

### Fabbisogno di Vitamina D (D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)

Fasi della vita                      Fabbisogno giornaliero (UI)

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| 0 – 6 mesi                         | 300     |
| 6 mesi – 24 aa                     | 400     |
| Adulti > 24 aa                     | 200     |
| Gravidanza e allattamento          | 400     |
| Adulti non esposti ai raggi solari | 600-800 |

### Livelli ematici normali delle Vitamine D

|                                       |                              |
|---------------------------------------|------------------------------|
| 25 OH D <sub>3</sub> (estate)         | 15-80 ng/mL<br>37-200 μmol/L |
| 25 OH D <sub>3</sub> (inverno)        | 14-42 ng/mL<br>25-105 μmol/L |
| 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 25-45 pg/mL<br>12-46 nmol/L  |

**Table 1.** Dietary, Supplemental, and Pharmaceutical Sources of Vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>.<sup>22</sup>

Holick M. N Engl J Med 2007;357:26-2

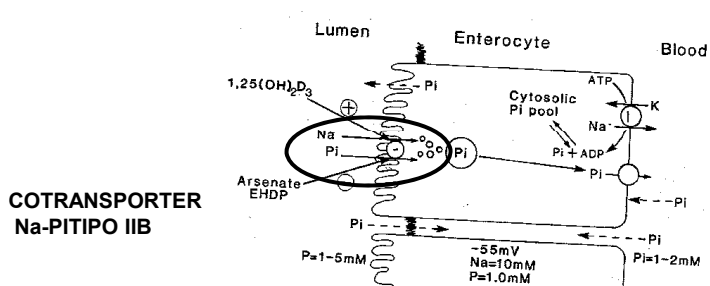
| Source  | Vitamin D Content  |
|---|--|
| <b>Natural sources</b>  |  |
| <b>Salmon</b>   |  |
| Fresh, wild (3.5 oz) [≈ 100g]   | About 600–1000 IU of vitamin D <sub>3</sub>                  |
| Fresh, farmed (3.5 oz)  | About 100–250 IU of vitamin D <sub>3</sub> or D <sub>2</sub> |
| Canned (3.5 oz)   | About 300–600 IU of vitamin D <sub>3</sub>                   |
| Sardines, canned (3.5 oz)   | About 300 IU of vitamin D <sub>3</sub>                       |
| Mackerel, canned (3.5 oz)   | About 250 IU of vitamin D <sub>3</sub>                       |
| Tuna, canned (3.6 oz)   | About 230 IU of vitamin D <sub>3</sub>                       |
| Cod liver oil (1 tsp)   | About 400–1000 IU of vitamin D <sub>3</sub>                  |
| <b>Shiitake mushrooms</b>   |  |
| Fresh (3.5 oz)  | About 100 IU of vitamin D <sub>2</sub>                       |
| Sun-dried (3.5 oz)  | About 1600 IU of vitamin D <sub>2</sub>                      |
| Egg yolk  | About 20 IU of vitamin D <sub>3</sub> or D <sub>2</sub>      |
| Exposure to sunlight, ultraviolet B radiation (0.5 minimal erythral dose) † | About 3000 IU of vitamin D <sub>3</sub>                      |

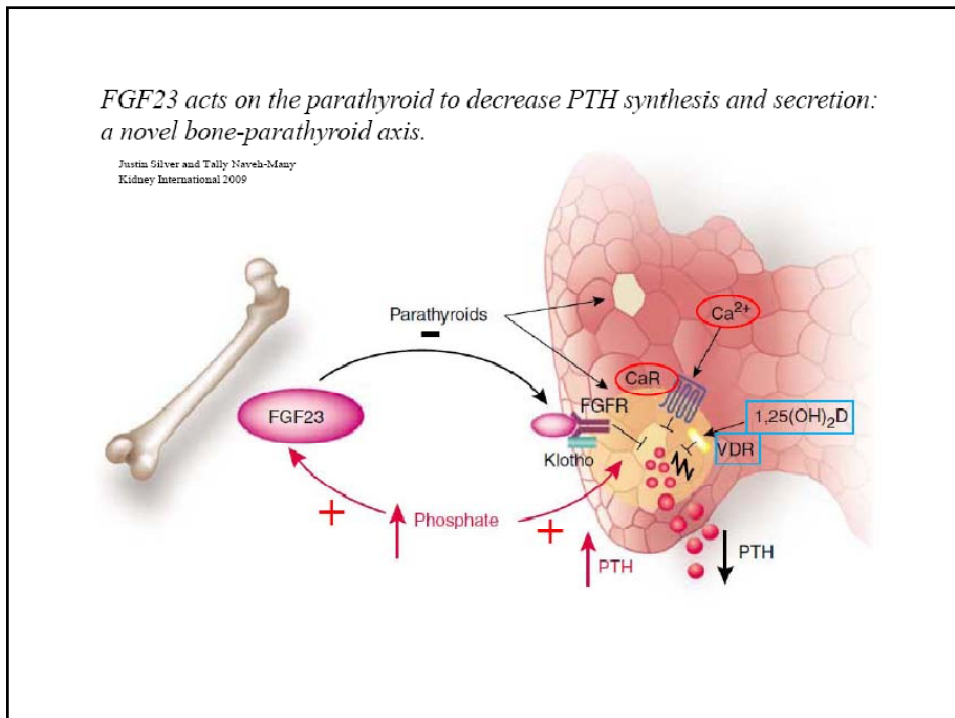
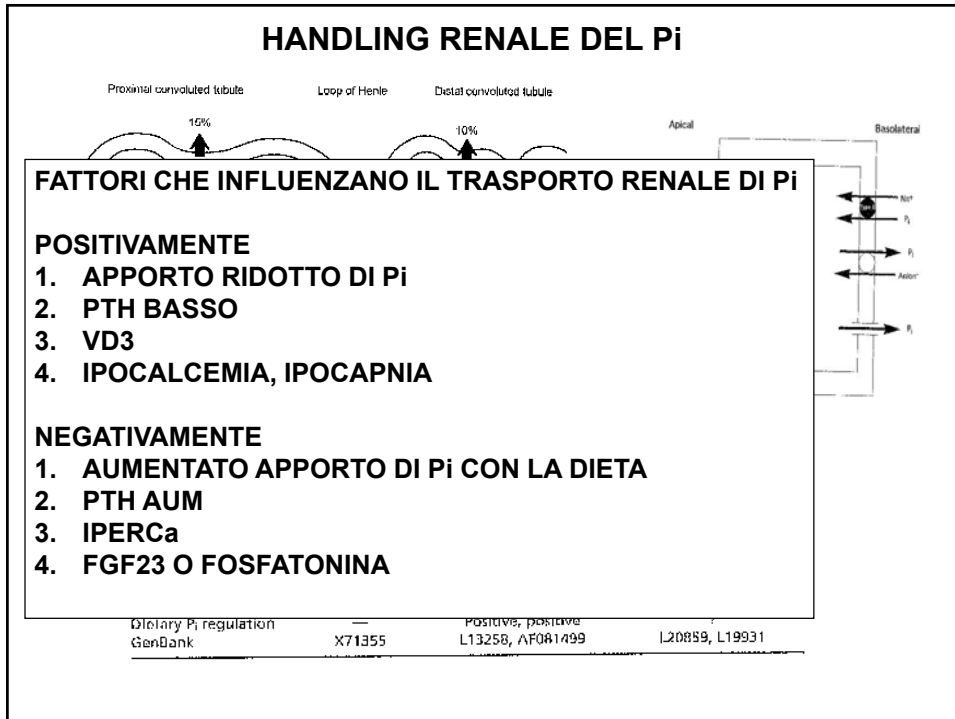
Fattori che aumentano o diminuiscono l'assorbimento intestinale di calcio

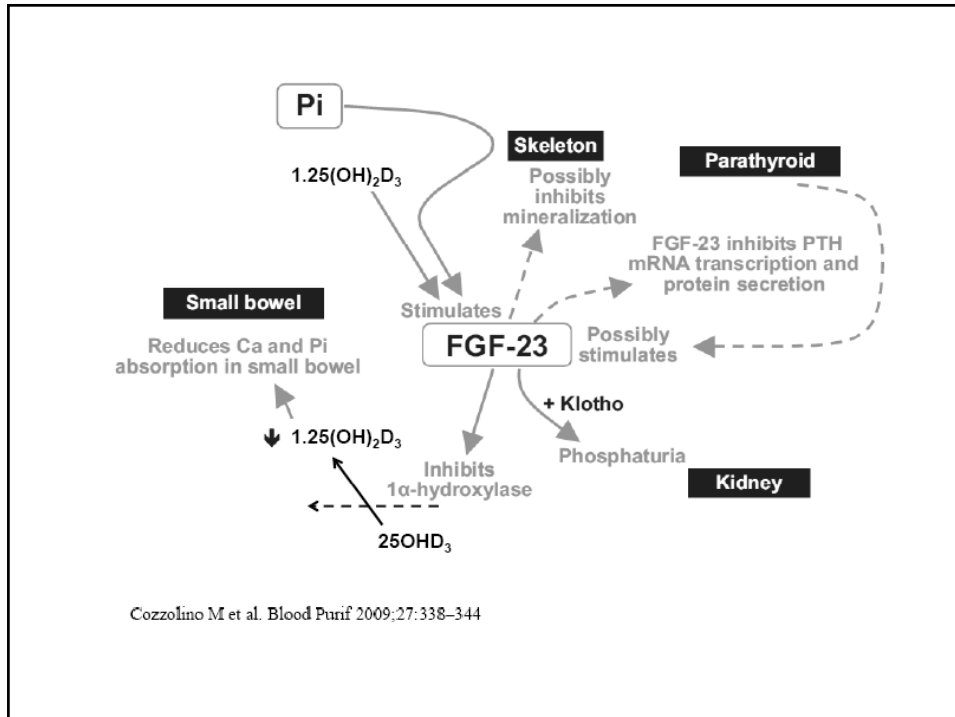
| AUMENTO                | DIMINUZIONE         |
|------------------------|---------------------|
| Vitamina D             | Invecchiamento      |
| PTH                    | Glucocorticoidi     |
| Dieta povera di calcio | Ormoni tiroidei     |
| Crescita               | Fitati              |
| Allattamento           | Ossalati            |
| Gravidanza             | Diuretici tiazidici |
| Lattosio alimentare    | Chirurgia gastrica  |
| Estrogeni              | CT                  |
| Androgeni              | Acidosi metabolica  |
| GH                     |                     |

ASSORBIMENTO DEL  $P_i$   
A LIVELLO DELL'INTESTINO ALTO

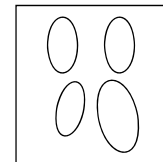
- VD3
- PTH
- DIETA POVERA  $P_i$







## Primary hyperparathyroidism (PHPT)



Alterazione del metabolismo fosfo-calcico caratterizzata da eccessiva e parzialmente incontrollata secrezione di PTH da parte di una o più ghiandole paratiroidi iperfunzionanti determinante ipercalcemia

**IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (PHTP)**  
**ANOMALIA PRIMITIVA DELLE PARATIROIDI**

**LIVELLI DI Ca ALTI O AI LIMITI ALTI**  
**IN PRESENZA DI LIVELLI DI PTH INAPPROPRIATAMENTE**  
**AUMENTATI**

**INCIDENZA 42/100.000**  
**PREVALENZA 4/1000 IN F >60 a**

**F:M 2:1**

**SPORADICO**

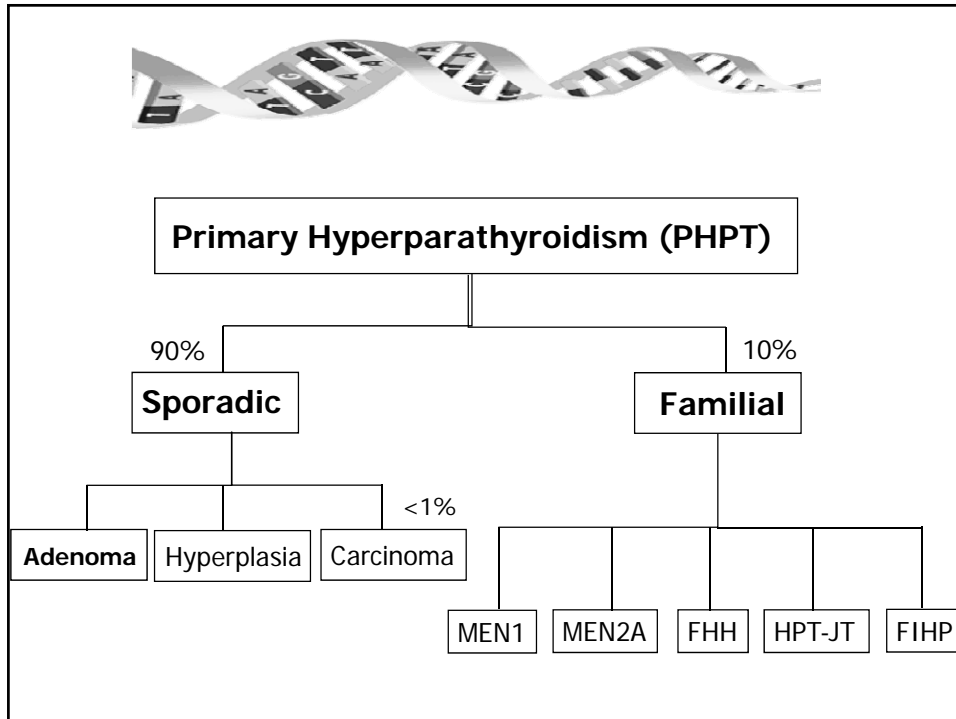
**FAMILIARE**

- MEN 1 , MEN2
- FIHP, NSHPT, FHH
- HPT-JP

**Iperparatiroidismo primario:**

✓ **Iperparatiroidismo primario familiare (10%)**

- Neoplasia endocrina multipla tipo 1  
(MEN1) → *menina*
- Neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2) → *ret*
- Ipercalcemia familiare ipocaliurica (FHH) → *CaSR*
- Iperparatiroidismo familiare isolato + tumori della mandibola (HPT-jaw tumor syndrome) →  
*parafibromina*
- Iperparatiroidismo familiare isolato (FIHP)  
→ *menina, parafibromina, CaSR, gene specifico (?)*



### CAUSE MOLECOLARI DI IPERCALCEMIA

| Sindrome                             | Difetto  | Cromosoma                   |
|--------------------------------------|--|-----------------------------|
| Ipercalcemia ipocalciurica familiare | Recettore-Sensore del calcio                         | 3q, 19p, 19q                |
| Malattia di Jansen                   | Recettore del PTH                                    | 3p                          |
| Iperplasia ereditaria                | ?  | 1q                          |
| MEN-1                                | MEN-1  | 11q                         |
| MEN-2A                               | RET  | 10                          |
| Adenoma sporadico                    | Inversioni PTH/PRAD1<br>Perdita di oncosoppressori   | 11p/11q<br>1, 9, 11, 13, 15 |
| Carcinoma paratiroideo               | Perdita del gene soppressore del retinoblastoma, p53 | 13q, 17p                    |

## IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

| Tipo                        | Frequenza (%)        |
|-----------------------------|----------------------|
| Adenoma singolo             | 80-85                |
| Adenoma multiplo            | 1-2                  |
| Iperplasia                  | 10-15                |
| Carcinoma                   | <1                   |
| Cisti paratiroidea          | 1-3                  |
| Paratireomatosi             | <0.1                 |
| Iperparatiroidismo ectopico | Pochi casi riportati |

### Common triggers for primary HPT\* diagnosis

- Elevated serum calcium identified during laboratory screening test
- Elevated serum calcium identified in patients with nephrolithiasis or osteopenia
- Elevated PTH noted during evaluation for osteoporosis

\*Hyperparathyroidism

Bilezikian JP et al. *N Engl J Med*. 2004;350:1746-1751

## Risk factors for primary HPT

- Genetic defects
  - Inactivation of the *MEN1* gene<sup>1</sup>
  - Activation of the *Cyclin D1/PRAD1* oncogene<sup>1</sup>
- History of neck irradiation<sup>3</sup>
- Lithium therapy<sup>2</sup>
- Calcium and vitamin D deficiency<sup>4</sup>
- Onset of menopause<sup>5</sup>

*MEN1* = multiple endocrine neoplasia type 1  
*Cyclin D1/PRAD1* = parathyroid adenoma 1

<sup>1</sup>Miedlich S et al. *Clin Endocrinol*. 2003;59:539-554

<sup>2</sup>Schneider AB et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:254-257

<sup>3</sup>Bendz H et al. *J Intern Med*. 1996;240:357-365

<sup>4</sup>Rao DS et al. *J Bone Miner Res*. 2002;17(suppl 2):N75-N80

<sup>5</sup>Bilezikian JP et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5353-5361

## IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE (FHH)

- FAMILIARITA'
- EREDITARIETA' DOMINANTE
- LIEVE AUMENTO Ca E Mg sierici
- NORMALI LIVELLI DI PTH
- NORMALI LIVELLI DI 1,25VD3
- Ca URINARIO BASSO
- CLEARANCE Ca/CLEARANCE Cr <0.01

## IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE (FHH)

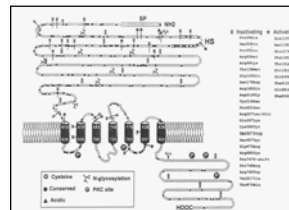
### MECCANISMO

- ELEVAZIONE DEL SET POINT DELLA SECREZIONE DEL PTH Ca-REGOLATA NELLE C.PARATIROIDEE
- ECESSIVO RIASSORBIMENTO DI Ca NELLA PORZIONE CORTICALE DELL'ANSA DI HENLE

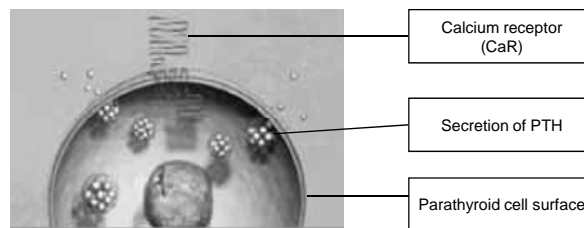
### CAUSA

- MUTAZIONE INATTIVANTE DEL GENE CaR

ETEROZIGOSI  
INATTIVAZIONE VARIABILE  
RIDUZIONE ESPRESSIONE DI CaR  
DOMINANZA NEGATIVA



## Pathophysiology of PHPT



- PHPT develops when the function of the CaR is disturbed
  - Secretion of PTH continues despite elevated calcium
  - PTH levels become much higher than needed
- Causes of PHPT:
  - ~80% benign parathyroid adenoma
  - 15–20% multi-glandular hyperplasia
  - 0.5% parathyroid carcinoma

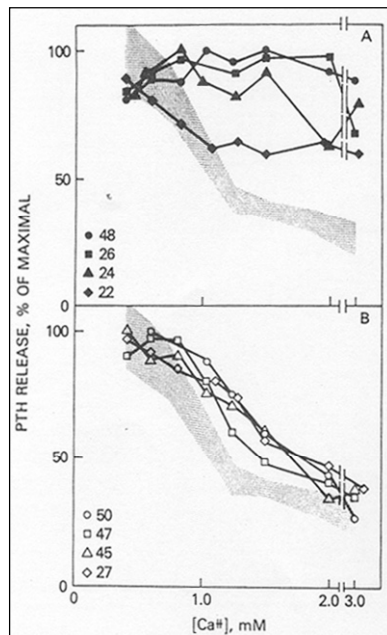
## PATOGENESI IPThp ADENOMA

### AUMENTATA PROLIFERAZIONE CELLULARE

- ESPANSIONE CLONALE DELLE CELLULE PARATIROIDEE (ADENOMA)

- INAPPROPRIATA PROLIFERAZIONE POLICLONALE (IPERPLASIA)

ANOMALA SENSIBILITA' AL  $Ca^{++}$  DELLE CELL. PTH-SECERNENTI



## IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

| Organo o Sistema                    | Presentazione   |
|-------------------------------------|---|
| Rene                                | Nefrolitiasi, Nefrocalcinosi, Diabete insipido nefrogeno  |
| Osso                                | Reperti radiologici, Fratture, Dolori ossei   |
| Tratto gastrointestinale e Pancreas | Ulcera peptica, Pancreatite, Dolore addominale aspecifico   |
| Sistema nervoso                     | Debolezza muscolare prossimale, Atrofia muscolare, Fascicolazioni alla lingua, Depressione, Ansietà, Confusione, Letargia, Coma |
| Altri                               | Gotta, Pseudogotta, Anemia, Ipertensione, Ipertrofia del ventricolo sinistro, Calcificazioni dei tessuti molli                  |

### Casi di iperparatiroidismo con calcemia "normale"

- ipercalcemia "intermittente" nelle fasi iniziali
- iperparatiroidismo "normocalcémico": calcio totale normale ma aumento del  $Ca^{++}$
- ipercalcemia "mascherata":
  - deficit di Vit. D

**LIVELLI DI Ca ALTI O AI LIMITI ALTI  
IN PRESENZA DI LIVELLI DI PTH INAPPROPRIATAMENTE  
AUMENTATI**

**MECCANISMI FISIOPATOLOGICI**

- **IPERPRODUZIONE DI PTH**
- **AUMENTO DELL'ASSORBIMENTO RENALE DI Ca**
- **AUMENTO FOSFATURIA**
- **AUMENTO SINTESI DI VD3**
- **AUMENTO RIASSORBIMENTO OSSEO**

**ALTERAZIONI BIOCHIMICHE TIPICHE**

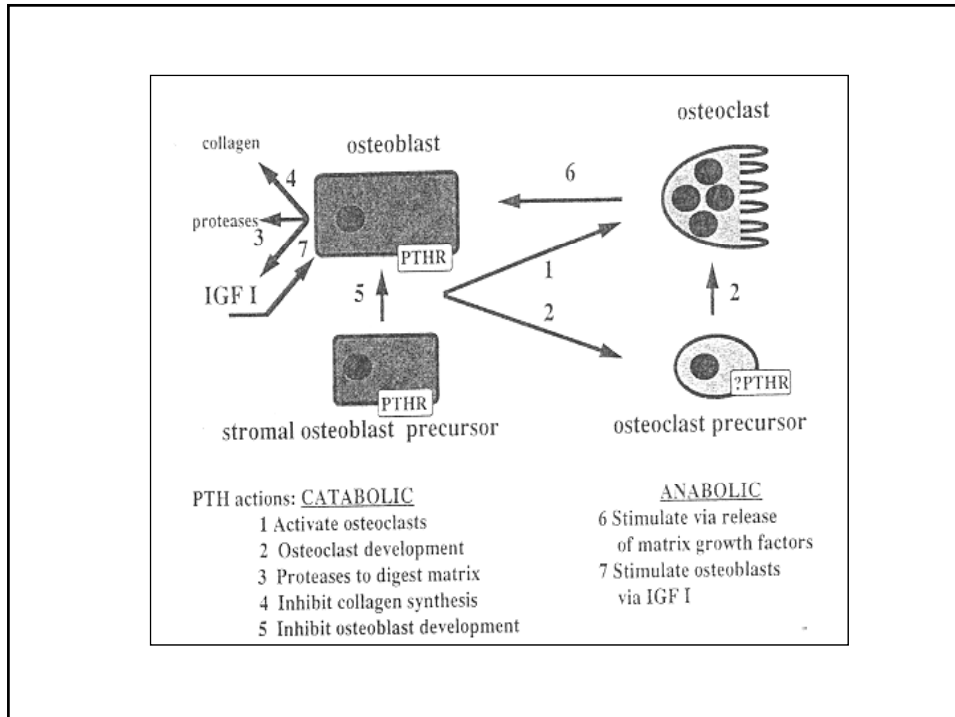
**IPERCALCEMIA  
IPOFOSFATEMIA  
PERDITA OSSO CORTICALE  
IPERCALCIURIA**

**NEFROLITIASI**

- **CALCOLOSI URINARIA 20%**
- **IPERCALCIURIA 40%**
- **NEFROCALCINOSI**

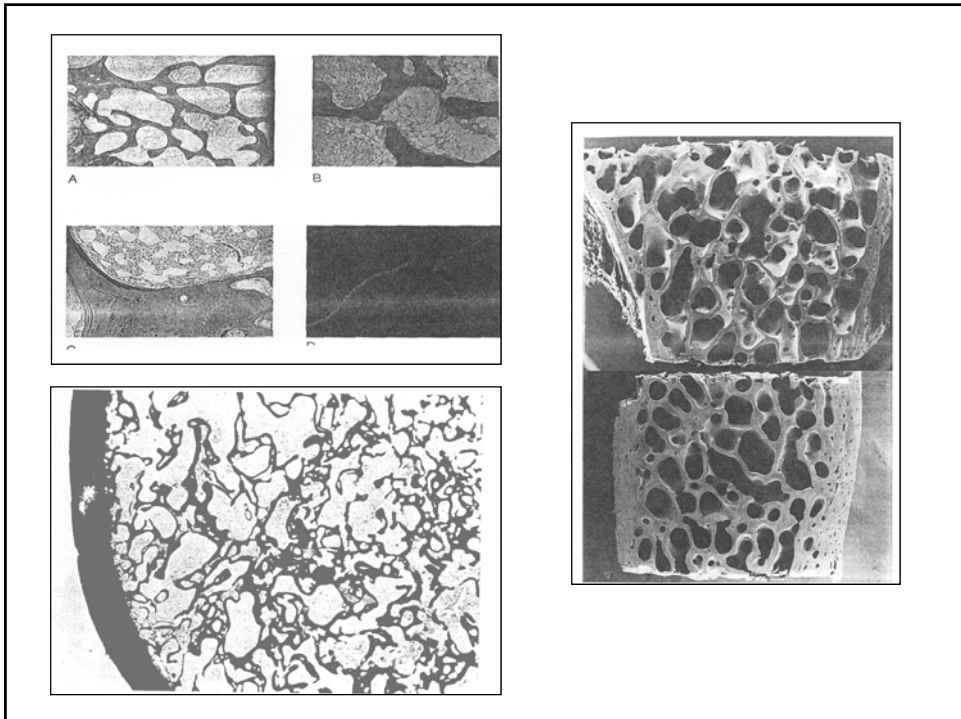
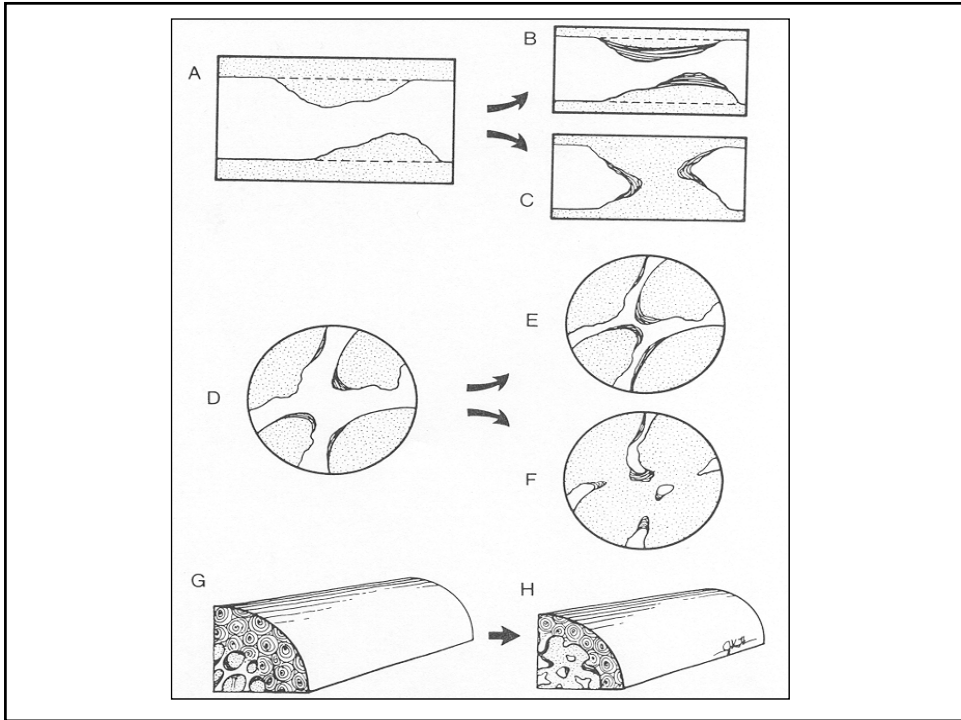
**PATOGENESI**

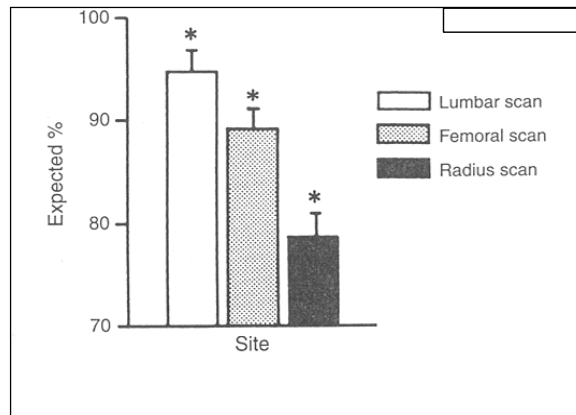
**IPERCALCEMIA  $\longrightarrow$  IPERCALCIURIA  
AUMENTO VIT D3  
FATTORI LOCALI RENALI**



## PRINCIPALI MARKER BIOCHIMICI DEL RIMODELLAMENTO OSSEO

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>A.OSTEOBLASTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>F.ALICALINA (tAP,bAP)</b></li> <li>• <b>OSTEOCALCINA</b></li> <li>• <b>PEPTIDI TERMINALI PROCOLLAGENO TIPO I</b></li> </ul> | <p><b>A.OSTEOCLASTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IDROSSIPROLINA UR.</b></li> <li>• <b>CROSSLINKS DEL COLLAGENO UR. Pyr, D-Pyr, Telopectidi N e C-terminali</b></li> <li>• <b>FOSFATASI ACIDA tartrato-resistente</b></li> </ul> |
|---|--|





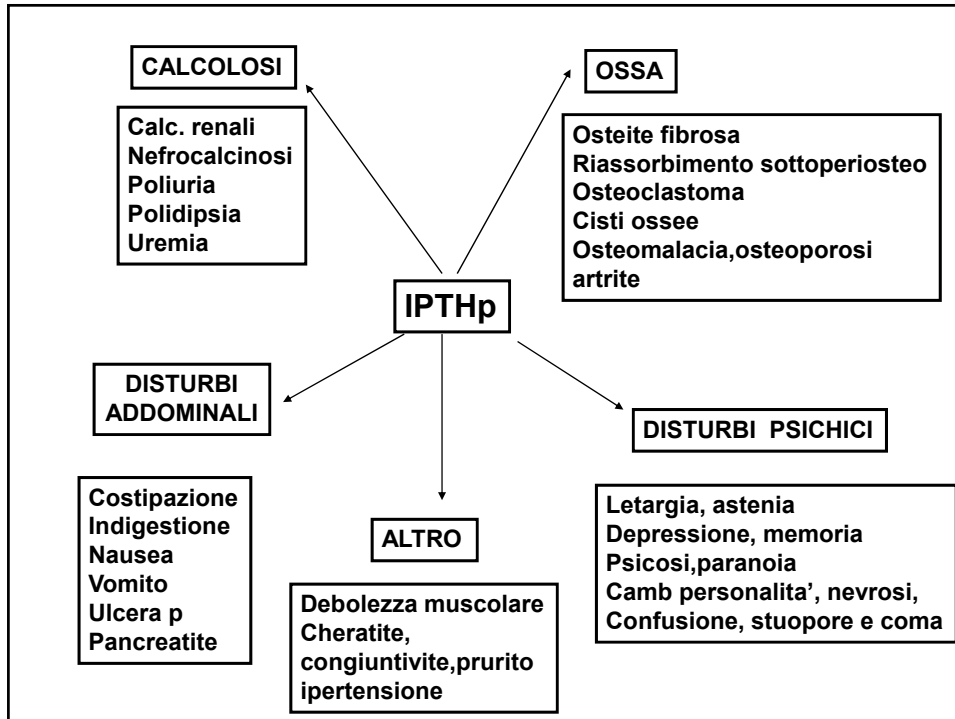
## **ALTERAZIONI OSSEE**

### ***OSTEITE FIBROCISTICA***

- <10%
- DOLORI OSSEI
- FRATTURE PATOLOGICHE
- AUMENTO FOSFATASI ALCALINA
- AUMENTO ATTIVITA' OSTEOCLASTICA, FIBROSI MIDOLLO, LESIONI CISTICHE (TUMORI BRUNI)
- ASSORBIMENTO SOTTOPERIOSTALE OSSO CORTICALE

### ***OSTEOPOROSI***

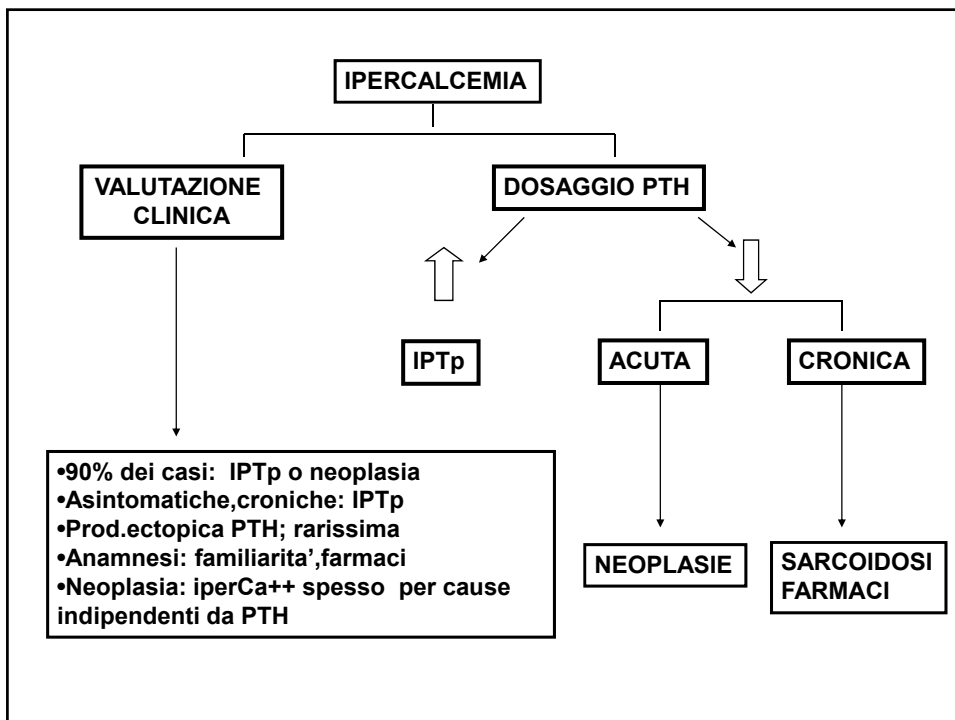
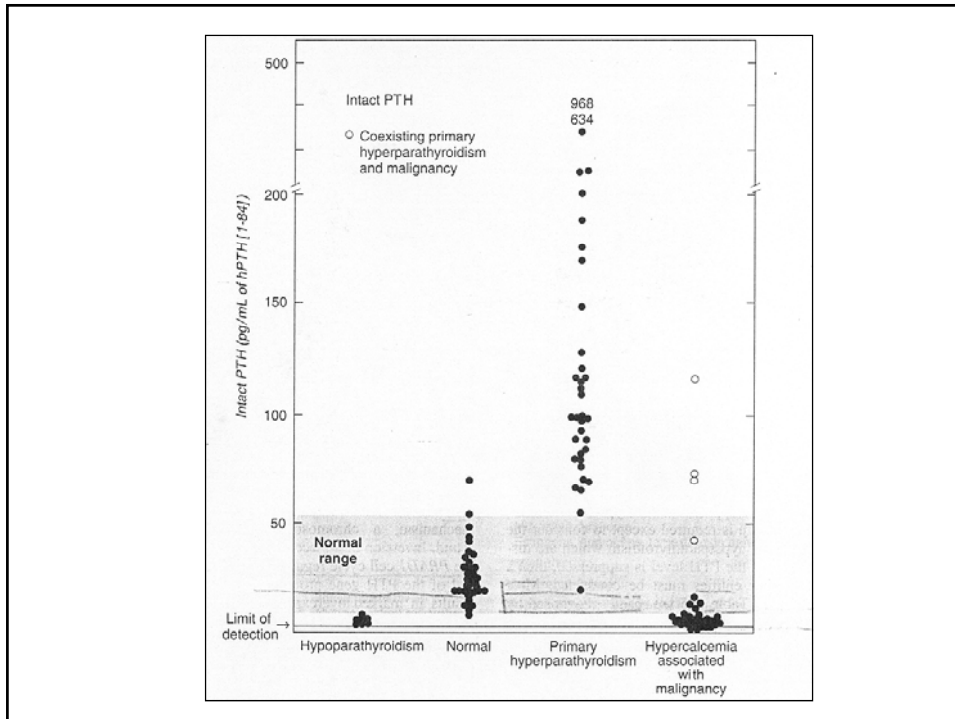
- PERDITA OSSO CORTICALE



## IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

### PRINCIPALI REPERTI DI LABORATORIO

| Siero  | Urine    | Radiologia   |
|--|----------|--|
| ↑ Calcio<br>↓ Fosforo                                    | ↑ Calcio | Riassorbimento subperiosteale,<br>Cranio a sale e pepe, Tumori<br>bruni, Cisti ossee |
| ↑ PTH intatto<br>↑ 1,25-<br>(OH) <sub>2</sub> Vitamina D | ↑ cAMP   | ↓ Densità corticale  |



**DIFFERENZE TRA IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE (FHH) E  
NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN-1 E MEN-2A)**

| Caratteristiche                           | FHH                      | MEN  |
|---|--------------------------|--|
| Ereditarietà                              | Autosomica dominante     | Autosomica dominante   |
| Età d'insorgenza                          | Nascita                  | Seconda decade   |
| Risposta alla paratiroidectomia subtotale | Ipercalcemia persistente | Curativa con moderate ipercalcemie ricorrenti  |
| Principali condizioni associate           | Nessuna                  | MEN-1: Tumori ipofisari, pancreatici<br>MEN-2A: Ca midollare della tiroide, Feocromocitoma |
| Analisi di Laboratorio                    |                          |  |
| Calcio sierico                            | Alto                     | Alto   |
| Fosforo sierico                           | Basso o ai limiti bassi  | Basso o ai limiti bassi  |
| Magnesio sierico                          | Normale o alto           | Normale o basso  |
| PTH sierico                               | Normale o alto           | Alto   |
| Ratio Clearance creatinina/Ca             | <0.01                    | >0.02  |
| Magnesio urinario                         | Basso                    | Normale o alto   |

**IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO**

**SENSIBILITÀ E TASSO DI FALSI POSITIVI NELL'IMAGING DELLE PARATIROIDI**

| Tecnica              | Sensibilità (%)            | Falsi Positivi (%) |
|----------------------|----------------------------|--------------------|
| <b>Non invasiva</b>  |                            |                    |
| Ultrasuoni           | 34-92                      | 4-25               |
| Tecnecio / sestamibi | 55-100                     | 0-15               |
| TC                   | 40-86                      | 6-38               |
| RMN                  | 57-90                      | 9-25               |
| <b>Invasiva</b>      |                            |                    |
| Angiografia          | 60-85<br>(intraoperatorio) | 5                  |
| Campionam venoso     | 80-90                      | -                  |

## TERAPIA MEDICA

- INDICAZIONI GENERALI: LIQUIDI, DIETA
- ESTROGENI
- BIFOSFONATI
- FOSFATI
- CALCITONINA
- CALCIOMIMETICI
- ANALOGHI VIT D

## INDICAZIONI ALLA PARATIROIDECTOMIA

- **Malattia sintomatica**
- **Calcio sierico >11,4 mg/dL**
- **Severa ipercalciuria: > 400 mg/die**
- **Ridotta densità minerale dell'osso corticale e trabecolare**
- **Deficit di vitamina D**
- **Ridotta clearance della creatinina (riduz > 30%)**
- **Età < 50 anni**