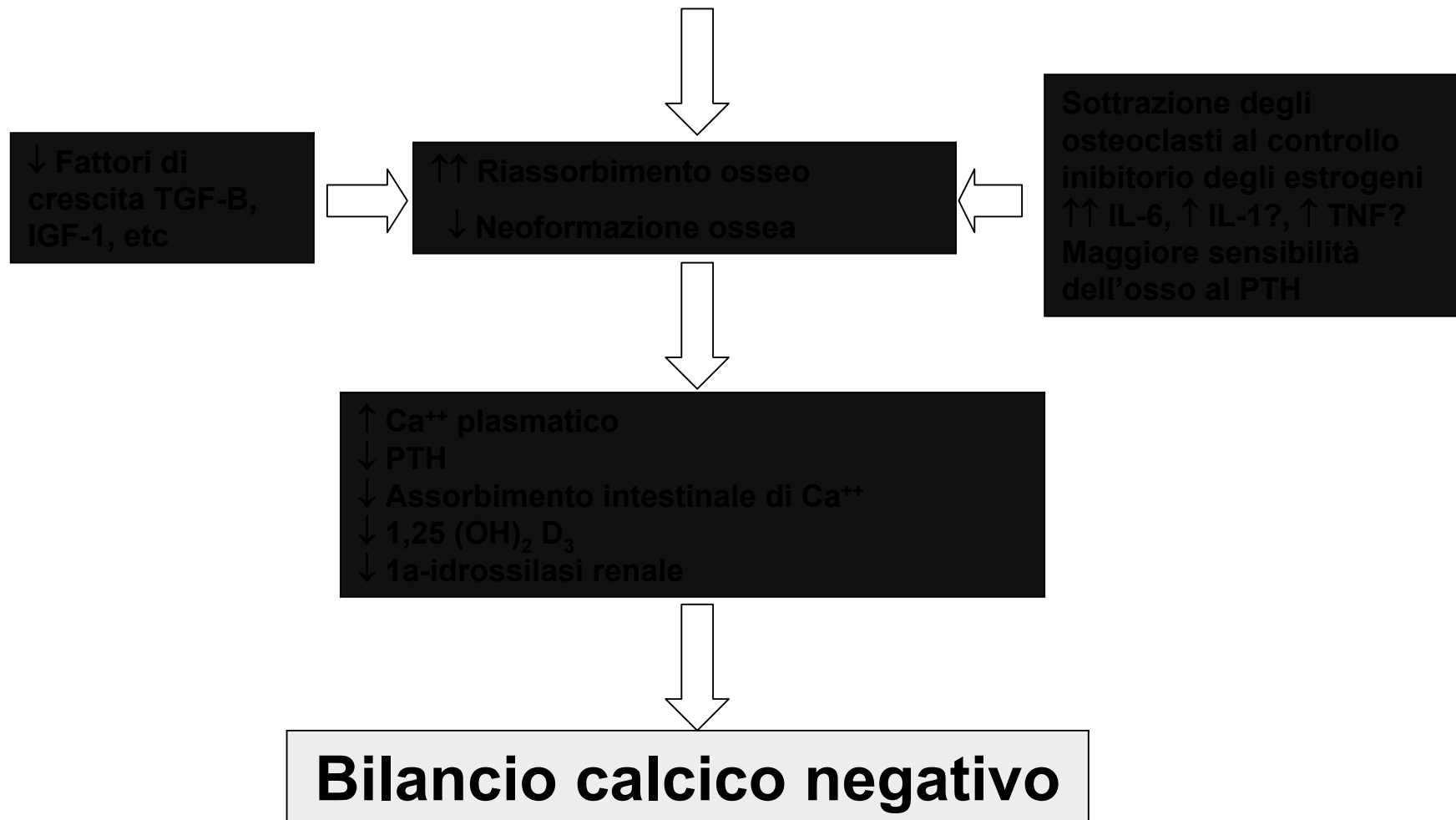
Siti più comuni di frattura ¹

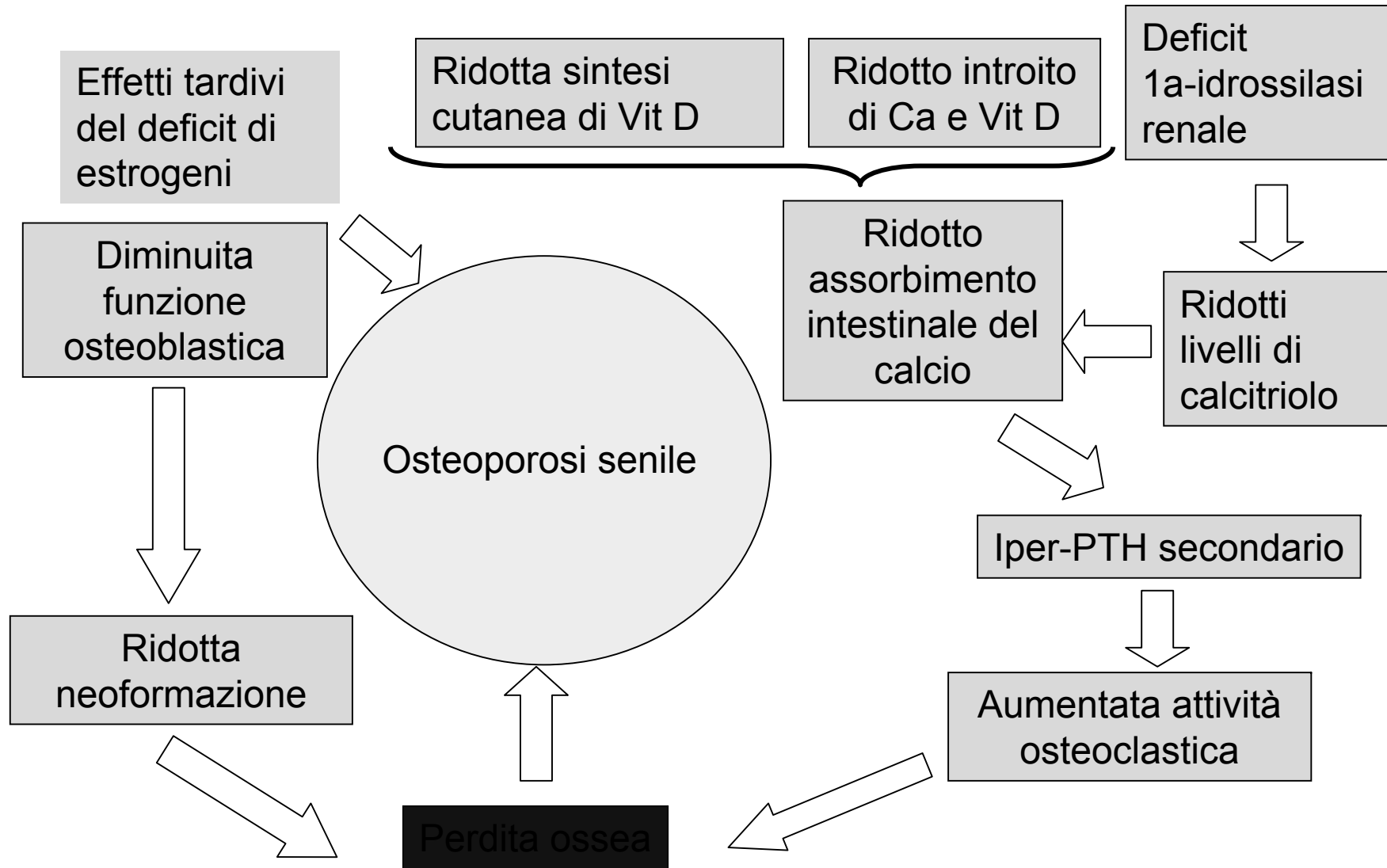


Rimodellamento Osseo



Deficit estrogenico





Fattori di rischio per OP

Genetici o costituzionali

Razza bianca o asiatica

Familiarità materna per frattura di femore

Basso BMI

Menopausa precoce (< 45 anni)

Menarca tardivo

Stile di vita e aspetti nutrizionali

Nulliparità

Amenorrea secondaria prolungata

Basso introito di calcio

Fumo

Eccesso di alcool e caffeina

Basso peso corporeo

Sedentarietà e immobilizzazione prolungata

Fattori che influenzano la massa ossea

Età

Fattori genetici

- Sesso
- Razza
- Familiarità

Costituzione fisica

- Indice di massa corporea
- Peso

Stile di vita

- Calcio dietetico
- Attività fisica
- Esposizione al sole
- Fumo
- Alcool

Carenza di ormoni sessuali

- Menarca tardivo
- Amenorrea secondaria
- Menopausa precoce

Condizioni patologiche

- Anoressia nervosa
- Malattie gastrintestinali
- Immobilizzazione
- Malattie endocrine
- Malattie reumatologiche
- Trapianti d'organo

Farmaci

- Corticosteroidi
- Ormoni tiroidei
- Diuretici dell'ansa
- Altri (eparina, analoghi GnRH)

Composizione dell'osso

Componente minerale (65%)

Sali di carbonato e di fosfato di calcio

Piccole quantità di

magnesio fluoro
Sodio solfato
potassio citrato

Matrice organica (33%)

- **Fibre di collagene di tipo I (94%)** (l'idrossiprolina e la prolina costituiscono 1/3 di tutti gli aminoacidi del collagene)
- **Sostanza fondamentale (5%)** (liquido extracellulare, mucoproteine, condroitinsolfato e acido ialuronico)
- **Lipidi ed altri componenti (1%)**

Componente cellulare (2%)

Preosteoclasto

Osteoclasto

Preosteoblasto

Osteoblasto

Osteocita

INDAGINI DI LABORATORIO PER LA CONFERMA E LA DEFINIZIONE ETIOLOGICA DELL'OP

Indagini di primo livello

**VES, es. emocromocitometrico, creatininemia,
protidogramma, calcemia, fosforemia, fosfatasi
alcalina totale, calciuria**

Indagini di secondo livello

PTH, 25(OH)-vitamina D₃, TSH, fT₄, testosterone libero

Marcatori di formazione e di riassorbimento ossei

Formazione

- Fosfatasi alcalina totale
- Fosfatasi alcalina ossea
- Osteocalcina
- Peptidi del procollagene tipo I
 - Propeptide C-terminale (PICP)*
 - Propeptide N-terminale (PINP)*

Riassorbimento

- Fosfatasi acida tartrato-resistente
- Idrossiprolina
- Crosslinks piridinolinici
 - Piridinolina (Pyr)*
 - Desossipiridinolina (DPyr)*
 - N-telopeptide del collagene tipo I (NTx)*
 - C-telopeptide del collagene tipo I (CTx)*

N.B. I marcatori di formazione e la fosfatasi acida tartrato-resistente sono dosabili solo nel siero; idrossiprolina, Pyr e DPyr sono dosabili solo nelle urine; NTx e CTx sono dosabili sia nel siero che nelle urine.

Esami di laboratorio nella malattia metabolica ossea

	Osteoporosi	Osteomalacia	M. di Paget osseo
Calcemia	Normale ↑ tipo I ↓ tipo II	Normale	Normale
Fosforemia	Normale ↑ tipo I	Ridotta	Normale
Fosf. alcalina	Normale o ↑ se fratture	Aumentata o Normale	Molto aumentata
Calciuria	Normale o ↑ in menopausa	Ridotta	Aumentata
Fosfaturia	Normale	Ridotta	Normale
25-OH-D	Ridotta	Ridotta	Normale
1,25(OH) ₂ -D ₃	Ridotta	Normale	Normale
Osteocalcinuria	Normale o ↑ ↓	Aumentata	Aumentata

Metabolismo CALCIO-FOSFATI

	Calcio sierico	Fosfati sierici	ALP sierica	Calcio Urinario	Fosfati urinari
Iperparatiroidismo primitivo	↑	↓	↑	↑	↑
Ipoparatiroidismo	↓	↑	N	↓	↓
Pseudoipoparatiroidismo	↓	↑	N	↓	↓
Iperparatiroidismo secondario	N	N	N	N	N
Ipervitaminosi D	↑	N	↓	↑	↑
Rachitismo ed osteomalacia	↓ o N	↓ o N	↑	↓	↓
Osteoporosi	N	N	N	N o ↑	N
Displasia fibrosa poliostotica	N	N	N o ↑	N	N
Malattia di Paget	N	N o ↑	↑	N o ↑	↑
Metastasi ossee	N o ↑	V	N o ↑	V	↑
Mieloma multiplo	N o ↑	V	N o ↑	N o ↑	N o ↑
Sarcoidosi	N o ↑	N o ↑	N o ↑	↑	N
Sindrome di Fanconi	↓ o N	↓	N o ↑	↑	↑
Istiocitosi X	N	N	N o ↑	N o ↑	N
Sindrome di Burnett	↑	↑	N	N	N
Cisti ossea solitaria	N	N	N	N	N

G.M. ♀ n. 07/03/1956

- Menopausa 46 anni
- 4 figli
- 10 sigarette al giorno
- Asintomatica

BMD (bone mineral density)

- L2-L4 0.898 g/cm² (T=-1.6)
- Neck 0.812 g/cm² (T=-0.5)
- Tot F 0.890 g/cm² (T=-0.8)

• Esame Obiettivo

- piccolo gozzo multinodulare, eutiroidea,
- giordano neg,
- normotesa,
- BMI 24.7.

Esami di laboratorio

- Emocromo, profilo proteico = normali
- **Calcemia = 2.83 mmol/L** (2.2-2.6)
- **Fosforemia = 0.53 mmol/L** (1.0-1.5)
- Creatinina = 81 $\mu\text{mol/L}$
- **Calciuria delle 24 ore = 13.02 mmol/die**
- **Crosslaps urinari = 13.2**
- ALP = 90 U/L
- **Osteocalcina = 38.7 ng/ml**
- **PTH = 268.5 pg/ml** (10-65)
- 25 – OHD = 20 ng/ml
- 1.25 (OH)₂D = 45.1 pg/ml
- TSH = 1.34

Ecografia del collo

Tiroide ingrandita a destra, disomogenea.

Posteriormente, al terzo inferiore di sinistra,
nodo iso-iperecogeno di 7 mm di diametro,
con vascolarizzazione periferica

Richiesta scintigrafia con doppio tracciante



Paratiroidectomia inf destra nel dicembre 2001 (adenoma paratiroideo)

Esami successivi

Aprile 03

Ca= 2.48mmol/L
P = 0.82 mmol/L
PTH = 76 pg/ml
U-Ca = 9.56 mmol/die

Dicembre 03

Ca = 2.49 mmol/L
P = 0.82 mmol/L
PTH = 92.4 pg/ml
U-Ca = 3.43 mmol/die (con dieta ipocalcica)
BMD (L2-L4) = 0.973 g/cm²
(neck) = 0.833 g/cm²
(Tot F) = 0.941 g/cm²

Giugno 04

Ca⁺⁺ = 1.25 mmol/L
Ca = 2.47 mmol/L
P = 0.76 mmol/L
PTH = 98 pg/ml
U-Ca = 8.72 mmol/die (dieta normale)
Screening per MEN = neg

Ipotesi diagnostiche

- Recidiva iperparatiroidismo primitivo
- Ipercalciuria idiopatica con iperparatiroidismo secondario
- Iperparatiroidismo secondario ad altre cause (ipovitaminosi D, Bisfosfonati, terapia cortisonica)

Ulteriori accertamenti

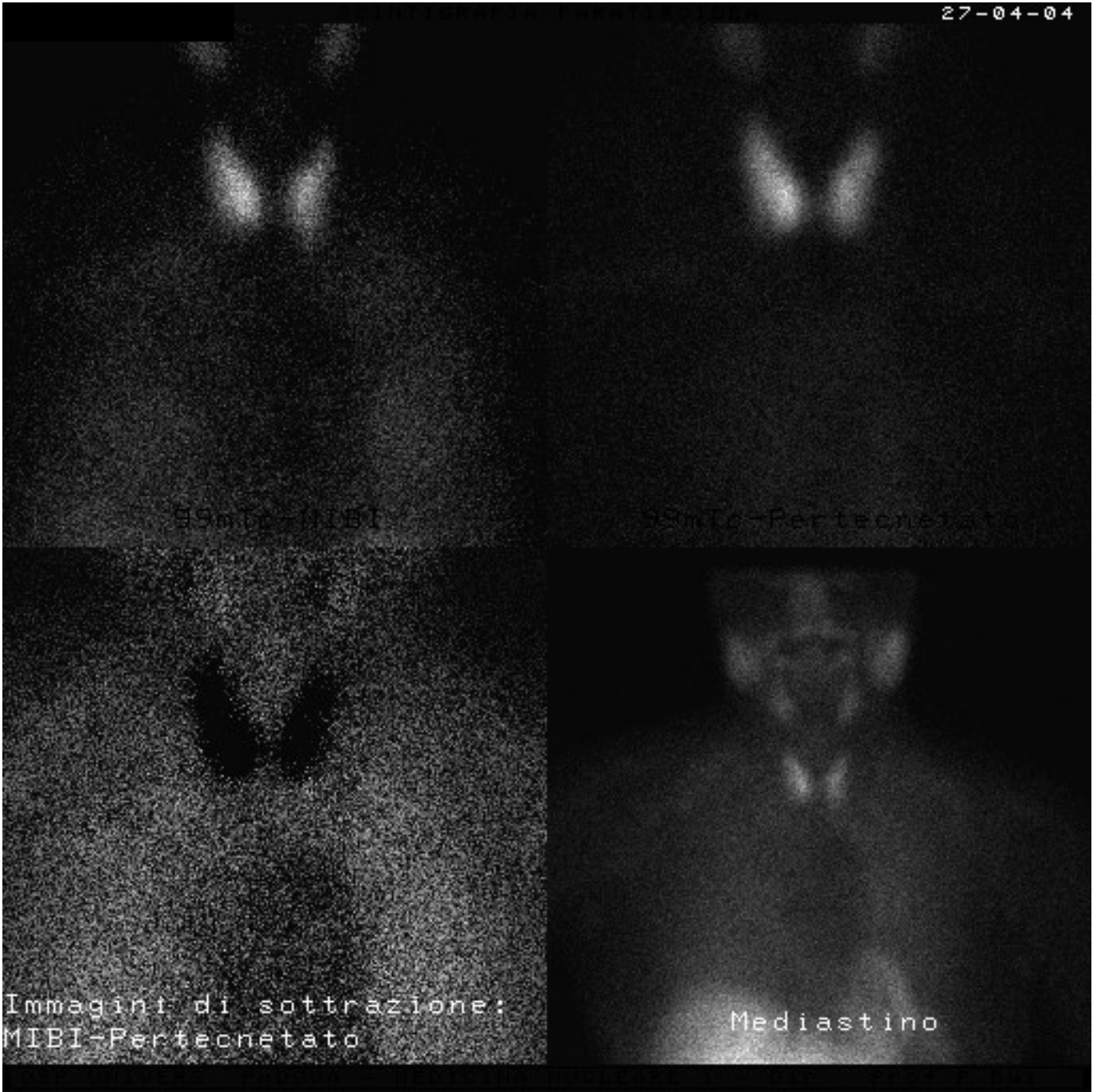
- Ecografia del collo = negativa per paratiroidi ingrandite
- Scintigrafia con doppio tracciante ...

^{99m}Tc -MIBI

^{99m}Tc -Pertechnetato

Immagini di sottrazione:
MIBI-Pertechnetato

Mediastino



Atteggiamiento clinico

- Rimproverare il chirurgo
- Reintervenire
- Non fare nulla
- Dare vitamina D
- Consigliare dieta ipocalcica
- Bisfosfonati
- Idratazione
- Monitoraggio