

# IPOCALCEMIA

Condizione clinica rivelata casualmente con  
esami di routine e/o emergenza clinica

Ca: 1-2 kg nell'organismo

98% Scheletro 2% Fluidi extracellulari

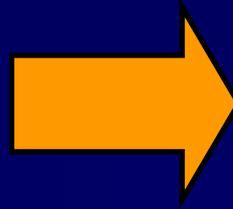


# FATTORI CHE CONTROLLANO L'OMEOSTASI CALCICA

PTH

1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

CT



INTESTINO

SCHELETRO

RENE

*La riduzione dei livelli di Ca plasmatico di 0,1 mg/dl (0,025 mmol/L) dei valori normali mette in moto tali meccanismi*

# FATTORI CHE CONTROLLANO L'OMEOSTASI CALCICA

## ***IPOCALCEMIA: AUMENTO PTH***

- ❖ ***In pochi minuti:*** azione sul rene (incremento del riassorbimento di Ca e riduzione del riassorbimento P)
- ❖ ***Dopo 1-2 ore:*** azione sull'osso
- ❖ ***Dopo 2 ore:*** aumento sintesi vitamina D con aumento assorbimento di calcio intestinale e mobilizzazione Ca dallo scheletro

# IPOCALCEMIA

- ❖ E' la manifestazione più importante del deficit di PTH
- ❖ Nella maggior parte dei casi, i segni clinici compaiono in corso di ipocalcemia acuta

***Aumento eccitabilità neuromuscolare (K)***

$$K = \frac{[K^+] [HPO_4] [HCO_3]}{[Ca^{2+}] [Mg^{2+}] [H^+]}$$

*Quoziente di Gyorgy*

# TETANIA

Complesso di manifestazioni conseguenti ad un incremento della eccitabilità neuromuscolare che vanno dal formicolio e intorpidimento delle mani, dolori addominali alle manifestazioni convulsive

## ❖ **Attacco tipico**

- ❖ **Formicolii** alle dita delle mani, contorno bocca, e talvolta ai piedi
- ❖ **Tensione muscolare e successivo spasmo** (per lo più muscoli della mano e del braccio)
- ❖ **Mano ad ostetrico:**
  - Inizio adduzione del pollice
  - Flessione dell'articolazione metacarpofalangea
  - Estensione dell'articolazione interfalangea
  - Flessione del polso e del gomito.
  - Dolore conseguente allo spasmo.
- ❖ Più raro l'interessamento dei **muscoli del piede** con flessione plantare dell'alluce , piede arcuato e contrazione dei muscoli del polpaccio

# TETANIA

- ❖ Coinvolgimento dei *muscoli della faccia*
- ❖ *Iperventilazione* (peggioramento della tetania)
- ❖ **Attacco atipico**
  - ❖ Soggetti con **crampi e rigidità muscolare** che compaiono durante l'uso prolungato delle mani e delle braccia
    - Possono essere indotti da una iperventilazione conseguente a stress esercizio fisico
    - I sintomi possono essere unilaterali
  - ❖ **Spasmo laringeo**: stridore, respirazione rumorosa e cianosi
  - ❖ **Spasmo muscolatura liscia**: disfagia, dolori addominali, coliche biliari, affanno con brevità del respiro. Talvolta diarrea.

# SEGNI DI TETANIA

## ❖ **SEGNO DI CHVOSTEK**

- ❖ Contrazione muscoli della faccia indotta picchiando il nervo faciale all'altezza dell'orecchio (1-2 cm anteriormente il lobo dell'orecchio, sotto il processo zigomatico):
  - **GRADO I:** spasmo del labbro superiore all'angolo della bocca
  - **GRADO II:** spasmo ali del naso
  - **GRADO III:** contrazione dei muscoli orbitali
  - **GRADO IV:** contrazione di tutta la muscolatura del lato
- ❖ Sensibilità variabile

**NOTA: GRADO I PRESENTE NEL 25% DEI BAMBINI**

# SEGNI DI TETANIA

## ❖ SEGNO DI TROUSSEAU

- ❖ Mano ad ostetrico indotta portando lo sfigmomanometro a valori superiori alla pressione arteriosa sistolica del paziente per 3-5 minuti in modo da indurre una ischemia del nervo ulnare.
- ❖ I primi segni compaiono dopo 2 minuti

## ❖ CRISI CONVULSIVE

- ❖ *Convulsioni vere* per abbassamento soglia in pazienti con epilessia subclinica
- ❖ *Tetania* generalizzata seguita da spasmo prolungato

# SEGNI DI TETANIA

## CRISI CONVULSIVE (II)

- ❖ Durante crisi: morso lingua, perdita di conoscenza, incontinenza e confusione post-attacco
- ❖ EEG: aspetto tipico (fasi complessi punta-onda irregolari ) in caso di ipocalcemia che possono persistere per alcuni giorni anche in caso di normocalcemia

# ALTRE MANIFESTAZIONI

## ❖ CALCIFICAZIONI GANGLI DELLA BASE E SEGNI EXTRAPIRAMIDALI

- ❖ Compaiono in soggetti affetti da *ipoparatiroidismo e PHP* non trattati per molti anni
- ❖ Si possono evidenziare sia con Rx cranio sia con TC
  
- ❖ Coreoatetosi
- ❖ Manifestazioni parkinsoniane

# ALTRE MANIFESTAZIONI

## ❖ PAPPILLEDEMA E SEGNI DI IPERTENSIONE ENDOCRANICA

Insorge in caso di *ipoparatiroidismo non trattato*. Può comparire entro 2 settimane dalla comparsa della malattia e può essere accompagnato da emorragia retinica

## ❖ CATARATTA

Complicanza comune in caso di *ipocalcemia cronica*. Compare per lo più nel polo posteriore e dopo 5-10 anni diventa confluyente con totale opacità del cristallino. Il controllo della calcemia arresta tale processo

## ❖ ALTERAZIONI PSICHIATRICHE

Per lo più in soggetti con *ipoparatiroidismo e PHP*

# ALTRE MANIFESTAZIONI

## ❖ ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI

- *Alterazioni del tracciato ECGrafico*: prolungamento del tratto Q-Tc
- *Arresto cardiaco (2:1)*
- *Insufficienza cardiaca congestizia* (in bambini con ipoparatiroidismo) e *morte improvvisa* può insorgere in caso di crisi tetaniche

## ❖ MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE

- *Cute secca*
- *Capelli crespi*
- *Esfoliazione unghie*

# ALTRE MANIFESTAZIONI

## ❖ MANIFESTAZIONI DENTALI

- *Ipoplasia o aplasia* dentale e dello smalto. *Radici brevi e occlusione polpa* (per lo più in PHP)
- *Candidiasi mucocutanea acuta* (lingua, mucosa della bocca, gengive) o *iperplastica cronica* (lingua, mucosa della bocca, gengive) precede le alterazioni dentali in caso di *PGA I*

## ❖ ALTERAZIONI GUSTO E OLFATTO

- Compaiono in caso di *PHP*

## ❖ ALTERAZIONI SCHELETRICHE

- *Rachitismo e osteomalacia* : insorgono in *ipoparatiroidismo* con ipocalcemia non trattata per lungo tempo o *alterazioni metabolismo vitamina D*. *Alterazioni dell'anca* (necrosi testa del femore) e della *colonna* (fusione vertebre) possono comparire in corso di *PHP 1a*
- *Esostosi*: in caso di *PHP*

# DIAGNOSI BIOCHIMICA

## ❖ ESAMI BIOCHIMICI DI BASE

- Calcemia Calciuria (Calcio ione)
- Fosforemia Fosfaturia
- Magnesemia Magnesuria
- Potassio, Sodio
- Proteine totali con elettroforesi
- Creatinina
- 25 OH D<sub>3</sub>; 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>
- PTH
- Emogasanalisi

## ❖ ESAMI STRUMENTALI

- ECG
- EEG
- Rx cranio e scheletro
- TC cranio
  
- Test genetico

# IPOCALCEMIA DI NATURA NON PARATIROIDEA

## ***Resistenza al PTH***

- ◆ PTH biologicamente inattivo
- ◆ Pseudoipoparatiroidismo (tipo 1a, 1b, 1c, e 2)

## ***Sequestro di calcio***

- ◆ Rabbdomiolisi
- ◆ Chemioterapia
- ◆ S. dell'osso affamato
  - Postparatiroidectomia
  - M. Paget dopo trattamento
  - Postipertiroidismo

## ***Disordini Vitamina D***

- ◆ Deficit nutrizionale
- ◆ Rachitismo vitamina D resistente

## ***Malassorbimento***

### ***Farmaci***

- ◆ Chelanti il calcio (fosfati)
- ◆ Inibitori del riassorbimento osseo (bisfosfonati, calcitonina, Gallio nitrato)
- ◆ Alteranti il metabolismo della vitamina D (anticonvulsivanti: fenitoina e fenobarbital)

# PRODUCTION, METABOLISM AND BIOLOGIC FUNCTIONS OF VITAMIN D



Inert Photoproducts

Total body sun exposure easily provides 250 µg (10,000 IU) Vitamin D/d  
with circulating 25(OH)D levels ~140 nmol/l (56 ng/ml)



25(OH)D

- PROSTATE
- BREAST
- OVARY
- COLON
- OSTEOBLASTS

chylomicrons



PTH (+) (+) Low PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

Calciferol

Ergosterol

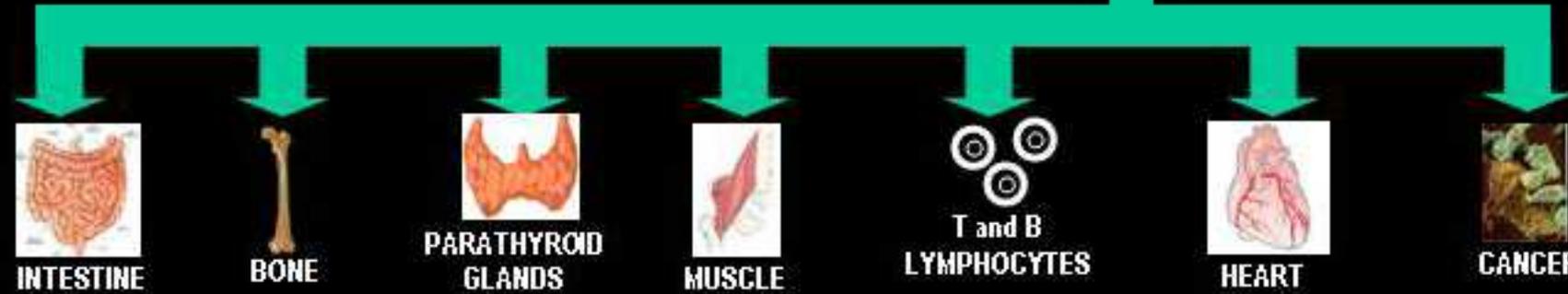
DIET

<25 µg (<100 IU)/d

24-OHase

1, 25(OH)<sub>2</sub>D

CALCITROIC ACID



- INTESTINE: ↑ Calcium and Phosphorus Absorption
- BONE: ↑ Mineralization, Mobilizes Calcium Stores
- PARATHYROID GLANDS: ↓ PTH
- MUSCLE: ↑ Muscle Strength
- T and B LYMPHOCYTES: Immunomodulation (Prevention of Autoimmune Diseases)
- HEART: Renin-Angiotensin (Prevention CVD)
- CANCER: Regulation of Cell Growth (Cancer Prevention)

## IPOCALCEMA DA DEFICIT VITAMINA D

Rara la comparsa di ipocalcemia fatta eccezione per condizioni di carenza cronica di vitamina D con ridotto introito di calcio.

Normalmente il deficit di vitamina D è compensato da aumento di PTH.

### CAUSE

- Malattie croniche del fegato (riduzione 25OH D3)
- Insufficienza renale moderata con iperfosfatemia >6mg/dL (inibizione sintesi vitamina D)
- Farmaci: dintoina e fenobarbital
- Difetto di idrossilazione di 1 $\alpha$  idrossilasi
- Resistenza VDR

# IPOCALCEMIA DI NATURA PARATIROIDEA

## ***Agenesia o disgenesia***

- ◆ Isolata
- ◆ S. di DiGeorge

## ***Ablazione paratiroidea***

- ◆ Chirurgica
- ◆ Invasione neoplastica o granulomatosa

## ***Degenerazione paratiroidea***

- ◆ Autoimmune
  - Isolata
  - Polighiandolare (S: Polighioandolare di tipo I)
- ◆ Malattie Sistemiche
  - Emocromatosi
  - Malattia di Wilson
  - Talassemia

## ***Deficit paratiroideo della secrezione del PTH***

- ◆ Genetica
  - Alterata sintesi proteica
  - Alterata secrezione proteica

## ***Ipomagnesemia***

## ***Ipocalcemia Neonatale***

# IPOPARIPIROIDISMO

Disordine endocrino eterogeneo  
caratterizzato da

***ipocalcemia***

***iperfosfatemia***

conseguenti ad un deficit del  
paratormone

# ABLAZIONE PARATIROIDI

## Natura Chirurgica

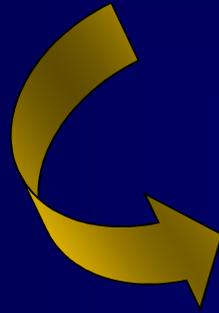
- Tiroidectomia o paratiroidectomia: è una delle cause più frequenti di ipoparatiroidismo
- Generalmente transitorio (1 settimana) insorge nell'1-2% dei casi legato ad edema o emorragia paratiroidea. Può essere più lungo e con ipocalcemia più grave nei soggetti operati per iperparatiroidismo, età avanzata.

## Invasione neoplastica o granulomatosa

- Raro. In caso di:
  - ✓ Linfomi o altre neoplasie della regione del collo
  - ✓ Più frequente dopo irradiazione del collo in pazienti con linfoma di Hodgkin o altri linfomi

# CAUSE GENETICHE DI IPOCALCEMIA

## IPOPARATIROIDISMO



Mutazioni gene PTH  
(C.A.D.; C.A.R.)  
X-Linkage  
Mutazioni CaSR  
Mutazioni gene AIRE  
Mutazioni gene GCMB  
Mutazioni DNA  
mitocondriale

## PSEUDOIPOPARIROIDISMO E PSEUDO PHP



Mutazioni gene GNAS1

# TEST INFUSIONE PTH

Paziente digiuno, supino e idratato (somministrare 250 ml di acqua/h dalle ore 6.00 alle ore 12.00)

Alle ore 9,00: prelevare due campioni di urine

**9,00-9,15:** infondere PTH per via e.v. (100 U di PTH (1-34) umano sintetico).

Raccolta Urine ai seguenti tempi:

**9,00- 9,30**

**9,30-10,00**

**10,00-11,00**

**11,00-12,00**

Nei campioni di urine saranno dosati: concentrazione di AMPc, Fosforo e Creatinina e i risultati saranno espressi in nanomoli di AMPc/100 ml di filtrazione glomerulare.

Ai tempi 9,00 e 11,00 sarà prelevato un campione di sangue per il dosaggio della creatinina serica e del fosforo serico.

# INTERPRETAZIONE TEST PTH

- ❖ **Ipoparatiroidismo:** aumento dei livelli di AMPc di 20-30 volte i valori basali e aumento dei livelli di fosfato (risposta uguale ai soggetti normali)
- ❖ **Pseudoipoparatiroidismo 1a, 1b e 1c:** lieve incremento dei livelli di AMPc e di fosforo (risposta fortemente ridotta)
- ❖ **Pseudo-pseudoipoparatiroidismo:** risposta normale
- ❖ **Pseudoipoparatiroidismo 2:** normale risposta di AMPc e scarsa risposta fosfato

**NOTA:** BAMBINI DI 2-3 MESI CON FENOTIPO TIPICO  
PHP1a CON RISPOSTA NORMALE: RIPETERE IL TEST  
A 6 MESI

# GENI COINVOLTI

Gene PTH

Gene PTH r

Gene CaSR

Gene AIRE

Gene Gcm-2

Gene GNAS1

# GENE DEL PTH

Gene localizzato nel cromosoma 11p15



## MARKER GENETICI

- ❖ 2 mutazioni punto polimorfiche: Mir 1 ( introne 1) e Mir 2 (esone 3) = alterata migrazione del gene preproPTH
- ❖ 2 RFLP mediante Taq I e Pst I
- ❖ Microsatelliti : altamente polimorfici (introne 1)

# IPOPARIATIROIDISMO

**C.A.D.:** mutazione dell' esone 2 del gene PTH caratterizzata da sostituzione di 1 base T- C (*arginina-cisteina*) a livello del "signal peptide" del PTH importante nel passaggio proteina attraverso il reticolo endoplasmico ruvido. Affinché ciò avvenga il signal peptide contiene prevalentemente aminoacidi idrofobici. La mutazione T-C cambia la carica impedendo la traslocazione del preproPTH

DNA → RNA → preproPTH ~~→~~ proPTH

Gravità del quadro diminuisce con età per un effetto età dipendente sulla espressione di tale difetto

# IPOPARIROIIDISMO

**C.A.R.:** matrimoni fra consanguinei. Mutazione caratterizzata da *sostituzione di una base (G-C) a livello introne 2* con alterazione del “5’ donor splice site sequence” : creazione di sito di restrizione per l’enzima Dde I che permette la individuazione di tale mutazione nei familiari

- ❖ Le alterazioni “5’ donor splice site sequence” : RNAm che si accumula come precursore
- ❖ Possono essere responsabili di *Exon skipping*: nell’ Ipoparatiroidismo C.A.R. determina skipping dell’ esone 2 con conseguente alterazione del processo di trascrizione dell’ RNAm del PTH

## ***Sindrome Polighiandolare di Tipo I***

- ❖ Diagnosi effettuata verso gli 8 anni. In alcuni casi la diagnosi viene effettuata dopo i 10 anni di età
- ❖ Uguale incidenza fra maschio e femmina
- ❖ Nell'ambito di una famiglia vi possono essere membri con le tre manifestazioni ed altri con una sola manifestazione
- ❖ Presenza in circolo di autoanticorpi anti paratiroide
- ❖ ***IPOPARIROIIDISMO (nel 75-90% casi)***
  - ❖ In genere diagnosticato verso i fra i 6 e gli 8 anni di età per lo più dopo manifestazioni cutanee (candidiasi)
  - ❖ Quadro clinico sovrapponibile ad ipoparatiroidismo isolato
  - ❖ Ipoparatiroidismo in genere precede la M.di Addison
  - ❖ Anticorpi anti paratiroide nel 13% casi

# ***Sindrome Polighiandolare di Tipo I***

Malattia che si manifesta in età infantile trasmessa  
con carattere autosomico recessivo

**IOPARATIROIDISMO  
INSUFFICIENZA SURRENALICA  
CANDIDIASI MUCOCUTANEA**

**+**

**DUE O TRE DELLE SEGUENTI MANIFESTAZIONI**

- ✓ Diabete insulino dipendente
- ✓ Ipogonadismo Ipergonadotropo (solo in donne; ipoplasia e infiltrazione linfocitica ovaio)
- ✓ Malattie tiroidee autoimmuni (tiroidite Hashimoto)
- ✓ Ipofisite llinfocitica
- ✓ Anemia perniziosa
- ✓ Epatite cronica attiva (10-20% casi), steatorrea (malassorbimento: morbo celiaco, insufficienza pancreatica, infezioni intestinali), Gastrite atrofica cronica
- ✓ Alopecia, Vitiligo, Distrofia Ectodermica (unghie e denti)

## ❖ **INSUFFICIENZA SURRENALICA (M. di ADDISON)**

- ❖ Raramente si manifesta prima dell'ipoparatiroidismo
- ❖ Non si manifesta **MAI** prima della candidiasi
- ❖ La diagnosi viene fatta verso i 14 anni di età
- ❖ E' causa di morte se non trattata tempestivamente perché: età del soggetto (più difficile da trattare) e altre patologie associate
- ❖ Se non diagnosticato può mascherare l' ipoparatiroidismo

## ❖ **CANDIDIASI CRONICA MUCOCUTANEA**

- ❖ Infezioni da Candida Albicans nel 14% dei casi di pazienti con ipoparatiroidismo
- ❖ Manifestazione iniziale della S.PGA I e compare verso 1-4 anni di età
- ❖ Distribuzione limitata nell'organismo (per lo più bocca, dita e unghie mano che diventano friabili) o interessamento di tutto il corpo (più raro ed in genere associato a malattie con alterazione del sistema immunitario come il diabete insulino dipendente).

# GENE AIRE

## Autoimmune Regulator



- ❖ Descritte mutazioni nel gene codificante regione AIRE  
***AutoImmune REgulator: fattore di trascrizione nucleare***
- ❖ La più frequente *C-T in esone 6* (Arg-Stop codon)
- ❖ Altre mutazioni : esone 8 (pazienti italiani) ed esone 10

# PROTEINA AIRE

- Proteina di 545 aa. espressa in
  - × Timo
  - × Linfonodi
  - × Monociti CD-14
- E' espressa anche in *condrociti* (displasia metafisaria).
- E' importante nel mantenimento della tolleranza immunitaria.
- Formata da multipli domains con struttura comune ad altri fattori di trascrizione.

# GENE CaSR

**Gene localizzato nel cromosoma 3q21-q24**

- ❖ Codifica per proteina espressa sulle cellule paratiroidee e sul rene che agisce come recettore legato alle proteine G
- ❖ Regola la secrezione di PTH ed il riassorbimento di calcio a livello dei tubuli renali in risposta alle modificazioni di calcio extracellulare

# IPOCALCEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE

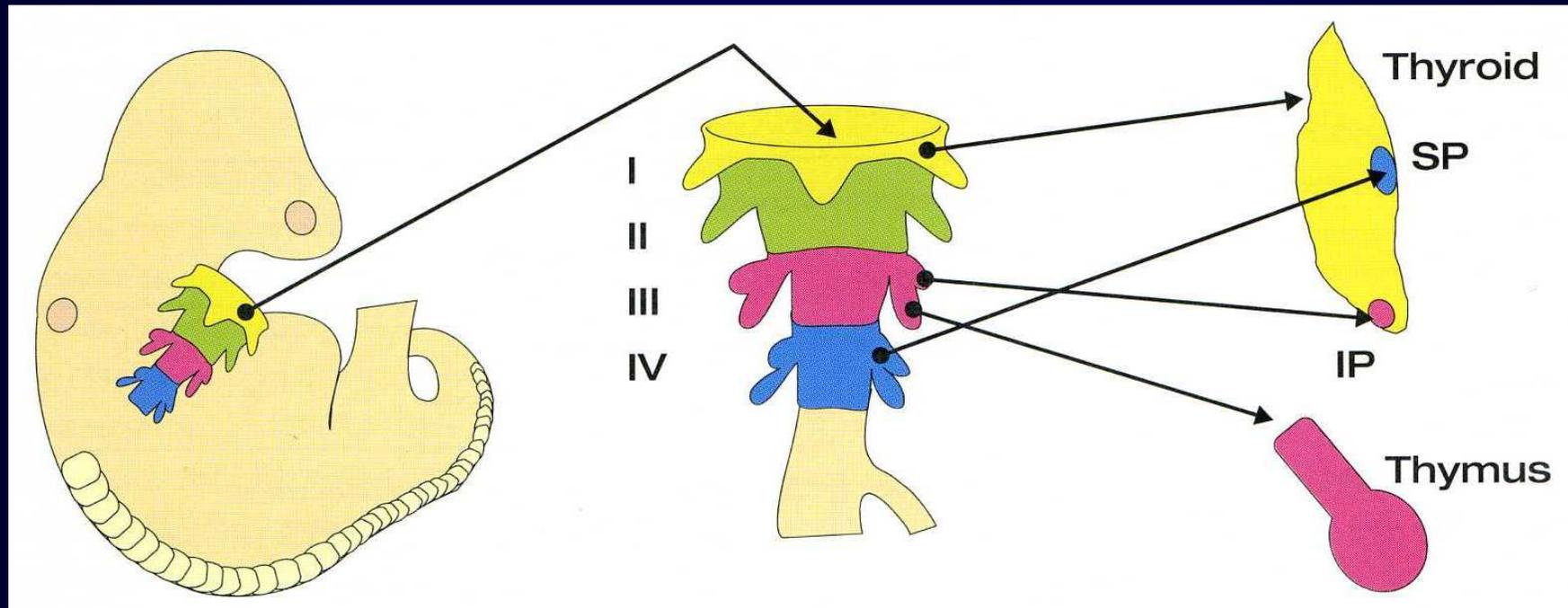
- ❖ Ipocalcemia modesta non accompagnata da segni clinici
- ❖ Livelli di PTH normali ma sotto la metà dei valori di riferimento
- ❖ Ipercalciuria
- ❖ Alcune forme associate a ipomagnesemia
- ❖ Alterazione del CaR: mutazione attivante nella regione esone 3 e 2 del CaSR in paratiroide e rene

*Heath D, - New Engl J Med 1996*



TEE Center

# Embryological Development of the Parathyroid Glands: Molecular Insights from Hypoparathyroidism



The graphic shows the four endodermal pharyngeal pouches (I-IV) of a 10.5 day post-conception mouse embryo. Pharyngeal pouch III gives rise to the inferior parathyroid glands (IP) and the thymus. Pharyngeal pouch IV gives rise to the superior parathyroid glands (SP). The thyroid shown in lateral view to illustrate the ventral position of the superior parathyroid glands.



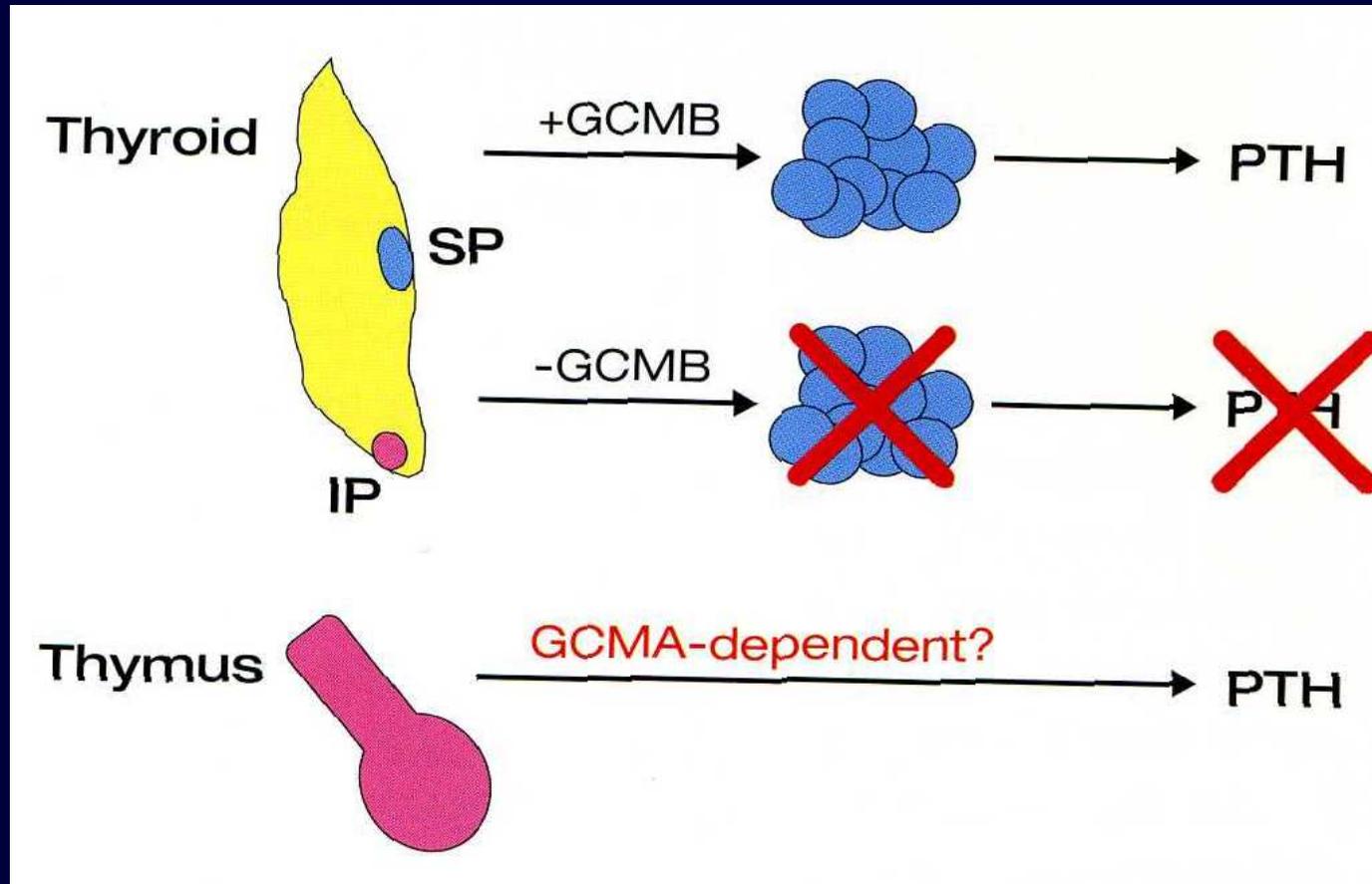
# ***gcm2*: A Serendipitous Gift from Evolution to Clinical Investigation**

## **THE MOUSE STORY**

- The vertebrate glial cells missing (*gcm*) transcription factors are orthologues of the *Drosophila gcm* gene
- Mice deficient in *gcm2* develop hypoparathyroidism “only”
- Levels of PTH in KO-*gcm2* mice is normal because of secretion by parathyroid cells in the thymus
- Thymic PTH-secreting cells express *gcm1* gene



# Possible Role for *gcm* Genes in the Embryological Development of the Parathyroid Glands and Synthesis of PTH



Normal development of the parathyroid glands and their synthesis of PTH appear to be dependent on the presence of an intact master control gene, glial cells missing 2 (*gcm2*). In contrast, synthesis of PTH by the thymus may be dependent on the presence of the homologous gene, glial cells missing 1 (*gcm1*), and can occur in the presence or absence of intact *gcm2*.



TEE Center

# ***gcm2*: A Serendipitous Gift from Evolution to Clinical Investigation**

## **THE HUMAN STORY**

- ***gcm2* gene is a cause of parathyroid aplasia in humans**
- **A mutation of *gcm2* in IH**
- **Haploinsufficiency of *gcm2* gene is not associated with a clinical phenotype**

From: J. Clin. Invest. 108:1215, 2001

# GENE GCMB

Gene localizzato nel cromosoma 6p23-24



- ❖ Codifica un fattore di trascrizione cruciale per un normale sviluppo paratiroideo.
- ❖ Espresso esclusivamente in cellule PTH secernenti
- ❖ Topo Knockout per Gcm-2
  - ✓ Agenesia delle paratiroidi
  - ✓ Quadro clinico di ipoparatiroidismo
  - ✓ Normali valori di PTH (produzione timica)

*(Balling R. - Nature Med 2000)*

# IPOPARIROIIDISMO AUTOSOMICO RECESSIVO ISOLATO

- ❖ Delezione (esone1-4) in omozigosi del gene GCMB è stata descritta in un soggetto di 9 anni con ipoparatiroidismo isolato
- ❖ Mutazione in eterozigosi asintomatica

*Ding C, - J Clin Invest 2001*

# DISGENESIA

## S. di DiGeorge

- Alterato sviluppo III e IV tasca branchiale (probabile insorgenza fra IV e VII settimana di gestazione) con assenza delle paratioridi e del timo
- **Tipica facies:** ipertelorismo, abbassamento della inserzione dell'orecchio, taglio degli occhi verso il basso, micrognatia
- Spesso associata ad malformazioni cardiache
- **CATCH22:** Cardiac defect, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, chromosome 22q11 deletions

❖ Nell'83% dei casi si manifesta nel periodo neonatale con problemi cardiaci e in 1/3 dei casi con convulsioni

In alcuni casi manifestazioni cliniche in età scolare

❖ Manifestazioni Endocrine :

- Ipoparatiroidismo latente
- Convulsione di natura ipocalcémica (61%)
- Ipotiroidismo

❖ Manifestazioni Cardiache

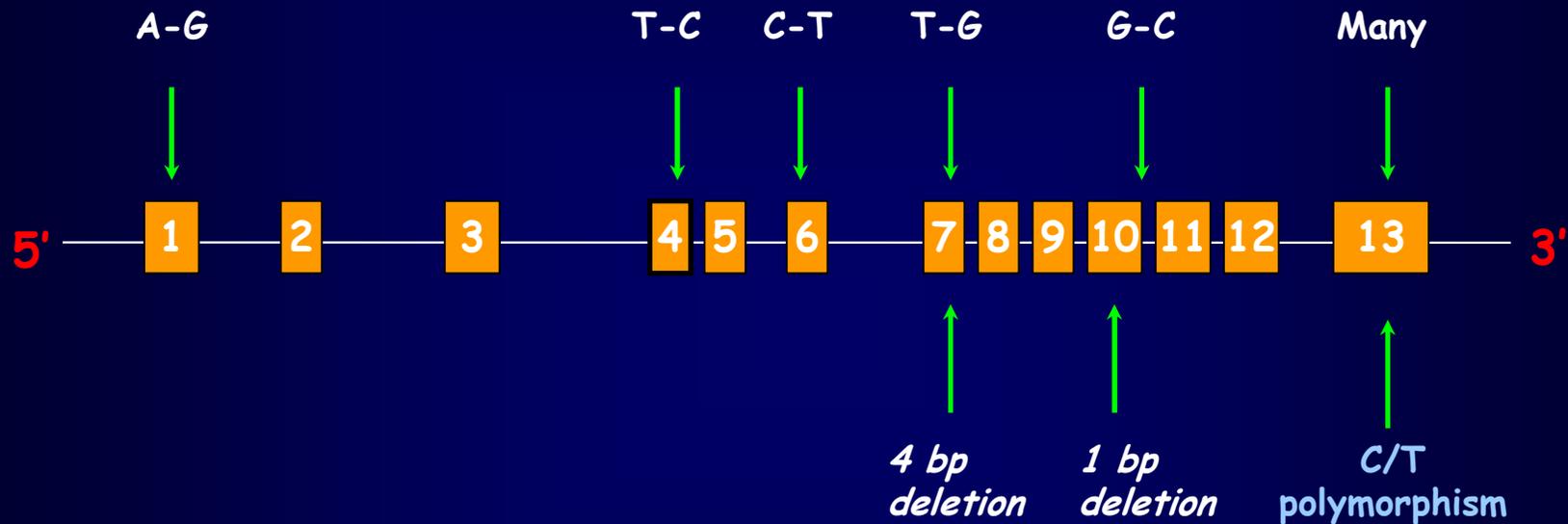
❖ Difetti immunitari con tendenza a infezioni che possono essere causa di morte entro 5-12 mesi:

- difetto cellule T nei 3/4 dei soggetti
- linfociti B in numero superiore alla norma nella metà dei casi
- ipergammaglobulinemia

# IPOPARIATIROIDISMO

- ❖ ***X-linked recessivo:*** solo i maschi sono affetti e presentano un quadro di epilessia e ipocalcemia in età infantile conseguente ad un difetto dello sviluppo delle ghiandole paratiroidi
- ❖ Analisi di linkage hanno localizzato il gene responsabile nel braccio lungo del cromosoma X : Xq26-Xq27 con linkage fra ipoparatiroidismo e ***RFLP con MspI*** identificato con sonda ***4D.8 nel locus DXS98***

# GENE GNAS 1 (Cromosoma 20q13.1-13.2)



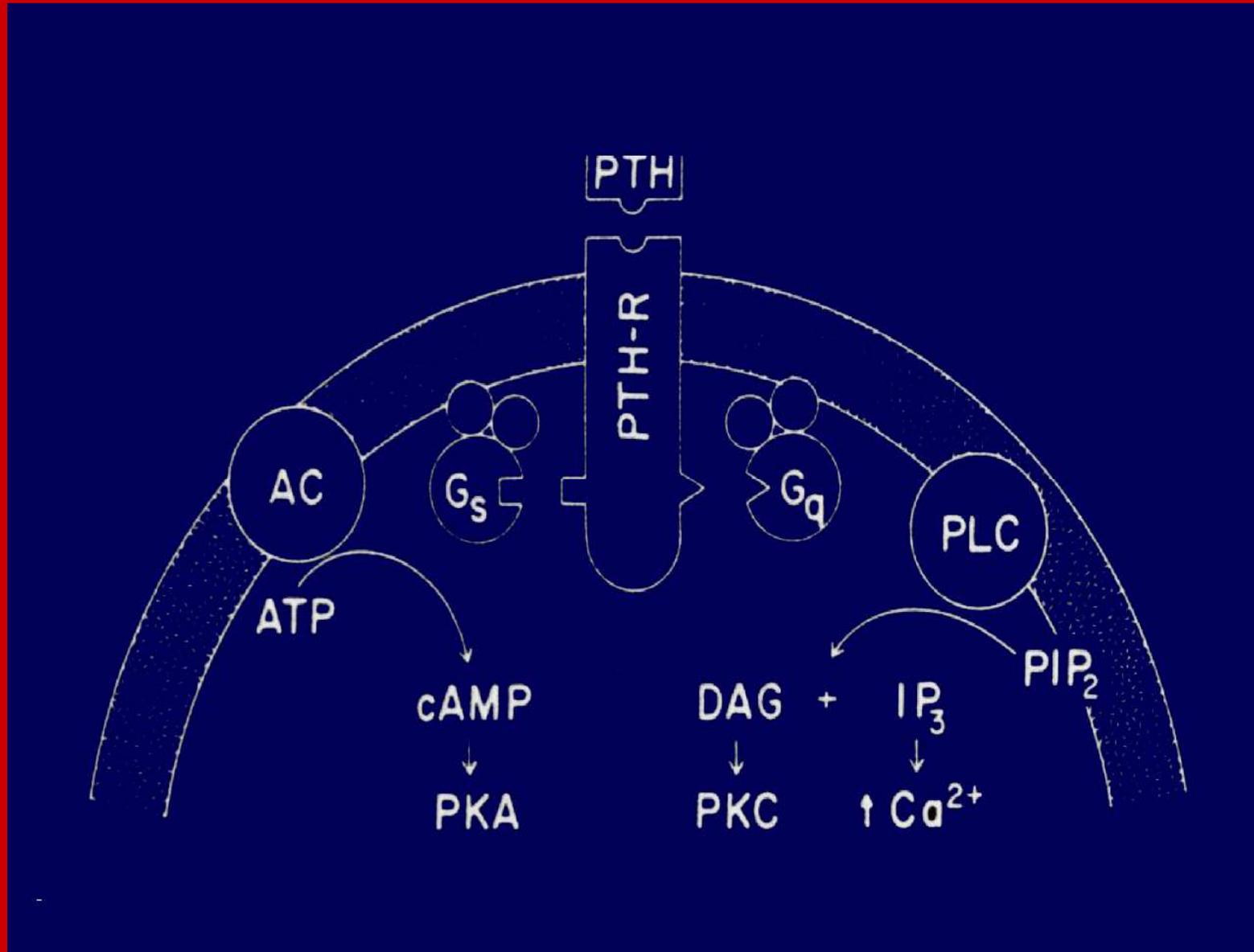
***Mutazioni attivanti: McCune Albright Syndrome***

***Mutazioni inattivanti: PHP e PPHP***

# Gs $\alpha$

- ❖ Le proteine Gs sono formate da tre subunità:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$
- ❖ Legame ormone recettore determina distacco della subunità  $\alpha$  da  $\beta$  e  $\gamma$
- ❖ Attivazione adenilciclastasi con formazione di AMPc e attivazione di protein-kinasi A

# MECCANISMO DI AZIONE DEL PTH



# RESISTENZA AL PTH

## PSEUDOIPOPARIETORISMO

- ❖ Disordine endocrino caratterizzato da ipocalcemia e iperfosfemia, analogamente all'ipoparatiroidismo, ma con elevati livelli di PTH per resistenza degli organi bersaglio all'ormone
- ❖ Per la prima volta descritto da Albright che identificò un quadro caratterizzato da mancata risposta al PTH dopo somministrazione e.v. dell'ormone: AHO (Albright Hereditary Osteodystrophy) o Pseudoipoparatiroidismo (PHP) di tipo 1a

# PHP 1a

- ❖ Soggetti con resistenza ormonale multipla (PTH, TSH, Gonadotropine, Glucagone)
- ❖ Fenotipo:
  - ❖ Bassa statura
  - ❖ Brachimetacarpia: in ordine decrescente il IV, V, I, III e raramente e mai isolato il II)
  - ❖ Brachimetatarsia: in ordine decrescente il IV, V, III e I
  - ❖ Brachifalanga
  - ❖ Obesità
  - ❖ Facies tonda
- ❖ Le alterazioni delle mani e dei piedi non compaiono prima dei 4 anni di età e l'habitus completo in età scolare

# PHP 1a (II)

- ❖ **Noduli di ossificazione** (osteomi) in sede sottocutanea, SNC, e cuore e possono essere presenti alla nascita e anni prima delle manifestazioni ipocalcemiche
- ❖ **Calcificazioni nuclei della base** (nel 100% soggetti adulti)
- ❖ **Alterazioni dentali**
- ❖ **Ritardo mentale** lieve / moderato nel 50-75% casi
- ❖ **Alterazione del gusto e dell'olfatto** (ipersensibilità)
- ❖ **Alterazioni dell'anca** (necrosi testa del femore) e della **colonna** (fusione vertebre)
- ❖ **Ipertensione** (più frequente in età adulta)

# PHP 1a (III)

❖ Difetto della  $Gs\alpha$ : mancata risposta in termini di AMPc

❖ **RENE :**

➤ A livello dei tubuli prossimali si assiste a mancata risposta al PTH per cui:

IPERFOSFATEMIA



**INIBIZIONE SINTESI VIT.D**

IPOFOSFATURIA

DEFICIT DI  $1\alpha$  IDROSSILASI



➤ A livello dei tubuli distali

MANCATO RIASSORBIMENTO DI Ca

❖ **SCHELETRO :**

➤ Aumentato turnover osseo con quadro simile all'iperparatiroidismo: aumento di idrossiprolina urinaria con normali livelli di fosfatasi alcalina e osteocalcina **Causa:** probabile attivazione della cascata IP a livello osseo

# PHP 1a (IV)

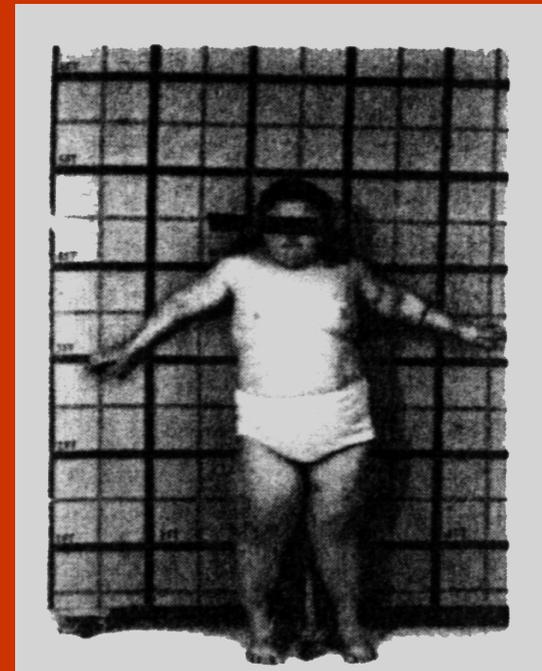
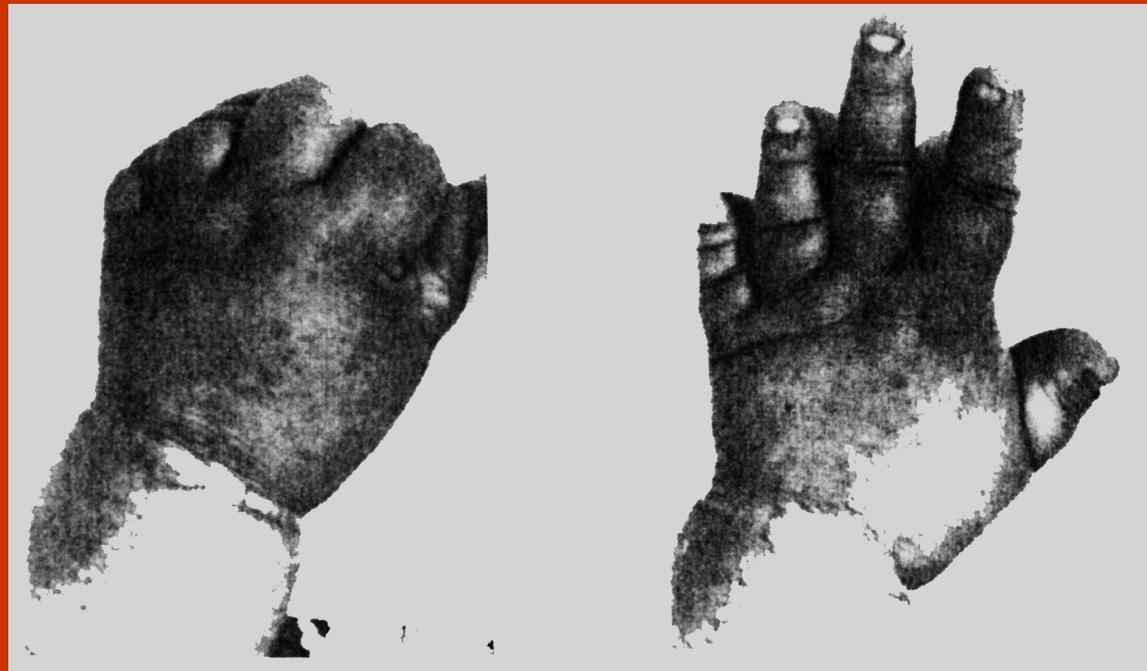
## ❖ ALTRE ALTERAZIONI ENDOCRINE:

- **Ipotiroidismo**: resistenza al TSH con esagerata risposta al TRH. Può essere la prima manifestazione clinica
- **Ipogonadismo**: (frequente nelle femmine) con resistenza ovarica alle gonadotropine: notevole variabilità: amenorrea-ciclo mestruale normale
- **Resistenza al Glucagone**
- **Resistenza ad ADH e ACTH** (raro)

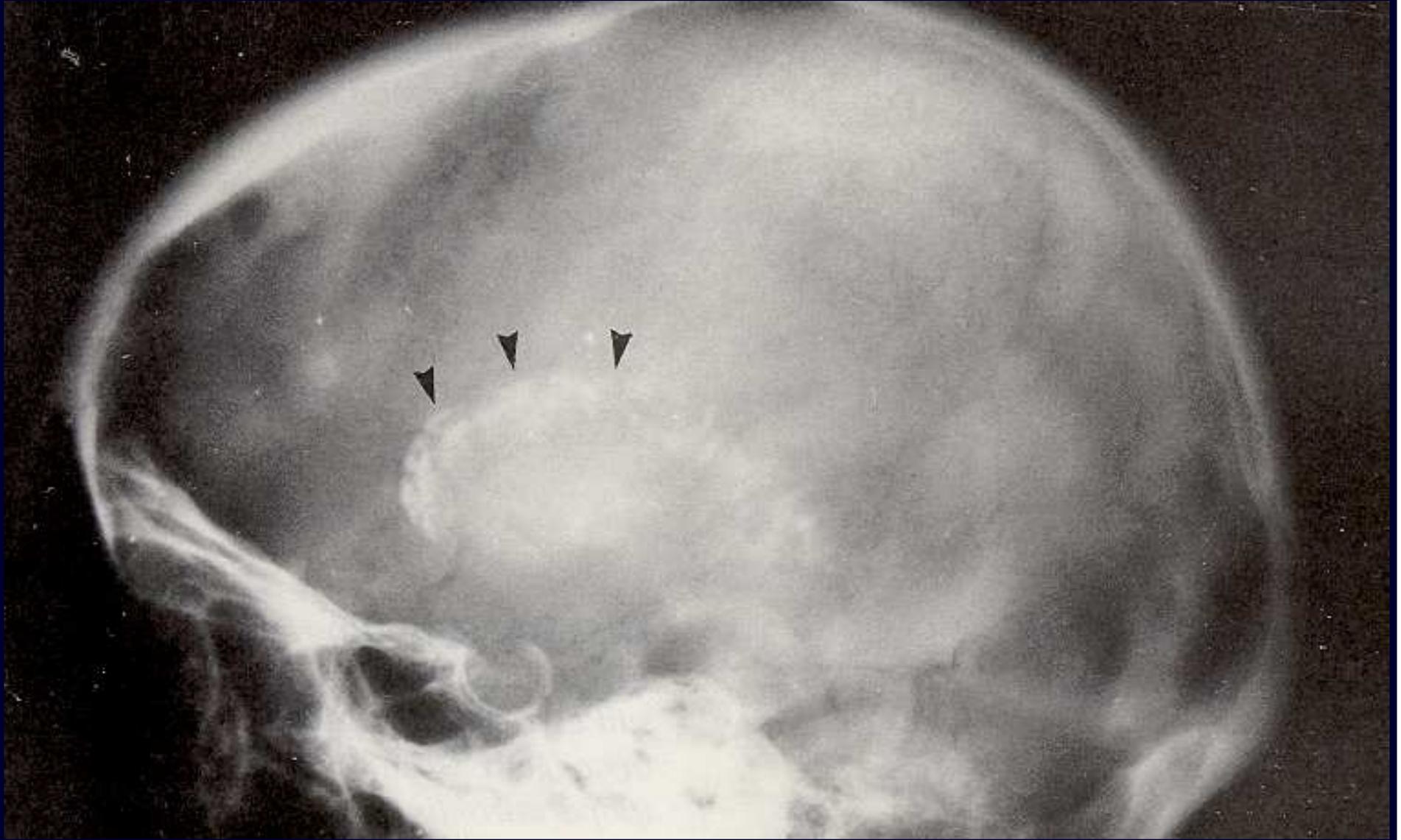
## PERCHE' QUESTA VARIABILITA'?

Una possibile spiegazione è che la quantità di AMPc richiesto per una completa risposta cellulare varia da tessuto a tessuto

# ALBRIGHT HEREDITARY OSTEODYSTROPHY







## **PSEUDO-PSEUDOIPOPARATIROIDISMO (PPHP)**

- ❖ Quadro clinico che si manifesta in ambito di famiglie con membri affetti da PHP 1a
- ❖ Fenotipo sovrapponibile allo PHP 1a
- ❖ Normale risposta al PTH
- ❖ Normocalcemia

## **PHP 1B**

- ❖ Resistenza isolata al PTH
- ❖ Manca il tipico fenotipo della forma 1a
- ❖ Normale intelligenza
- ❖ Bassa statura
- ❖ Associazione con iperprolattinemia
- ❖ Ipertensione

## PHP 1C

- ❖ Fenotipi sovrapponibile a PHP1a
- ❖ Resistenza ormonale multipla
- ❖ Normale attività della proteina  $Gs\alpha$

## PHP 2

- ❖ Quadro eterogeneo di non sicura origine genetica o familiare
- ❖ Resistenza renale al PTH: ridotta risposta fosfaturica dopo somministrazione di PTH e.v. e normale aumento di AMPc urinario
- ❖ Somministrazione Ca e.v.: normalizzazione risposta fosfaturica per cui: possibile difetto post-recettoriale mancata risposta al PTH con alterazione Ca intracellulare
- ❖ Può essere associato a deficit di Vitamina D
- ❖ S. Sjogren frequente
- ❖ Manifestazioni ossee simili ad iperparatiroidismo

# TERAPIA IPOCALCEMIE

La decisione di trattare un paziente con ipocalcemia dipende

- ❖ dal grado di ipocalcemia
- ❖ dalla rapidità di insorgenza
- ❖ dalla presenza di sintomi

Calcio plasmatico fra **7,5-8,5 mg/dl senza sintomatologia**: controllo della calcemia e trattamento con supplemento orale di calcio (500 mg/die di calcio)

Calcio plasmatico **< 7,5 o pazienti con ipocalcemia sintomatica**: trattamento con calcio per via e.v.

# CRISI IPOCALCEMICHE

## PAZIENTI ADULTI

- **Soluzione di Calcio Gluconato al 10%** (93 mg di Ca elementare/10 ml = 4,65 mEq/10ml: *10-20 ml da infondere in un tempo di circa 10 minuti*)
- Se si rende necessario prolungare la terapia : somministrare *20 ml di Calcio Gluconato al 10% in 500 ml di soluzione fisiologica infusa alla velocità di 80 ml/ora ( considerare 15mg/ kg di Ca elementare infuso ogni 4-6 ore con un incremento della calcemia 2-3 mg/dl)*

### **CONTROLLARE CALCEMIA E MONITORARE ECG**

#### **ATTENZIONE:**

- ❖ CAUTELA NELL'INFONDERE CALCIO A PAZIENTI DIGITALIZZATI: RISCHIO DI ARITMIE VENTRICOLARI
- ❖ EVITARE SOMMINISTRAZIONE PREPARATI DI Ca e BICARBONATI NELLA STESSA SOLUZIONE :  
Bicarbonato di Ca insolubile

# CRISI IPOCALCEMICHE

- Nei pazienti in cui c'è sospetto di una ipocalcemia associata a **IPOMAGNESEMIA** (alcolismo, diarrea o vomito, diuretici, cisplatino, anfotericina, ciclosporine) aggiungere magnesio alla terapia in attesa di conferma dal laboratorio

Somministrare 1-2 fiale di Mg e.v. ( 8-16 mEq di Mg elementare) in 15 minuti. (Dose giornaliera: 40 mEq/die).

- In caso di crisi tetaniche da **iperventilazione normocalcémica**: respirare lentamente in un sacchetto di plastica (aumento di  $pCO_2$ ) e trattare con benzodiazepine (non somministrare per via parenterale per una inibizione dei centri del respiro e peggioramento del quadro clinico)

# CRISI IPOCALCEMICHE

Trattamento se livelli di Ca plasmatico  $<5-6$  mg/dl (o Ca ione  $<2,5-3$  mg/dl) nei neonati prematuri, oppure  $< 6-7$  mg/dl nei neonati a termine

- Trattamento con soluzine al 10% di Ca Gluconato a dosi di *0,2 ml/Kg in 2 minuti*
- Se la sintomatologia non scompare si può ripetere il trattamento con infusione di Ca Gluconato in soluzione al 10% corrispondenti a 1,7 ml/Kg (2 mg Ca per Kg) per 6-12 ore

**ATTENZIONE A STRAVASO PER POSSIBILE  
NECROSI TISSUTALE**

# IPOCALCEMIA CRONICA

## IPOPARIETIROIDISMO

Mantenere Ca plasmatico fra 8 e 9 mg/dl

## SUPPLEMENTO DI CALCIO

- 1 gr/die di calcio elementare = 2,5 gr di calcio carbonato e 5 gr di calcio citrato

*Controllare i livelli di fosfato per evitare la precipitazione in tessuti molli di fosfato di calcio*

- In alcuni casi associazione con *Diuretici Tiazidici*

# IPOCALCEMIA CRONICA

## VITAMINA D

In Ipoparatiroidismo **supplemento di Calcio associato con Vitamina D :**

Normalizzazione della calcemia

Possibile ***iper calciuria*** per mancanza dell'effetto del PTH sul riassorbimento di Ca Renale



***Calcolosi e Nefrocalcinosi***

# IPOCALCEMIA CRONICA

## VITAMINA D

*Vitamina D<sub>3</sub> (Tridelta fiale da 100.000 IU) e  
D<sub>2</sub> (Ostelin 400.000 IU)*

- ❖ Azione lenta con ripristino della normocalcemia in 4-8 settimane
- ❖ Elevata tossicità: accumulo a livello del tessuto adiposo potendo determinare quadri di ipercalcemia anche dopo molto tempo dalla sospensione
- ❖ Persistenza in circolo dopo sospensione: 6-18 settimane
- ❖ Controllo frequente della calcemia e dei livelli di 25OH D<sub>3</sub>

NON INDICATA

# IPOCALCEMIA CRONICA

## VITAMINA D

*25 OH D<sub>3</sub> (Didrogyl: gtt 1,5%)*

*Necessita di idrossilazione renale in posizione 1*

- Ripristino della normocalcemia in 2-4 settimane.
- Persistenza in circolo dopo sospensione: 4-12 settimane.
- Non necessita di idrossilazione epatica; disponibile per la sintesi di 1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Ha azione metabolica anche nella forma 25 idrossilata.
- Dose giornaliera: 20-200 µg/die

# IPOCALCEMIA CRONICA

## VITAMINA D

*1 $\alpha$  OH D<sub>3</sub> (Diseon e Dediol: cp. da 0,25  $\mu$ g e 1  $\mu$ g)*

- Ripristino della normocalcemia in 1-2 settimane
- Persistenza in circolo dopo sospensione: 1-2 settimane
- Necessita di idrossilazione epatica
- Dose giornaliera: 0,5-6  $\mu$ g/die

*1-25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (Rocaltrol: cp. 0,25  $\mu$ g e 0,5  $\mu$ g )*

- ❖ E' la forma più potente particolarmente indicata in soggetti affetti da ipoparatiroidismo dove si ha una ridotta sintesi di questa vitamina
- ❖ Ripristino della normocalcemia in 3 gg.-1 settimana
- ❖ Persistenza in circolo dopo sospensione: 3gg.-1 settimana
- ❖ Dose giornaliera: 0,25-2,25  $\mu$ g/die. *In ipoparatiroidismo* la dose media somministrata: 0,5-1,25  $\mu$ g/die in 2 o3 dosi/die

# IPOCALCEMIA CRONICA

## IN IPOCALCEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE

- ❖ Il trattamento con Calcio e Vitamina D può peggiorare il quadro clinico incrementando l'incidenza di nefrocalcinosi e calcolosi
- ❖ Monitoraggio della calcemia e calciuria

## IN IPOCALCEMIA CON IPERCALCIURIA DA INSUFFICIENZA PRIMITIVA RENALE

- ❖ Diuretici Tiazidici
- ❖ *In situazione di ipocalcemia ipercalciurica legata ad insufficienza primitiva renale sono efficaci*
- ❖ *Nell'ipercalciuria per mutazione CaSR: nessun effetto*

**IMPORTANTE DIAGNOSI GENETICA**

# IPOCALCEMIA CRONICA

## FARMACI IN FASE SPERIMENTALE

### *1-34 hPTH sintetico:*

- ❖ Protocolli clinici per la valutazione dell'effetto dell'1-34 hPTH sintetico vs. Ca e vitamina D in pazienti affetti da varie forme di ipoparatiroidismo
- ❖ Trattamento **ben tollerato**
- ❖ **Mancanza di ipercalciuria** con riduzione delle complicanze renali
  - ❖ In pazienti con normale funzionalità renale e surrenalica: trattamento con Ca + Vitamina D +Diuretici Tiazidici può essere sufficiente e meno costoso
  - ❖ In pazienti con problemi renali: 1-34 hPTH sintetico potrebbe essere il farmaco di elezione