

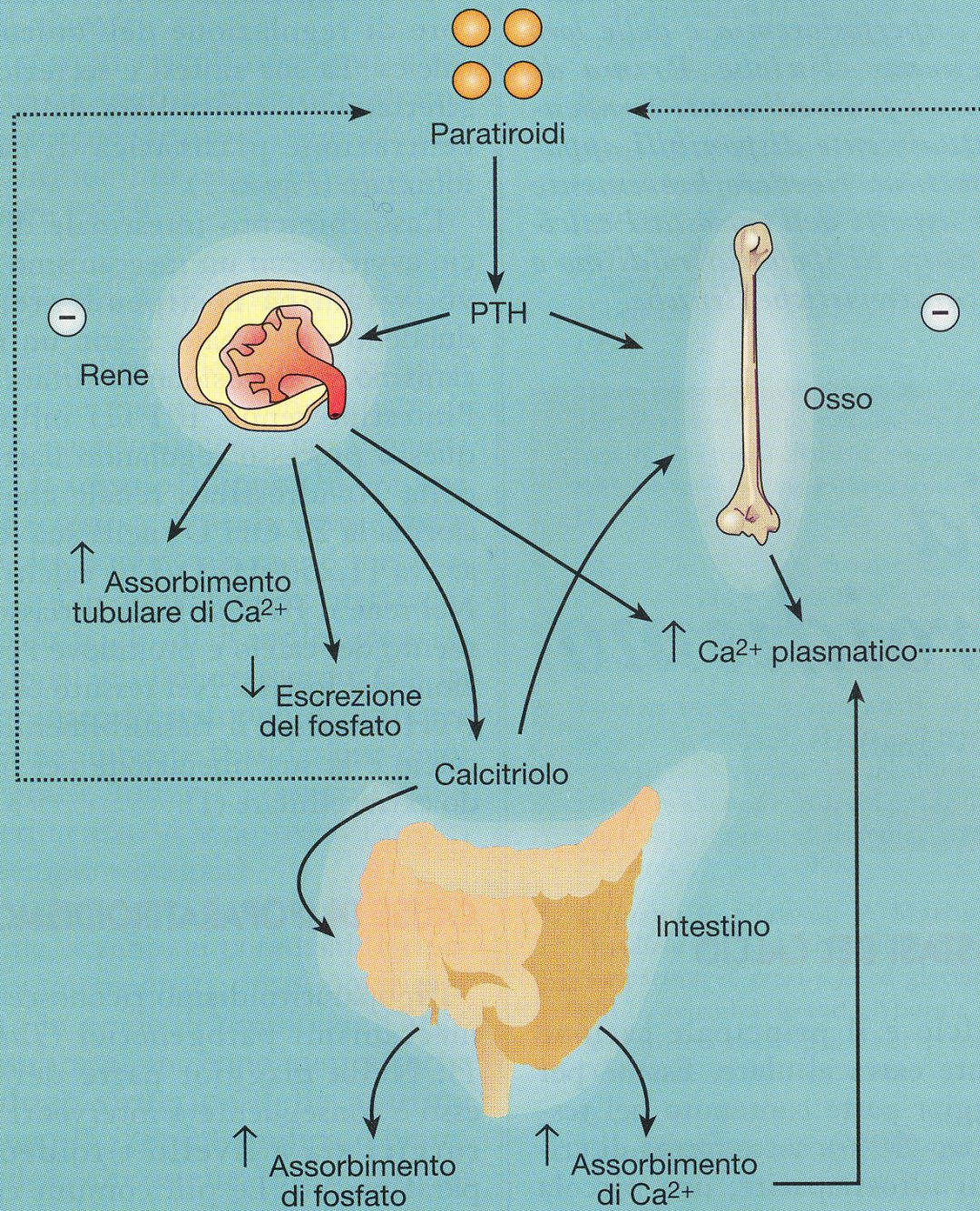
# **METABOLISMO CALCIO-FOSFORO**

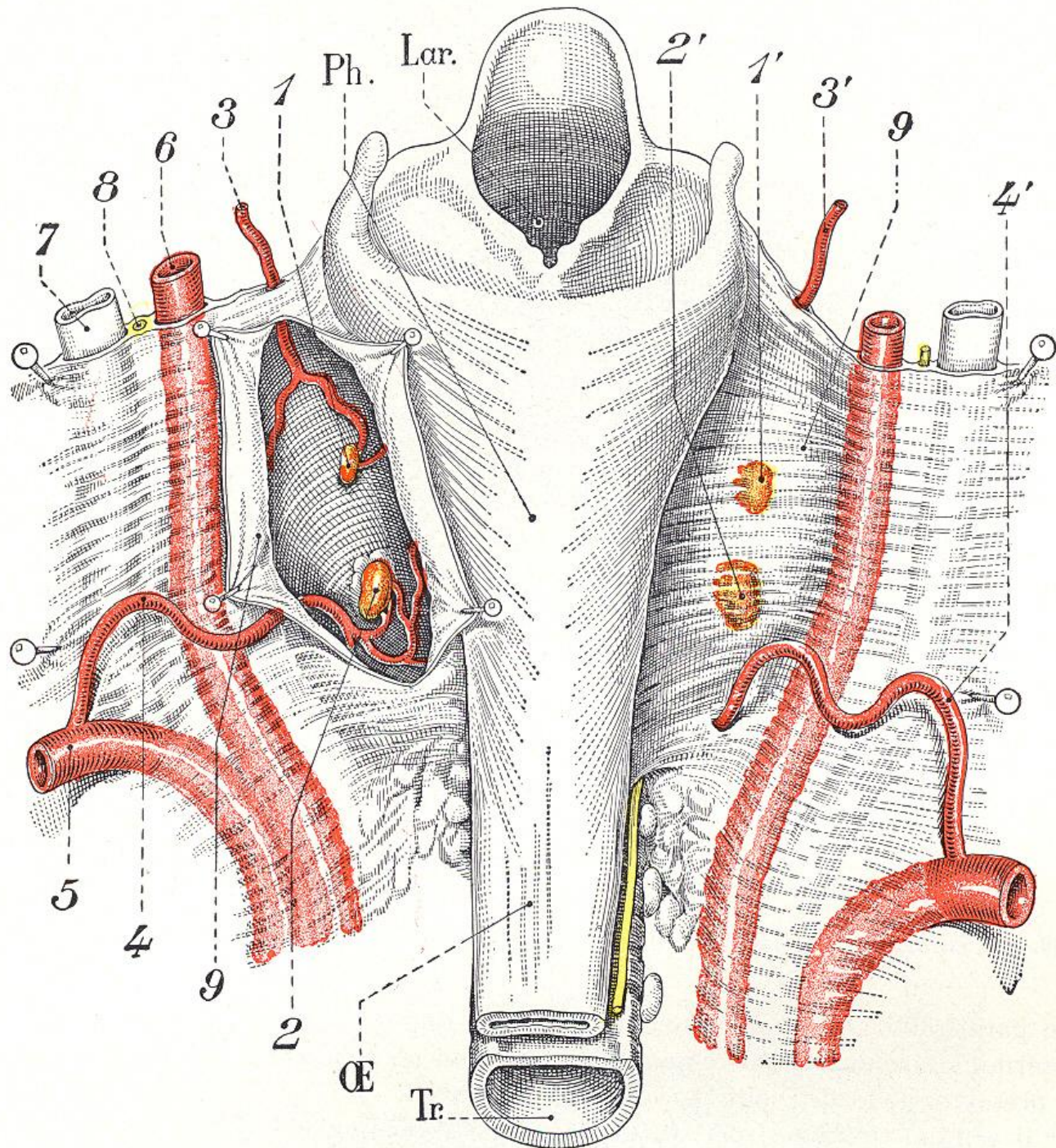
# CALCIO

- 1. Calcio e fosforo rappresentano il 65% del peso dell'osso**
- 2. Il 99% del calcio è localizzato a livello osseo**
- 3. Circa l'1% del calcio è rapidamente scambiabile con il calcio extracellulare**
- 4. Circa il 50% del calcio plasmatico è legato a proteine, soprattutto albumina e globuline**
- 5. La concentrazione plasmatica del calcio è ca 8-10 mg/dl**
- 6. Oltre il 99% del calcio intracellulare è sotto forma di complessi nei mitocondri (membrana interna) o nel reticolo endoplasmatico**
- 7. Il rilascio dalle membrane induce segnali intracellulari**
- 8. L'inositolo trifosfato funge da recettore per questi segnali**

# FOSFORO

1. Calcio e fosforo rappresentano il 65% del peso dell'osso
2. L'85% del fosforo è localizzato a livello osseo
3. La concentrazione plasmatica del fosforo è ca 3-5 mg/dl, sottoforma ionizzata ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e  $\text{HPO}_4^{--}$ )
4. Circa il 12% dei fosfati circolanti è legato a proteine
5. Il fosforo è un costituente di acidi nucleici, fosfolipidi, carboidrati complessi, fosfoproteine, ADP/ATP, difosfoglicerolo, creatinfosfato

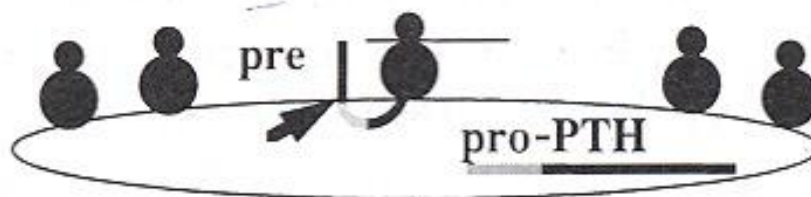




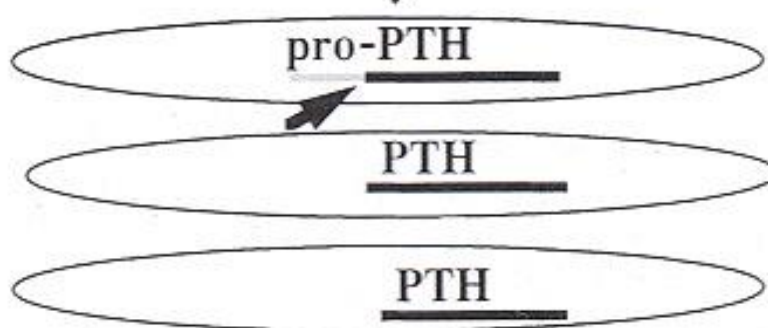
# SEQUENZA AMINOACIDICA DEL PTH

	PRE	↓ PRO ↓	PTH
	-31	-6	+1 +10
human	MIPAKDMAKVMIVMLAICFLTKSDG	KSVKKR	SVSEIQLMHN
bovine	MMSAKDMVKVMIVMLAICFLARSDG	KSVKKR	AVSEIQFMHN
porcine	MMSAKDTVKVMVVMLAICFLARSDG	KPIKKR	SVSEIQLMHN
rat	MMSASTMAKVMILMLAVCLLTQADG	KPVKKR	AVSEIQLMHN
canine	MMSAKDMVKVMIVMFAICFLAKSDG	KPVKKR	SVSEIQFMHN
chicken	MTSTKNLAKAIVILYAICFFTNSDG	RPMMKR	SVSEMQLMHN
	+20	+30	+40 +50
human	LGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK		
bovine	LGKHLSSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGASIAYRDGSSQRPRK		
porcine	LGKHLSSLERVEWLRKKLQDVHNFVALGASIVHRDGGSSQRPRK		
rat	LGKHLASVERMQWLRKKLQDVHNFVSLGVQMAAREGSYQRPTK		
canine	LGKHLSSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPIAHRDGGSSQRPLK		
chicken	LGEHRHTVERQDWLQMKLQDVH..SALE.....DARTQRPRN		
	+60	+70	+80
human	KEDNVLVE...SHEKSLGEA.....	DKADVNVLTAKAKSQ	
bovine	KEDNVLVE...SHQKSLGEA.....	DKADVVDVLIKAKPQ	
porcine	KEDNVLVE...SHQKSLGEA.....	DKAAVDVLIKAKPQ	
rat	KEENVLVD...GNSKSLGEG.....	DKADVVDLVKAKSQ	
canine	KEDNVLVE...SYQKSLGEA.....	DKADVVDVLTAKAKSQ	
chicken	KEDIVLGEIRNRRLPEHLRAAVQKKSIDL	DKAYMNVLFKTKP.	

rough ER



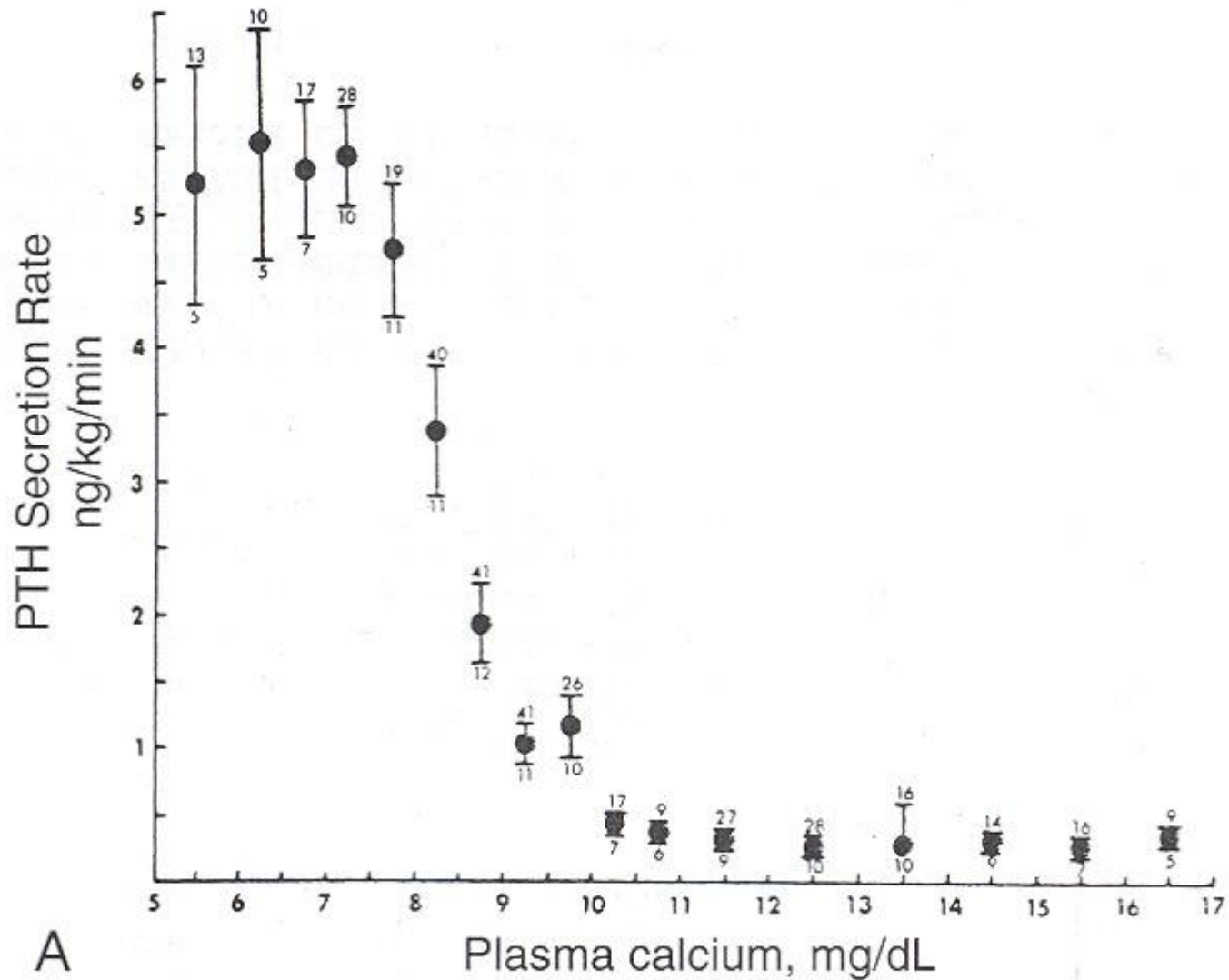
Golgi



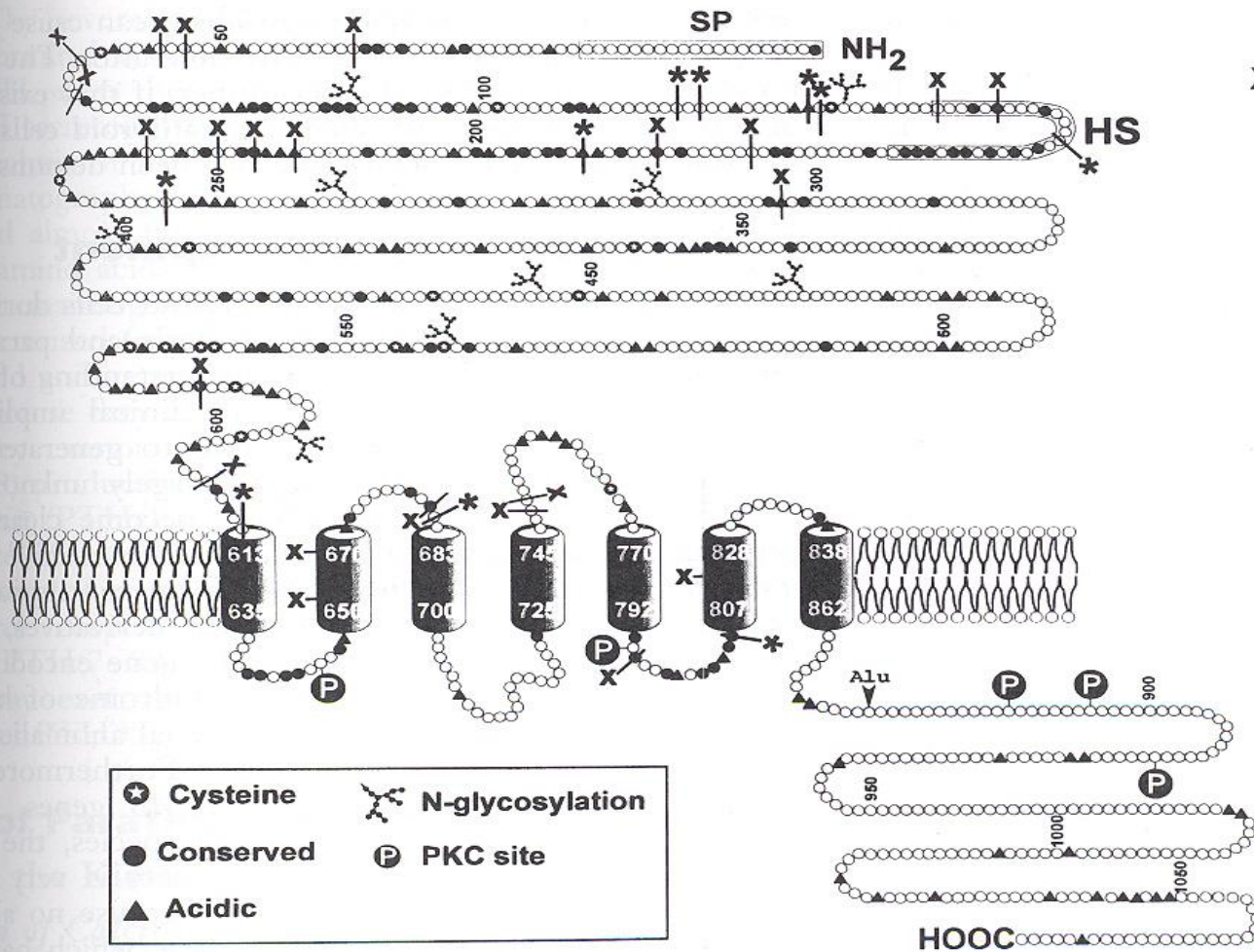
secretory granule



# SECREZIONE DI PTH IN RELAZIONE ALLA CALCEMIA







X - Inactivating	* - Activating
Pro39Ala	Ala116Thr
Ser53Pro	Asn118Lys
Pro55Leu	Glu127Ala
Arg62Met	Phe128Leu
Arg66Cys	Thr151Met
Thr138Met	Gln191Lys
Gly143Glu	Gln245Arg
Asn178Asp	Phe612Ser
Arg185Gln	Gln681His
Asp215Glu	Phe806Ser
Tyr218Ser	
Pro221Ser	
Arg227Leu (Gln)	
Glu297Lys	
Cys582Tyr	
Ser607Stop	
Ser657Tyr	
Gly670Arg	
Arg680Cys	
Pro747F-shift	
Pro748Arg	
Arg795Trp	
Val817Ile	
Thr876Alu	

Attivazione di fosfolipasi C

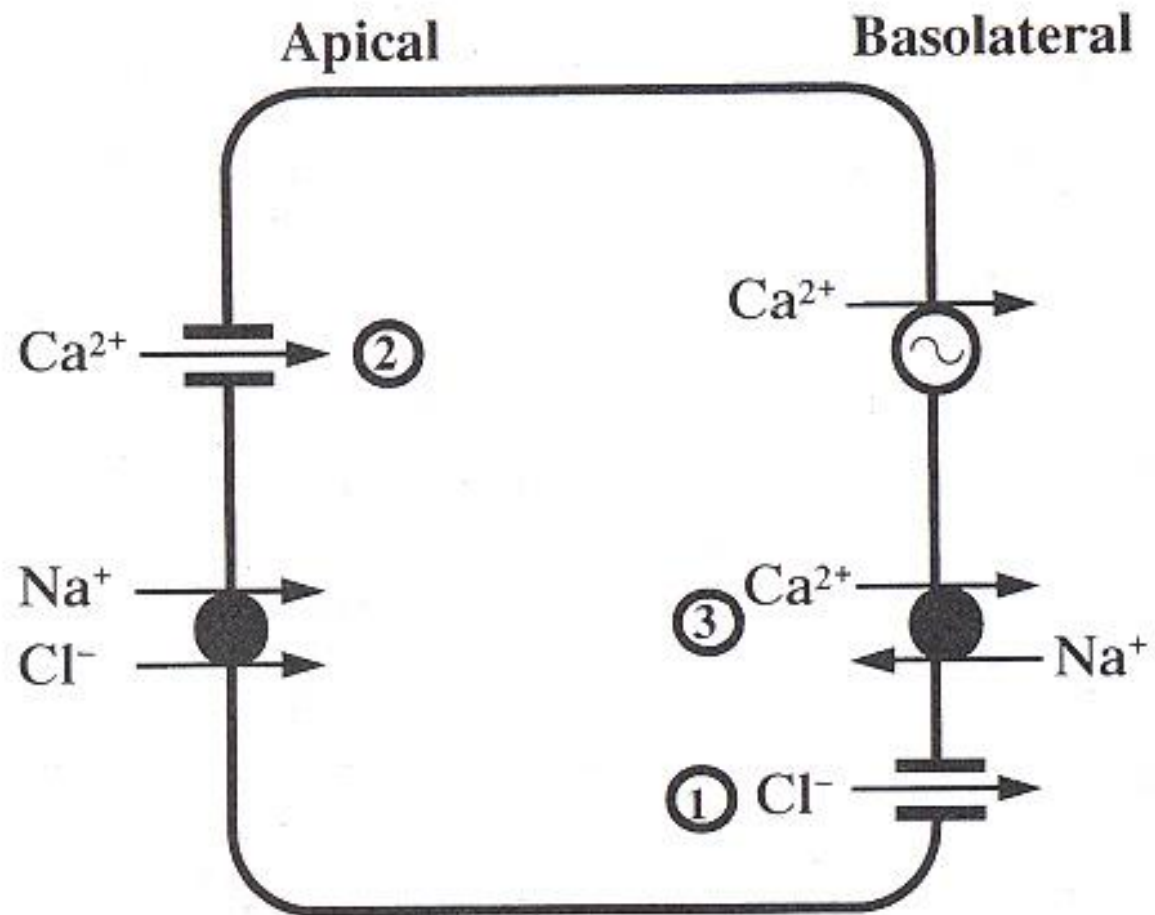
Blocco della stimolazione della produzione di cAMP

Rapido aumento del calcio intracellulare

Riduzione della secrezione di PTH

# ALTRI FATTORI NELLA REGOLAZIONE DELLA SINTESI E SECREZIONE DI PTH

- 1. Ipocalcemia aumenta la trascrizione di PTH mRNA**
- 2. Calcitriolo riduce la trascrizione di PTH mRNA**
- 3. Iperfosfatemia aumenta la secrezione di PTH tramite:**
  - Riduzione della calcemia**
  - Riduzione del calcitriolo**
  - Effetto diretto sulla paratiroide**

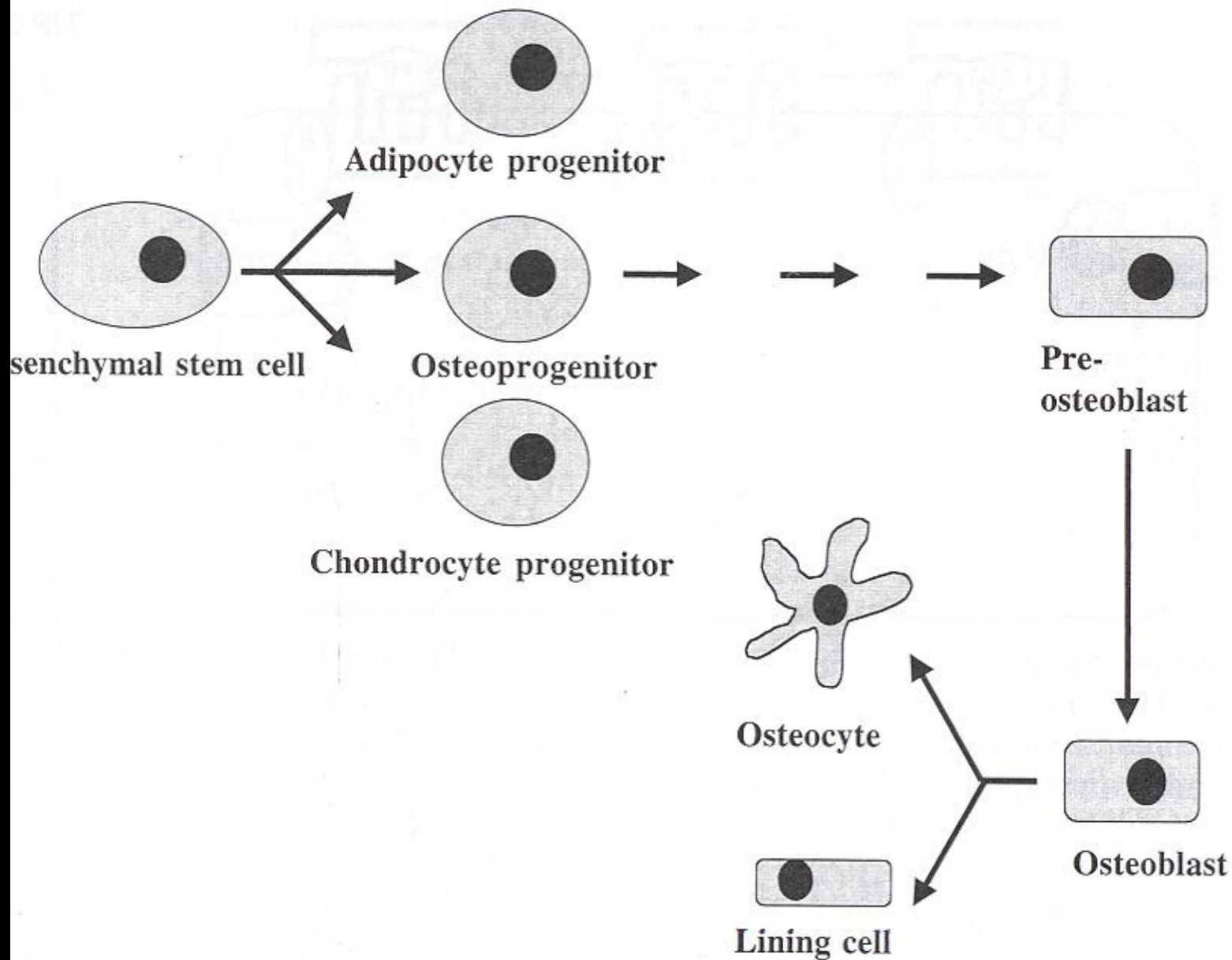


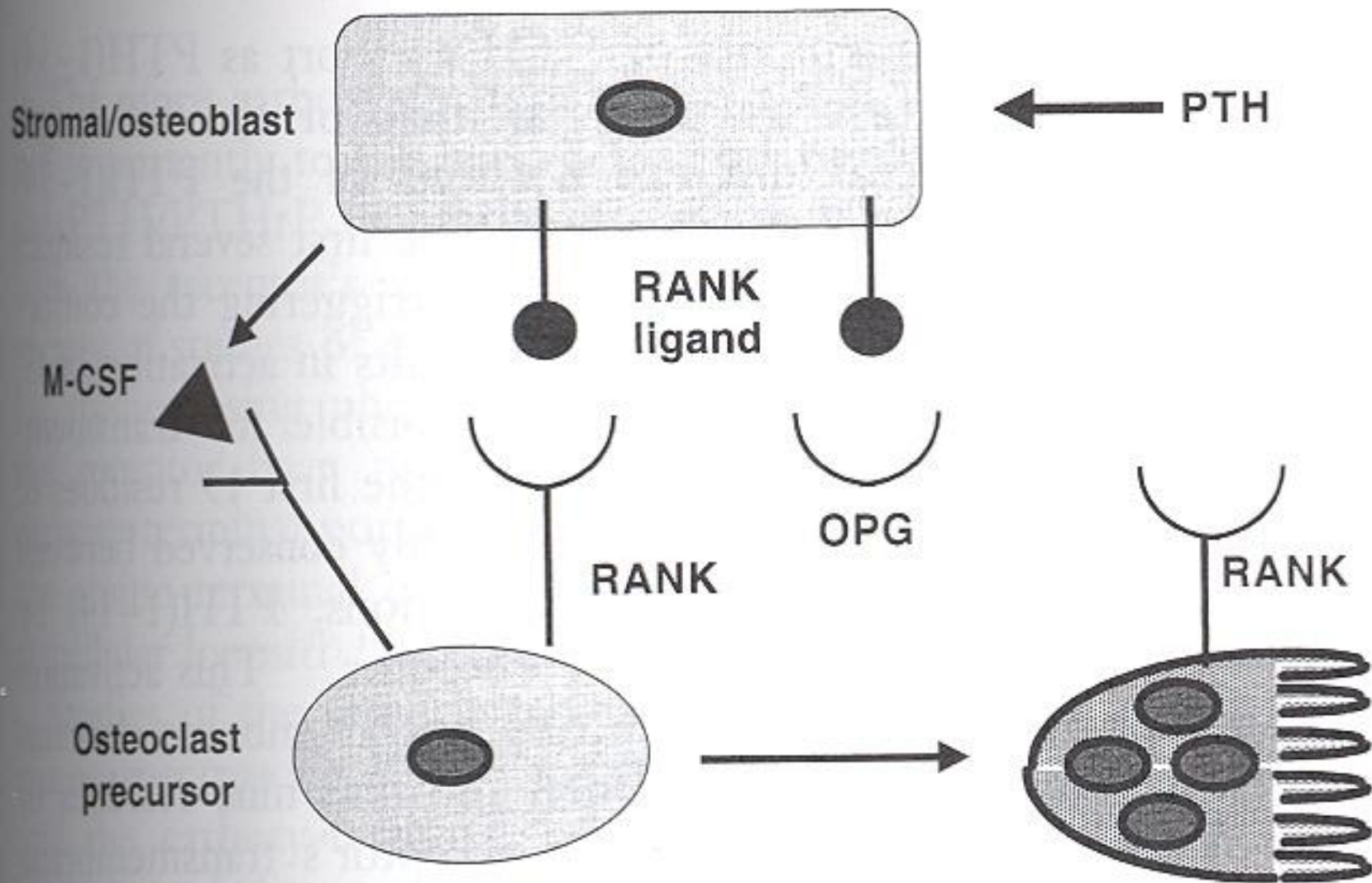
PTH actions

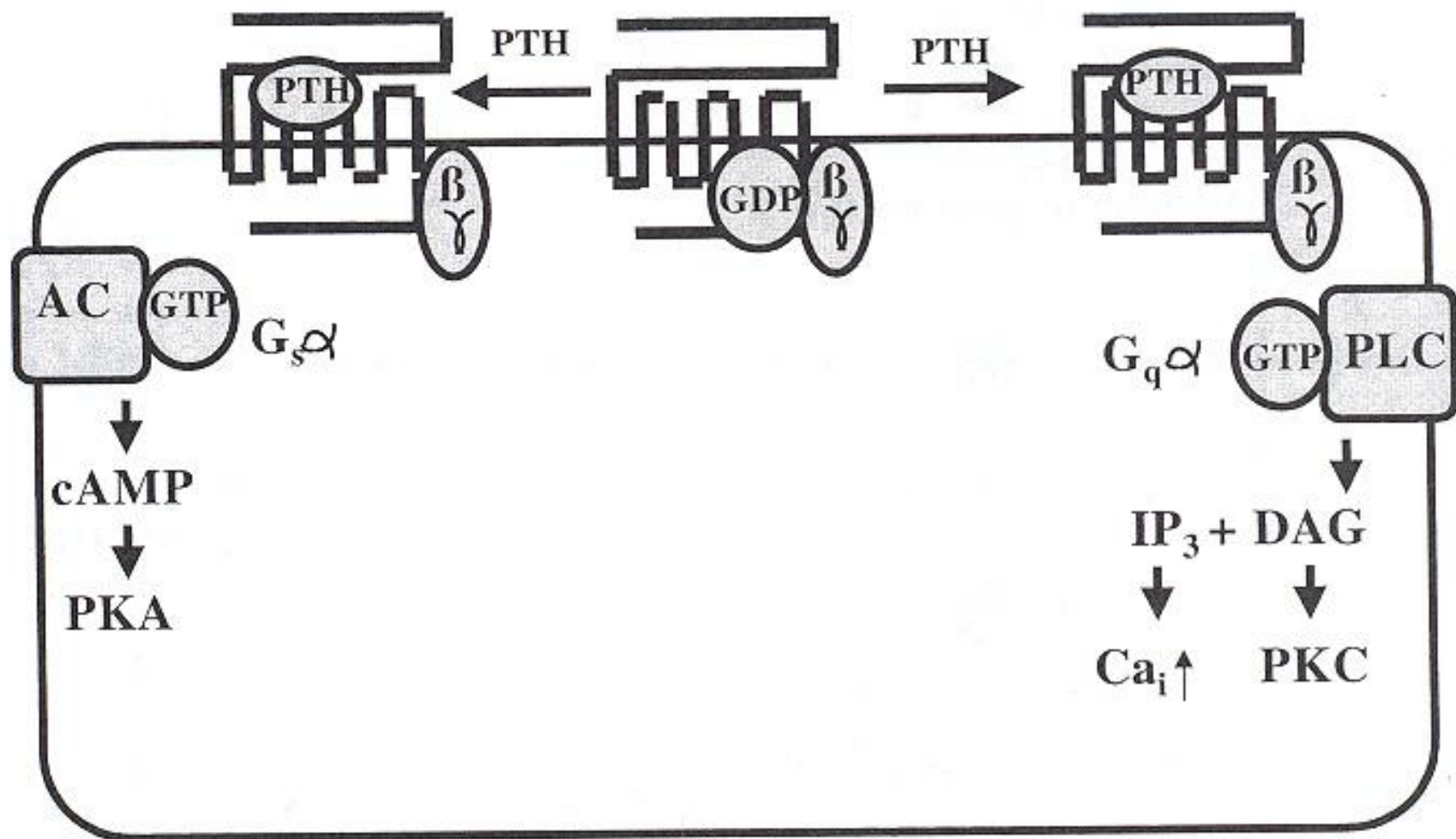
- ↑  $\text{Cl}^-$  efflux → ↓  $\text{Cl}^-_i$  concentration → ↑ voltage gradient →
- ↑  $\text{Ca}^{2+}$  influx
- ↑  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  exchange

# ALTRI EFFETTI RENALI DEL PARATORMONE

- 1. Induce trascrizione della 25OHD 1 $\alpha$ -hydroxylase con produzione di 1,25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub> (calcitriolo)**
- 2. Inibisce riassorbimento di bicarbonati, sodio e acqua**
- 3. Stimola gluconeogenesi tubulo prossimale renale**



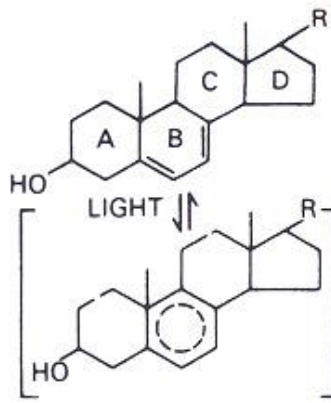




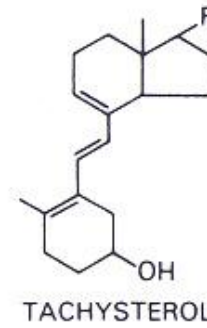
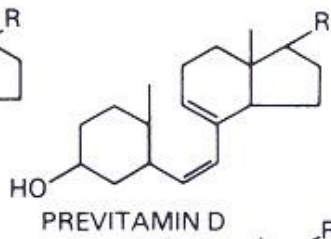




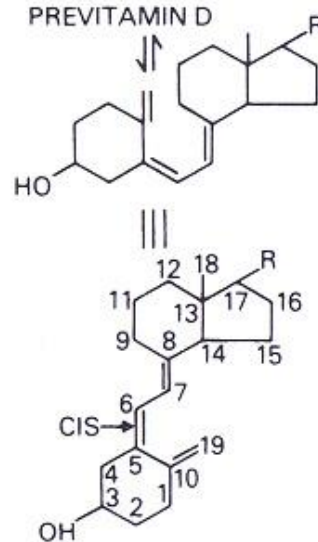
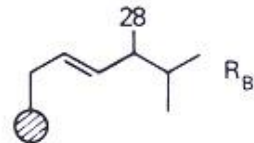
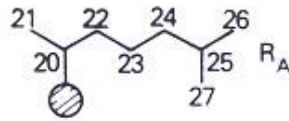
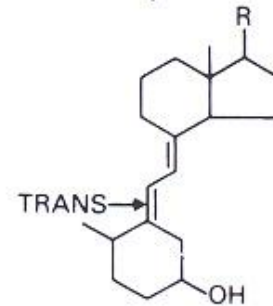
7-DEHYDRO CHOLESTEROL ( $R_A$ )  
OR  
ERGOSTEROL ( $R_B$ )



LIGHT

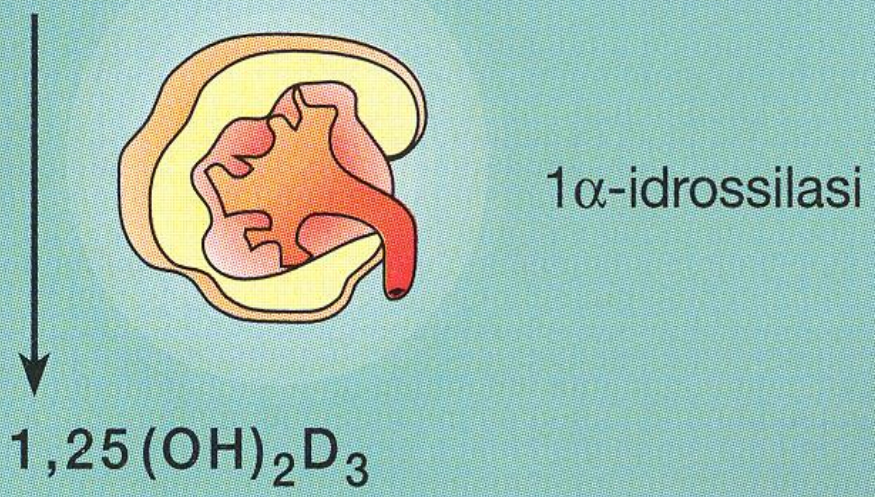
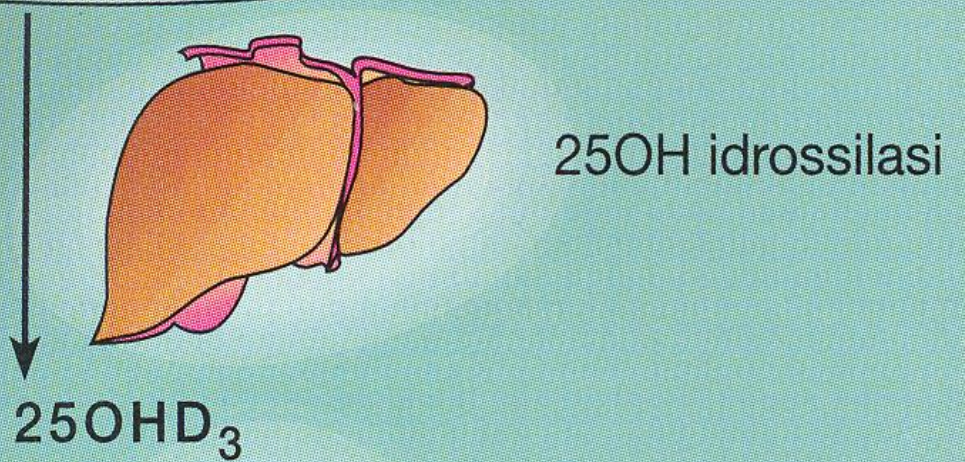
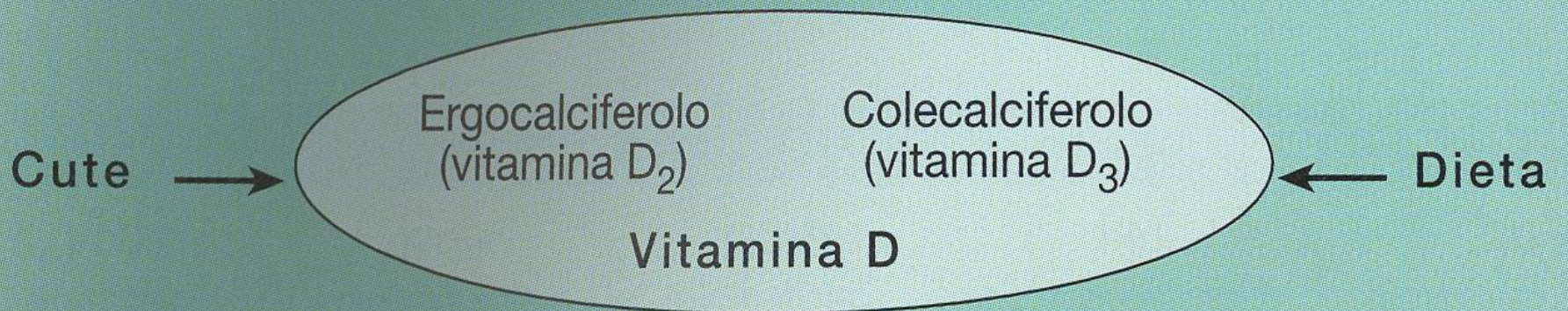


SYNTHETIC  
REDUCTION



VITAMIN  $D_3$  = CHOLECALCIFEROL ( $R_A$ )  
OR  
VITAMIN  $D_2$  = ERGOCALCIFEROL ( $R_B$ )

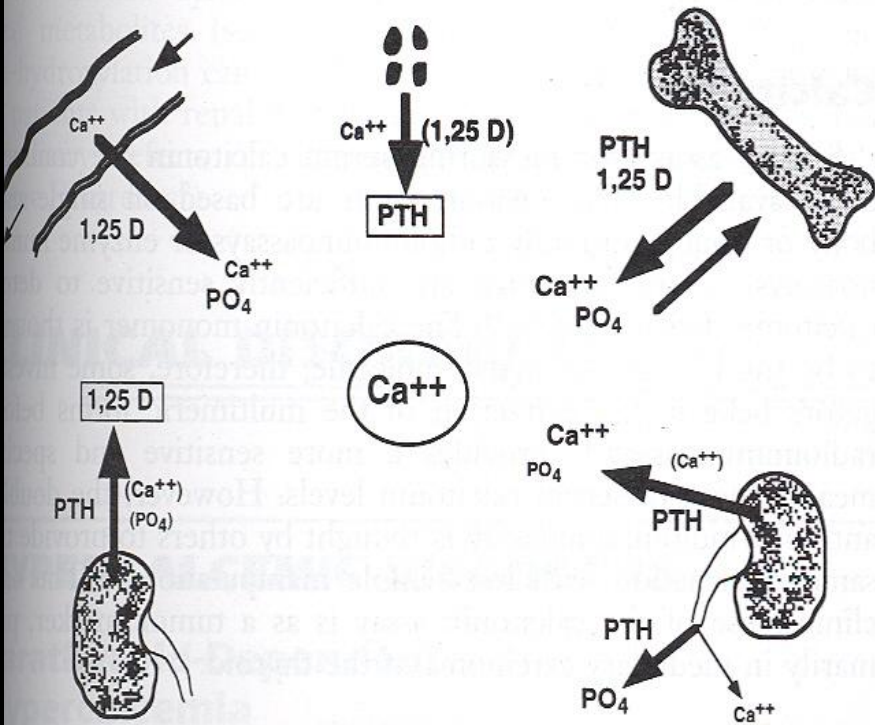
DIHYDROTACHYSTEROL



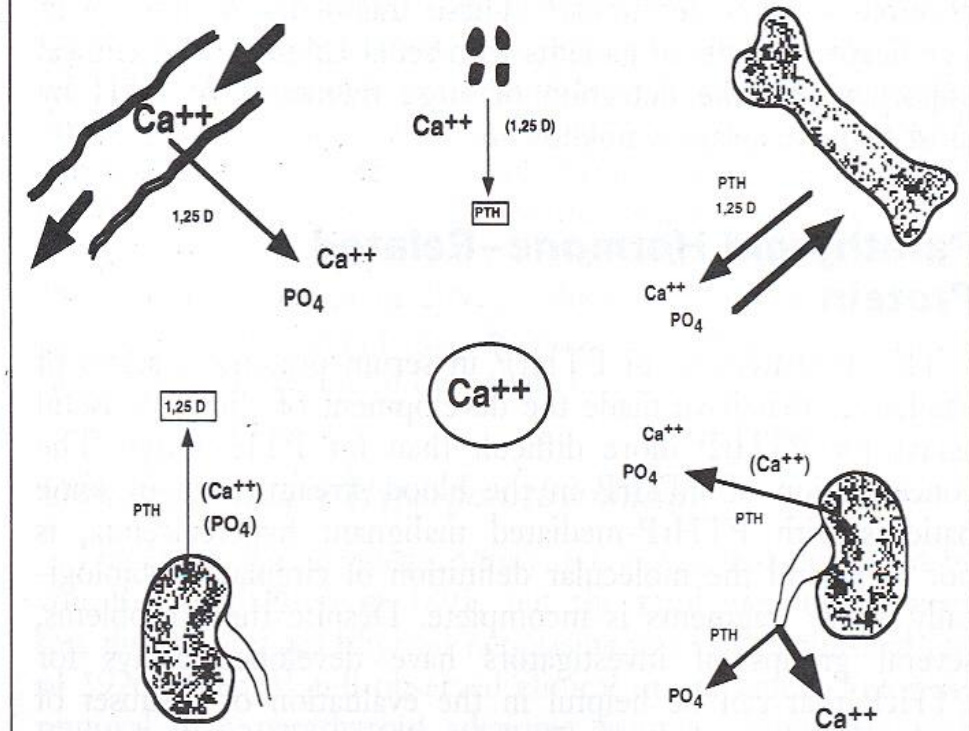
Caratteristica	D <sub>2</sub> o D <sub>3</sub> ergo- e colecalciferolo	DHT diidrotachisterolo	25OHD <sub>3</sub> calcifediolo	1αOHD <sub>3</sub> alfacalcidolo	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> calcitriolo
Dose giornaliera nel rachitismo (µg)	2-10*	100-200	1-5	0,2-1	0,2-1
Potenza relativa	1	1/50	2	10	10
Dose giornaliera nell'ipoparatiroidismo (µg)	750-3000*	250-1000	50-200	0,5-1,5	0,5-1,5
Potenza relativa	1	3	15	1500	1500
Tempo per correggere l'ipocalcemia (giorni)	24-56	7-14	14-28	3-6	3-6
Tempo per raggiungere l'effetto massimo (giorni)	24-72	14-28	14-28	3-6	3-6
Durata dell'effetto dopo sospensione (giorni)	42-120	7-21	24-84	3-6	3-6
Formulazioni terapeutiche	fiale i.m. o os (100-200-400-600.000 UI)	gocce (0,1%)	gocce (150 µg/ml)	gocce cp (0,25-1-2 µg)	cp (0,25-0,5 µg) fiale e.v. (1 µg)

\* 1 µg corrisponde a 40.000 UI e 1 UI equivale a 0,025 µg.

## ADAPTATION TO DIETARY CALCIUM DEPRIVATION



## ADAPTATION TO DIETARY CALCIUM LOADING



# SEQUENZA DEL PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN (PTHrP)

PTH-like  
| ← sequence → |  
| ← PTH-like activity → |

1                    10                    20                    30                    ↓                    40

human    AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSPN  
rat        AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSPN  
mouse    AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAGIHTAEIRATSEVSPN  
dog        AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSPN  
chicken  AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRIFLQNLIEGVNTAEIRATSEVSPN

highly conserved sequence

50                    60                    70                    80                    90

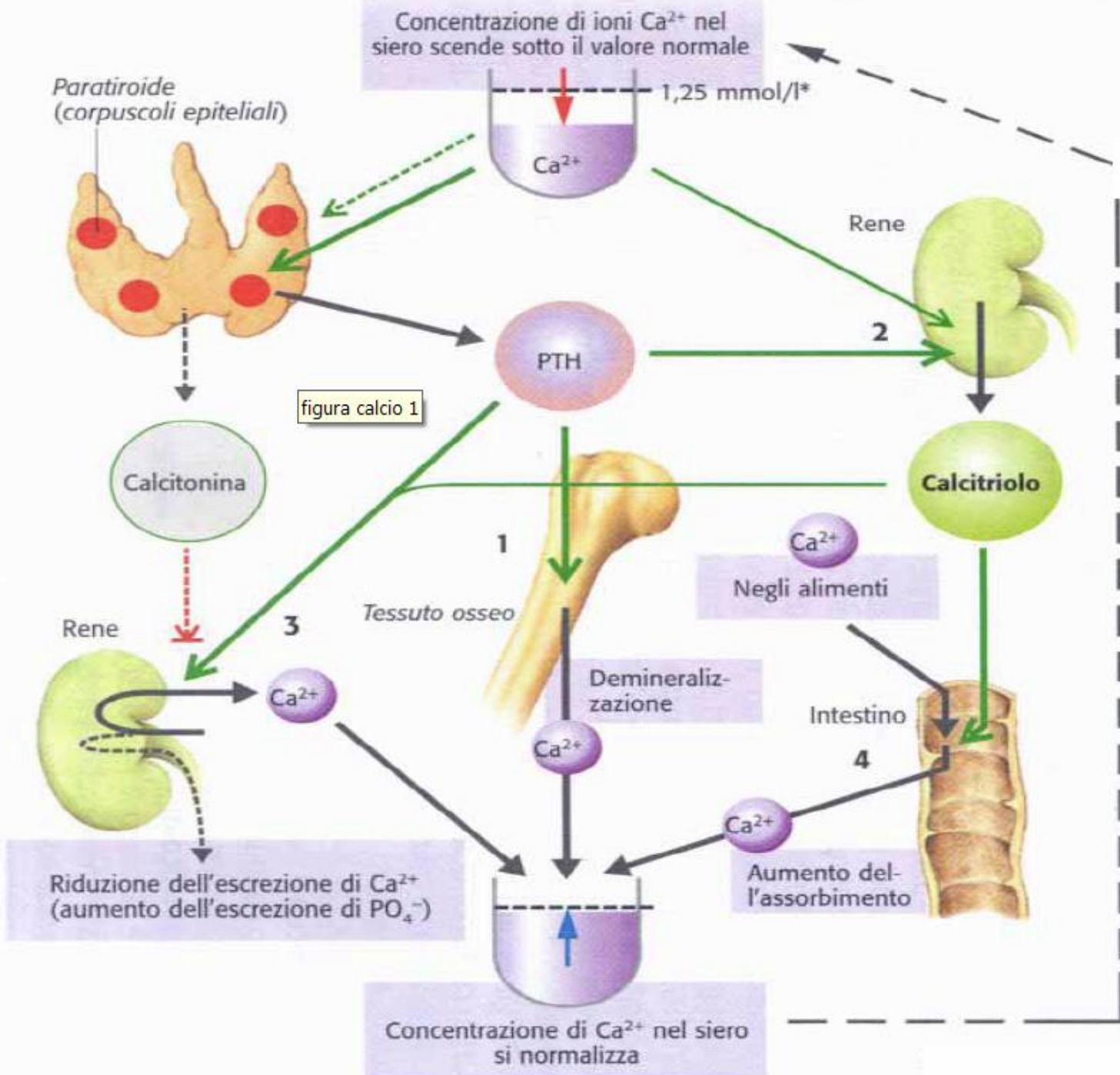
human    SKPSPNTKNHPVRFSGDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKK  
rat        SKPAPNTKNHPVRFSGDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKK  
mouse    SKPAPNTKNHPVRFSGDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKK  
dog        SKPAPNTKNHPVRFSGDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKK  
chicken  PKPATNTKNYPVRFSGSEDEGRYLTQETNKSQTYKEQPLKVSQKGGKK

↓                    100                    110                    120                    130                    140

human 1  GKPGKRKEQEKKRRRTRSAWLDSGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSR  
human 2  GKPGKRKEQEKKRRRTRSAWLDSGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSRRH  
human 3  GKPGKRKEQEKKRRRTRSAWLDSGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSRTA  
rat        GKPGKRREQEKKRRRTRSAWPGTGSGLLEDQPHTSPTSTSLPSSRTH  
mouse    GKPGKRREQEKKRRRTRSAWPSTAASGLLEDPLPHTSR..TSLEPSLRTH  
dog        GKPGKRKEQEKKRRRTRSAWLN SGVAESGLEGDHPYDISATSLELNLRH  
chicken  AKPGKRKEQEKKRRRARSAWLN SGMYGSNVTESPVLDNSVTTHNHILR

150                    160                    170

human 3  LLWGLKKKKENNRTHHMQLMISLFLKSPLLLL



# **PATOLOGIE DELLE PARATIROIDI**

## **IPOPARIROIIDISMO**

- 1. Chirurgico**
- 2. Agenesia o disgenesia**
- 3. Autoimmune (isolato o SPA tipo I)**
- 4. Malattie sistemiche (emocromatosi, malattia di Wilson, invasione neoplastica, malattie granulomatoze)**
- 5. Terapia radiante**
- 6. Insufficiente produzione di ormone paratiroideo (genetico)**
- 7. Ipomagnesemia**
- 8. Pseudoipoparatiroidismo**

## **IPERPARAIROIIDISMO**

- 1. Iperparatiroidismo primitivo (iperplasia o adenoma delle paratiroidi isolato o associato a MEN)**
- 2. Iperparatiroidismo secondario (insufficienza renale, malassorbimento)**

## **CARCINOMA DELLE PARATIROIDI**

# Nutrizione: Quantità giornaliera consigliata di calcio

<b>Età</b> (anni)	<b>Introito di calcio</b> (mg/day)
<b>1-3</b>	<b>500</b>
<b>4-8</b>	<b>800</b>
<b>9-18</b>	<b>1300</b>
<b>19-50</b>	<b>1000</b>
<b>&gt;51</b>	<b>1200</b>



# IPERCALCEMIA

(= calcio plasmatico totale > 10.3 mg/dl)

~ 1% di pazienti ospedalizzati

## CAUSE principali :

**1) TUMORI MALIGNI** : 60% dei casi (!) (spec. K bronchiale, K mammario, plasmocitoma)

a) ipercalcemia osteolitica

(metastasi ossee o plasmocitoma :  $TGF\alpha$ , TNF, IL-1...stimolano gli osteoclasti)

b) ipercalcemia paraneoplastica  $\Rightarrow$  PTHrP  $\uparrow$

**2) CAUSE ENDOCRINE** : iperparatiroidismo primitivo (~20%), tireotossicosi...

**3) FARMACI** (intossicazione con vit D, tiazidi, tamoxifene, litio...)

**4) SARCOIDOSI** (produzione di  $1,25(OH)_2$  Vit D<sub>3</sub> nei macrofagi)

# IPERPARATIROIDISMO

## a) PRIMITIVO : (ipercalcemia)

- iperplasia 15%
- adenoma singolo 80%
- adenomi multipli 5%
- carcinoma (< 1%)



## b) SECONDARIO :

insufficienza renale cronica (normo – o ipocalcemia)



## c) TERZIARIO : (ipercalcemia)

Autonomizzazione della ghiandola paratiroidea ipertrofica dopo lunga stimolazione ( per es. in insufficienza renale cronica)

# IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

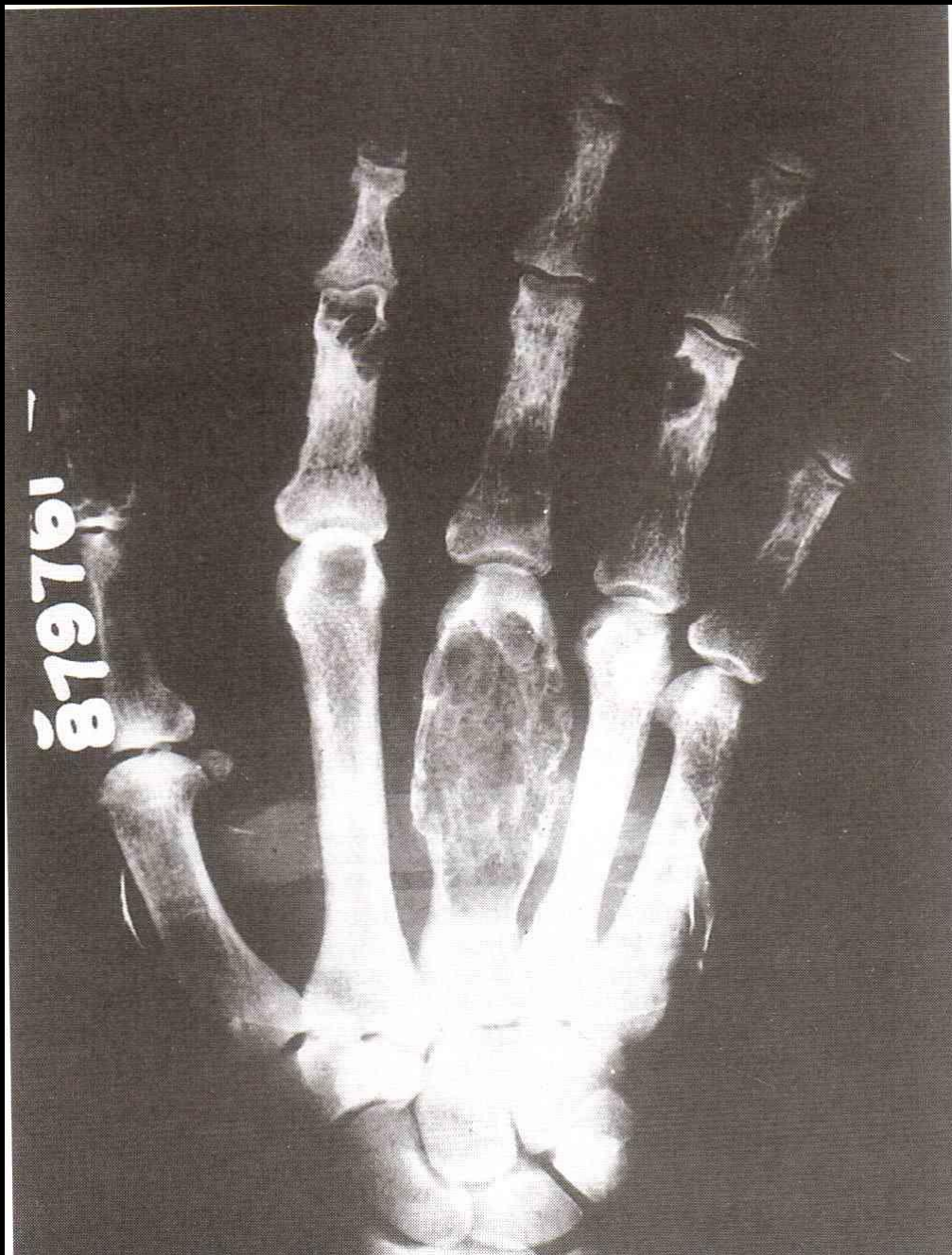
Raramente < 15 aa età

spesso > 40aa età

f : m = 3.5 :1

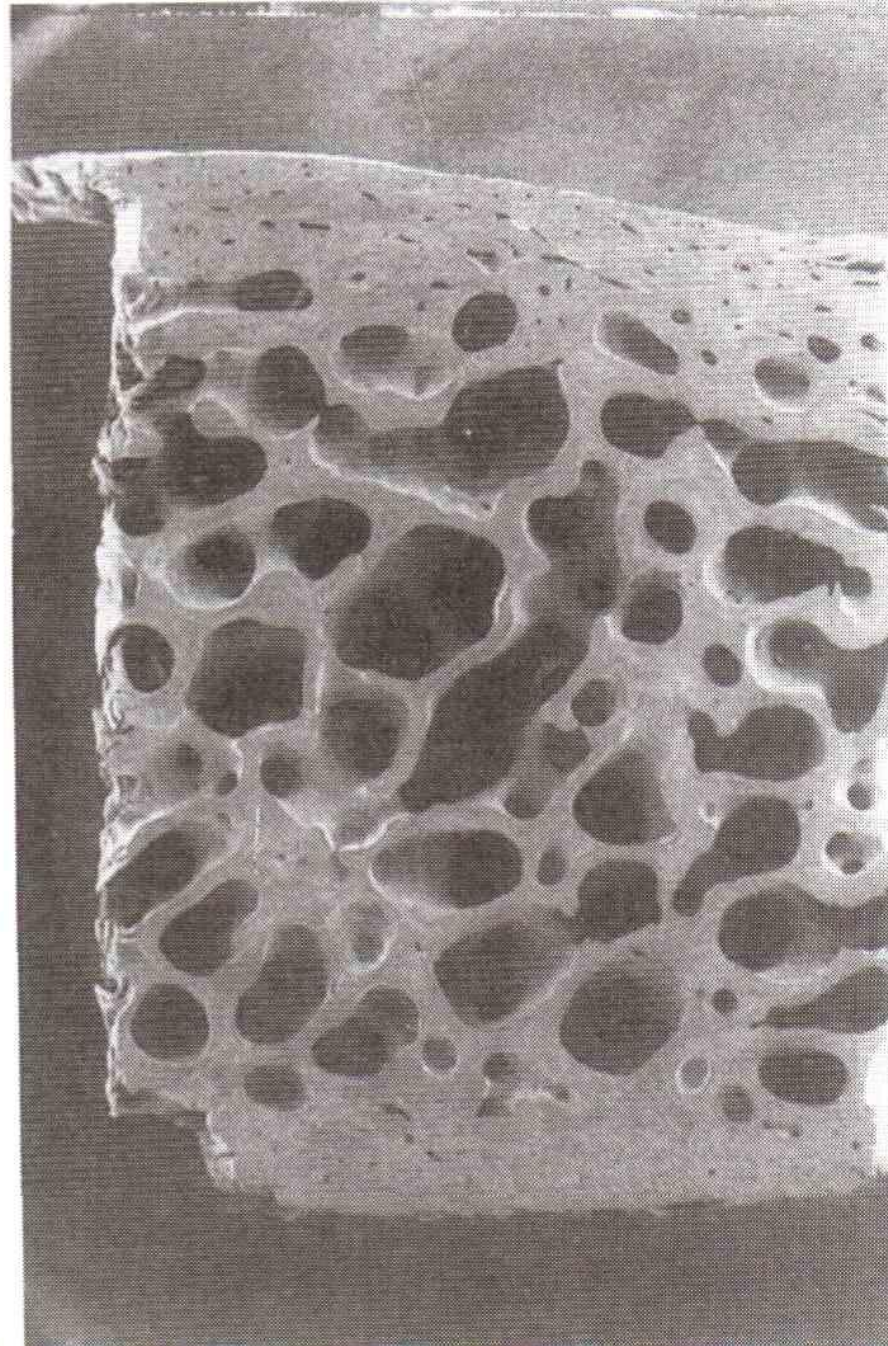
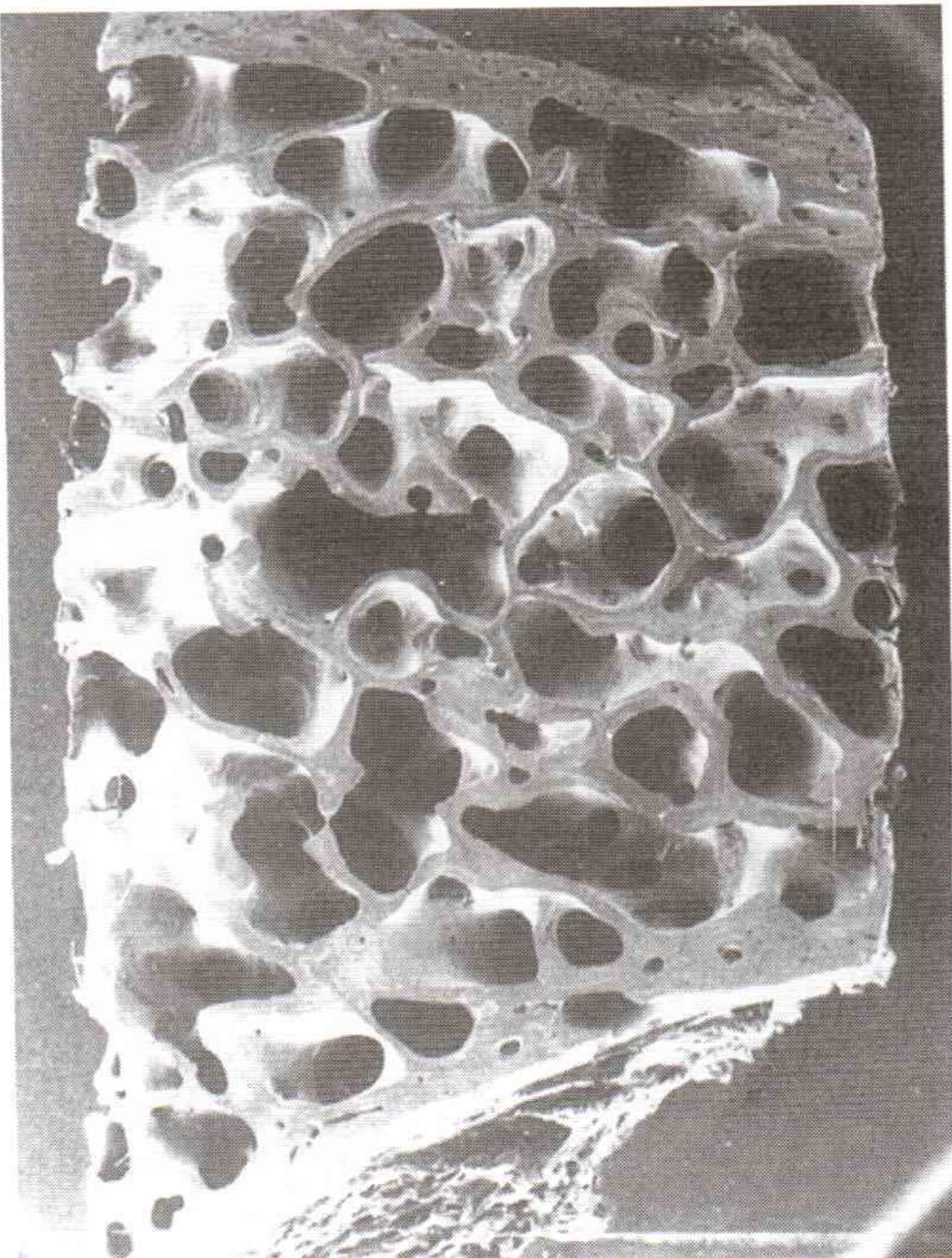
prevalenza ~ 1: 1000

- **80% asintomatici** con ipercalcemia lieve
- **sintomatici**: nefrolitiasi è spesso l'unico reperto
- **iperparatiroidismo normocalcemico** (spesso ipoalbuminemia, altrimenti tende ad aumentare nel tempo, diagn.diff.: iperparatiroidismo secondario)
- **iperparatiroidismo acuto**



Esempio di  
Osteitis fibrosa cystica

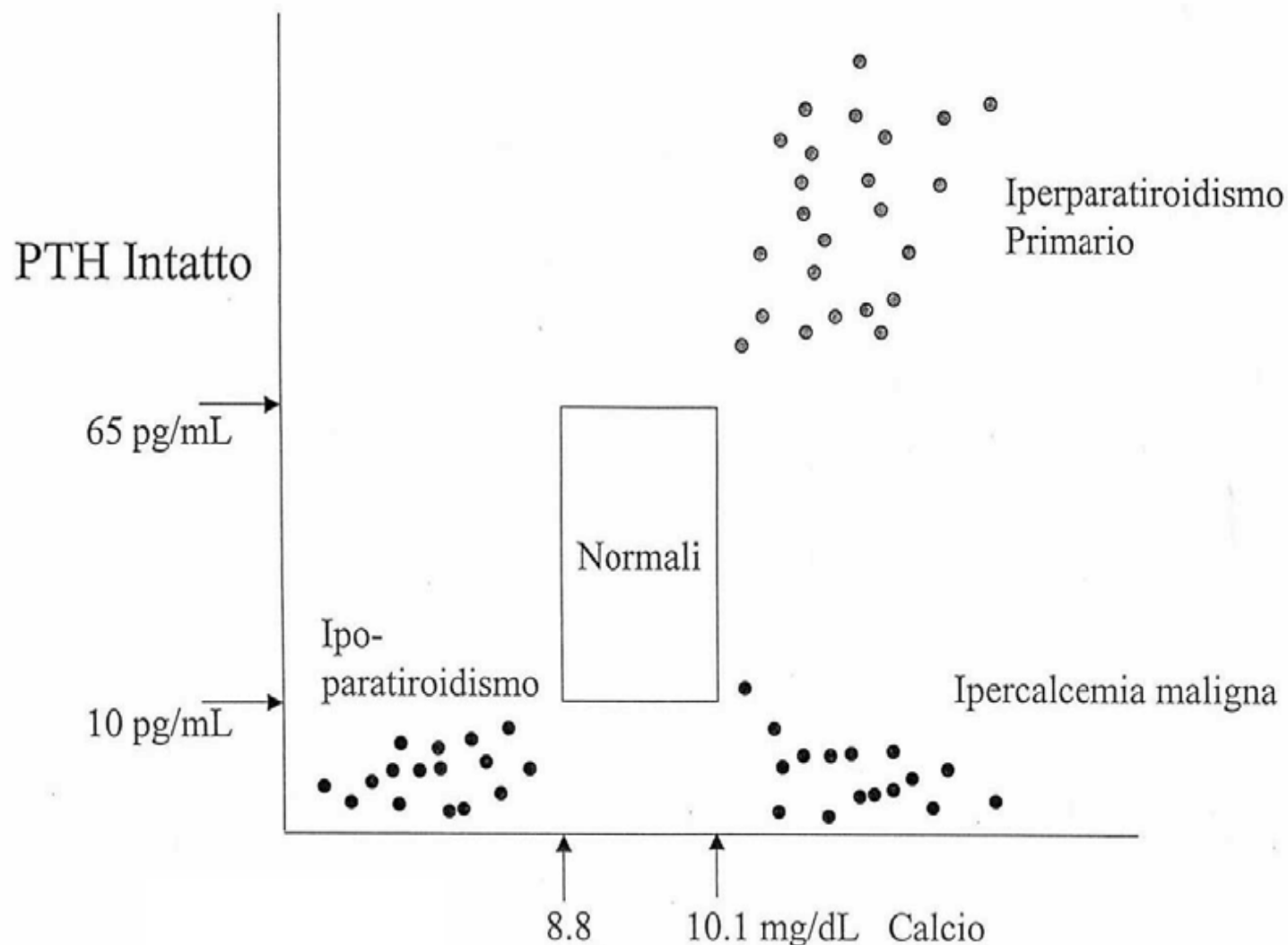
Un aspetto oggi molto  
più raro che in passato  
per la più precoce  
diagnosi

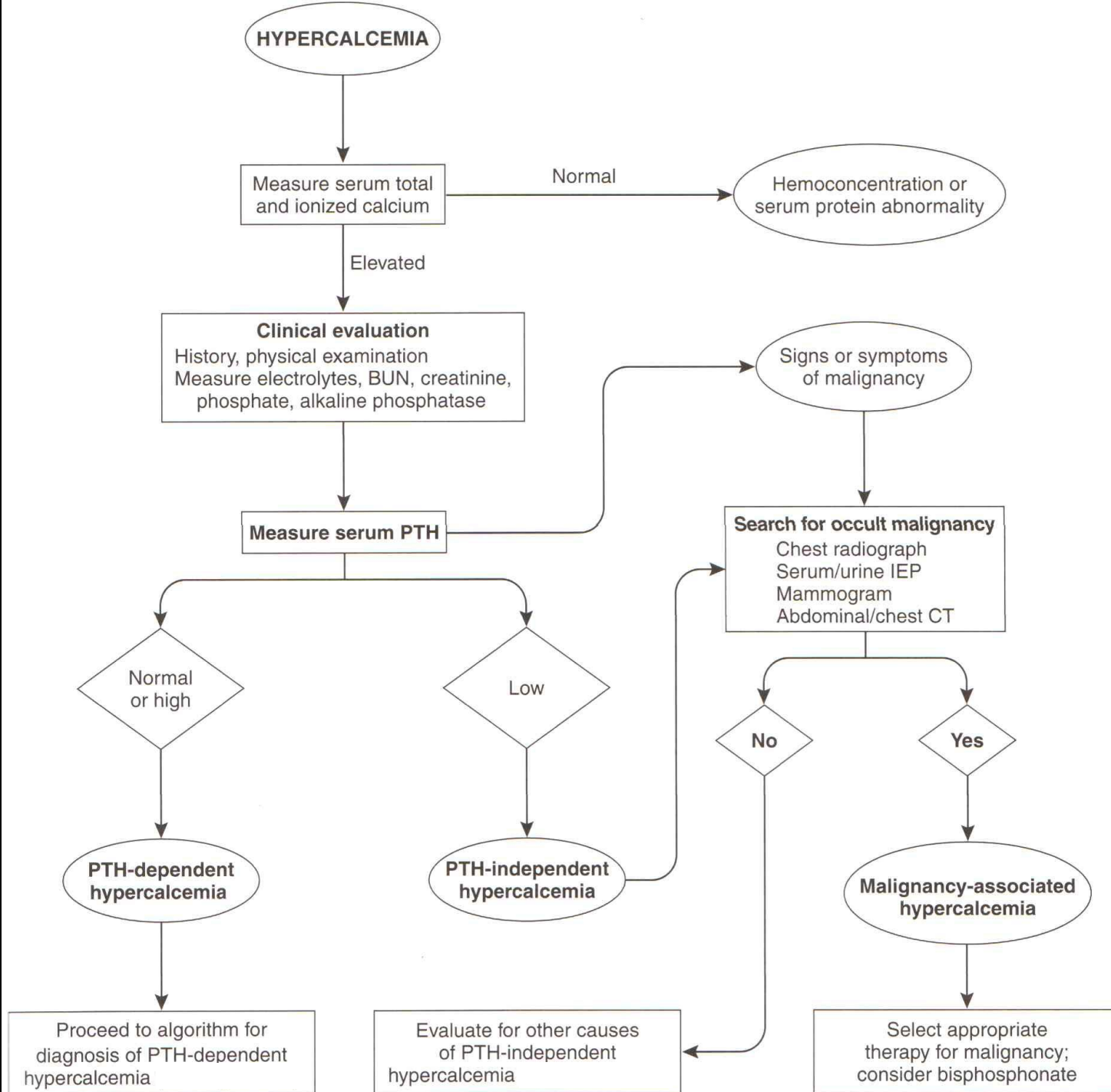


# Segni e sintomi di severo iperparatiroidismo primitivo

- Nefrolitiasi, nefrocalcinosi, insufficienza renale
- Calcificazioni congiuntivali, cheratopatia
- Ipertensione
- Segni e sintomi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito, stipsi, dolori addominali)
- Pancreatite acuta o cronica
- Sintomi neuropsichiatrici (rari)
- Aritmie cardiache

# Diagnosi differenziale







# Cause principali di iperparatiroidismo secondario

- **Meccanismo di compenso ad una causa di ipocalcemia che induce incremento “compensatorio” di paratormone**  
**In questo caso la calcemia sarà normale-bassa e la fosfatemia varierà a seconda dei casi**

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	↑P
DEFICIT DI VITAMINA D	↓P
MALASSORBIMENTO INTESTINALE	↓P

# Indagini strumentali in corso di iperparatiroidismo primitivo

- Ecografia tiroidea e paratiroidea
- Scintigrafia paratiroidea con Tc-sestamibi
- Risonanza Magnetica Nucleare del collo
- Agoaspirato ecoguidato di sospetta paratiroide iperplastica con dosaggio intranodulare del PTH ed esame citologico (NB: rischio di disseminare un Cr paratiroideo)

# **Possibili criteri per indicazione chirurgica**

*bibliografia : [www.endocrinology.med.ucla.edu](http://www.endocrinology.med.ucla.edu), Mark Goodarzi*

- 1) Calcio plasmatico > 12 mg/dl**
- 2) Ipercalciuria > 400 mg/d**
- 3) Manifestazione clinica ( es. nefrolitiasi)**
- 4) Riduzione di BMD ossea (z-score < -2)**
- 5) Riduzione clearance creatinina di natura non identificabile**
- 6) Età < 50 anni**
- 7) Episodio di iperparatiroidismo acuto**

**Nel 90% intervento porta a guarigione completa**

# Terapia medica dell'ipercalcemia

- Abbondante idratazione (SF 2-4 L/die)
- Diuretici dell'ansa (furosemide)
- EVITARE TIAZIDICI!!
- Bifosfonati : pamidronato o zoledronato
- Glucocorticoidi
- Calcitonina

<b>Hormone</b>	<b>Approximate Molecular Size (Daltons)</b>	<b>Transfer</b>
Catecholamines	180	Yes
Melatonin	230	Yes
Steroid hormones	350	Yes
Vitamin D	350	Yes
Thyrotropin-releasing hormone	360	Yes
Thyroid hormones	800	Limited
Oxytocin	1,000	No
Vasopressin	1,100	No
Luteinizing hormone-releasing hormone	1,200	Yes
Atrial natriuretic hormone	3,080	No
Calcitonin	3,400	No
Glucagon	3,600	No
Corticotropin	4,500	No
Corticotropin-releasing hormone	4,800	No
Insulin	6,000	No
Parathyroid hormone	9,000	No
Growth hormone	22,000	No
Thyrotropin	27,000	No
Luteinizing hormone	30,000	No
Erythropoietin	30,400	No
Renin	40,000	No

# Iperparatiroidismo primitivo e gravidanza

- Aumenta il rischio di aborto e di mortalità perinatale
- La gravidanza può migliorare (nella madre) i sintomi dell'iperparatiroidismo inducendo un abbassamento dei livelli di calcio. Alcune forme lievi di iperparatiroidismo primitivo possono passare non diagnosticate in gravidanza
- Sospettare un iperparatiroidismo in presenza di ipercalcemia o aumentata eliminazione urinaria di calcio o anamnesi di calcoli renali
- Le ripercussioni sul neonato si realizzano esclusivamente tramite le variazioni della calcemia
- Gli alti livelli di calcio materno dell'iperPTH primitivo deprimono la funzionalità delle paratiroidi fetali e possono determinare ipocalcemia e tetania neonatale

# Cause di ipocalcemia

## ***Disordini PTH-correlati***

- Assenza delle paratiroidi o del PTH
- Ipoparatiroidismo post-chirurgico
- Disordini infiltrativi (emocromatosi, metastasi, malattia di Wilson)
- Alterata secrezione di PTH (ipomagnesemia, alcalosi respiratoria, mutazioni attivanti del sensore del calcio)
- Resistenza periferica all'azione del PTH (ipomagnesemia, pseudoipoparatiroidismo)

# Cause di ipocalcemia

## ***Disordini Vitamina D-correlati***

- Deficit di Vitamina D (dieta, malassorbimento)
- Aumentata perdita di Vitamina D
- Alterata 25-idrossilazione (malattie epatiche)
- Alterata 1 $\alpha$ -idrossilazione (malattie renali)
- Resistenza periferica all'azione della vitamina D



# Cause di ipocalcemia

## **Altre cause**

- Aumentato deposito di calcio a livello osseo (tumori osteoblastici, hungry bone syndrome)
- Agenti chelanti (fosfati, citrato, EDTA, fluoruro)
- Ipocalcemia neonatale (prematurità, asfissia, diabete materno, iperPTH materno)
- Infezione HIV (terapie, deficit di vitamina D, ipomagnesemia, alterata sensibilità al PTH)
- Malattie croniche (pancreatite, shock tossico, terapia intensiva)

# Presentazione clinica dell'ipocalcemia

- I sintomi clinici predominanti sono di irritabilità neuromuscolare: parestesie periorali, formicolii alle dita, tetania spontanea o latente.
- Segno di Chvostek: contrazione del muscolo facciale dopo percussione del nervo al di sotto dello zigomo
- Segno di Trousseau: Spasmo carpale dopo 3 minuti di pressione occlusiva con manicotto per misurazione della pressione arteriosa

Segno di Trousseau



# Presentazione clinica dell'ipocalcemia

## II

- Anormalità elettrocardiografiche
- Aritmie cardiache (raramente)
- Convulsioni e laringospasmo
- Calcificazione dei gangli basali e disordini extrapiramidali
- Anormalità della crescita (rachitismo) e difetti di mineralizzazione (osteomalacia)

# Terapia medica dell'ipercalcemia

- Infusione ev di calcio gluconato
- Supplementazione orale con calcio carbonato
- Preparati di vitamina D per os (calcitriolo)
- Preparati im di colecalciferolo (100.000 U ogni 3-6 mesi)