

Sezione II: Quadri Clinici

5. Osteoporosi: inquadramento generale e osteoporosi primaria

Roberto Cesareo & Michele Zini

Introduzione

L'osteoporosi è “una **malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un'alterazione della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura**”. Può decorrere “silente” per svariati anni ed è causa nella sua forma conclamata di elevata morbilità e mortalità. Non a caso l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato la lotta all'osteoporosi come una delle maggiori sfide sanitarie del 3° millennio, assieme alle malattie cardiovascolari. Pertanto, l'entità dei costi sociali ed economici che derivano da questa patologia è enorme e le conseguenze legate alle fratture, in particolare quelle di femore, sono molto pesanti.

Il **compito dell'endocrinologo** è triplice:

1. porre interesse a questa importante malattia metabolica dell'osso;
2. acquisire gli strumenti utili per eseguire una diagnosi differenziale nei confronti di altre malattie metaboliche dell'osso;
3. effettuare un corretto approccio terapeutico.

Epidemiologia

I dati epidemiologici inerenti questa malattia sono molto chiari.

Negli Stati Uniti ed in Europa la stima di **fratture di femore** correlate all'osteoporosi è pari, rispettivamente, a circa 0.3 ed 1.7 milioni per anno. La mortalità correlata alle sue complicanze è del 15-25%, la disabilità motoria colpisce più della metà dei pazienti nell'anno successivo alla frattura e solo il 30-40% riprende autonomamente le attività quotidiane. Dati e analisi della situazione europea mostrano che il numero previsto di fratture del femore è in costante aumento: solo nelle donne, si stima di passare dalle oltre trecentomila nel 2000 alle quasi ottocentomila nel 2050. La maggiore percentuale di ultrasessantacinquenni in Italia ci espone ad un maggior rischio per questa patologia e per le sue complicanze.

Un problema analogo è costituito dalle **fratture vertebrali**, spesso spontanee, la metà delle quali non sono diagnosticate. La loro prevalenza è stimata, a seconda degli autori, tra il 13% ed il 24% nelle donne di età superiore a 50 anni (in confronto al 7% negli uomini) ed aumenta con l'età, come pure la probabilità di frattura da 1.9 a 2.6 volte considerando le deformità “severe”. L'incidenza, invece, varia tra l'8% ed il 16% annuo (4% negli uomini). Si ritiene che solo negli Stati Uniti circa 1 milione di donne risultino affette da fratture vertebrali asintomatiche.

Le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di **mortalità** nell'anziano, con incidenza sostanzialmente sovrapponibile a quella di *ictus* e carcinoma mammario e 4 volte superiore a quella del carcinoma endometriale.

Infine, la stima della prevalenza di questa malattia nelle donne e uomini senza fratture, ma con bassa densità minerale ossea varia grandemente, ma arriva ad interessare circa un quarto della popolazione americana ed europea in età adulta.

Fisiopatologia

Il rimodellamento osseo (cfr cap 2)

Durante la vita l'osso è costantemente rinnovato, con rimozione della componente vecchia che viene sostituita da osso neoformato. Questo fenomeno, noto con il termine di "rimodellamento osseo", comprende due distinte fasi di riassorbimento e di neoformazione. Questi due processi sono quasi sempre disaccoppiati durante il corso della vita.

Nella fase di **accrescimento**, è preponderante il processo di neoformazione, con l'acquisizione del picco massimo di massa ossea, intorno all'età di 12-16 anni (circa 2 anni prima nella donna rispetto all'uomo). Ovviamente, sia per quanto sopra riportato sia per fattori correlati a cause genetiche, il picco di massa ossea sarà maggiore nel sesso maschile e ciò spiega come già da questo periodo si pongano le basi che determinano la maggiore prevalenza di questa patologia nel sesso femminile.

Nella fase di **transizione**, tra i 20 e i 25 anni di età, i due processi sono in relativo equilibrio tra loro, determinando l'instaurarsi di una fase di *plateau*.

Il periodo dell'**età adulta** si caratterizza per una perdita costante ed analoga della massa ossea in entrambi i sessi (circa 1%/anno), per una prevalenza dei processi di riassorbimento su quelli di neoformazione.

Il **climaterio** e la successiva fase di 2-5 anni dopo la **menopausa** rappresentano un momento critico per la donna, perché all'iniziale minor produzione estrogenica si associa un incremento dei processi di riassorbimento, che possono portare ad una perdita di massa ossea anche del 5%/anno.

In seguito, nell'**anziano**, si potranno determinare ulteriori perdite di massa ossea ed alterazione di parametri qualitativi dell'osso che si correlano ad una serie di fattori solo in parte noti:

- genetici (etnia caucasica, familiarità);
- costituzionali (basso BMI, lunghezza dell'osso femorale, modificazione di parametri qualitativi dell'osso);
- nutrizionali (ridotto assorbimento di calcio ed ipovitaminosi D, cfr cap 13a).

I **distretti scheletrici più colpiti** dal processo di riassorbimento osseo sono quelli in cui il *turn-over* osseo è più accelerato, dove quindi è predominante la componente trabecolare rispetto a quella corticale, che sono, in ordine di prevalenza, le vertebre, il femore prossimale ed il terzo distale del radio.

Basi molecolari dell'osteoporosi post-menopausale

Nonostante la riduzione dei livelli di estradiolo sia uno dei meccanismi alla base di questa malattia, non sono ancora del tutto chiari i precisi attori e le basi molecolari che determinano questo processo. La capacità degli estrogeni di interagire con il tessuto osseo è spiegata dall'esistenza di recettori specifici a livello degli osteoclasti ed osteoblasti, le principali cellule costituenti le *Bone Multicellular Units* (BMU), sede del rimodellamento e ricostruzione dell'osso (cfr cap 2).

Gli **estrogeni** agiscono a livello osseo con meccanismo genomico diretto ed indiretto, modulando importanti attività enzimatiche o la sintesi di proteine cellulari, attraverso il legame con specifici recettori, citosolici e nucleari, e con meccanismo non genomico. Gli estrogeni entrano in gioco anche nei meccanismi che regolano l'assorbimento intestinale di calcio e l'azione stessa della vitamina D (cfr cap 3). Questo spiega anche (o almeno in parte) i processi fisiopatologici che sono alla base dell'**osteoporosi senile**, che si correla ad un incremento del PTH (cfr cap 4a), conseguente a ridotti livelli di vitamina D e successivo ridotto assorbimento intestinale di calcio.

L'aumento dell'attività osteoclastica, con conseguente riassorbimento osseo, appare oggi non essere, nella maggior parte dei casi, il *primum movens* del processo osteoporotico e risulta essere accompagnato da un incremento compensatorio ma insufficiente dell'attività osteoblastica, con il risultato finale di una perdita ossea netta da disaccoppiamento metabolico con elevato *turn-over*.

Attraverso complesse interazioni tra sistema immunitario e cellule ossee, il deficit estrogenico sarebbe responsabile della stimolazione di linfociti T del midollo osseo e del rilascio di svariate **citochine** con azione pro-infiammatoria. Alcune di queste, in particolare IL-6 e TNF- α , sono in grado di promuovere il reclutamento degli osteoclasti e la loro differenziazione, aumentandone il tempo di sopravvivenza. Altre citochine, quali IL-7, inibiscono l'attività degli osteoblasti, aumentandone i processi di apoptosi. Anche lo stimolo cronico del PTH sull'osso esplica effetti negativi, che si correlano alla soppressione dell'azione di IGF-I (che agisce stimolando la cellula osteoblastica) ed all'inversione del rapporto osteoprotegerina/RANK-L con iperstimolazione cronica dell'osteoclasta. Il legame di **RANK-L** con il recettore **RANK** (recettore presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori, che attiva il fattore nucleare KB) è in grado di promuovere la differenziazione dei precursori degli osteoclasti all'interno del midollo osseo verso cellule osteoclastiche multinucleate mature e funzionalmente attive. In tale quadro clinico anche la ridotta produzione di **osteoprotegerina** (molecola con effetti di protezione sull'osso) da parte degli osteoblasti comporta una cronica iperattivazione del sistema RANK-L/RANK, che contribuisce ulteriormente a spiegare le modificazioni dei processi osteometabolici che incorrono dopo la menopausa.

Sono stati infine riconosciuti altri meccanismi molecolari, quali le **integrine** ed i loro recettori presenti sulla superficie dell'osteoclasta, indispensabili nel legame di questa cellula alla matrice ossea, e gli enzimi lisosomiali osteoclastici, quali le **catepsine K**, che svolgono un processo fondamentale nei meccanismi di digestione della matrice cellulare.

Infine, anche altri effettori cellulari, come l'osteocita, sembrano trovare un ruolo patogenetico nel disaccoppiare il *turn-over* osseo a favore dei processi di rimaneggiamento. Infatti, gli osteociti più maturi non sono cellule "morte" rimaste sepolte nell'osso, ma sono in grado di secernere diverse molecole, quali la **sclerostina**, che esplica uno specifico effetto inibitorio di tipo paracrino sulla cellula osteoblastica. Questo potrebbe porre le basi per la formulazione di nuove molecole (anticorpi anti-sclerostina) in grado di svolgere, in futuro, un possibile ruolo nel trattamento dell'osteoporosi.

Questa breve disamina circa i meccanismi patogenetici dell'osteoporosi post-menopausale dovrebbe essere far comprendere che solo uno studio sempre più approfondito del metabolismo dell'osso, per il resto in gran parte ancora inesplorato, potrà consentire la formulazione di strategie di prevenzione e di trattamento più efficaci dell'osteoporosi e delle sue complicanze più temibili, le fratture ossee.

Diagnosi di osteoporosi

Marcatori di *turn-over* osseo (cfr cap 15g)

I marcatori biochimici dell'osso sono particolarmente utili in studi di gruppo, controllati o non controllati, prospettici o trasversali, dai cui risultati si può evidenziare l'efficacia o meno di un farmaco nel modificare il metabolismo osseo, attraverso l'utilizzo di adeguate metodiche statistiche. In aggiunta, i marcatori ossei sono utili nella predizione del rischio di frattura oppure nell'identificazione di gruppi di popolazione a più elevato metabolismo osseo e quindi a maggior rischio di perdita ossea. Il loro attuale limite, che ne riduce sensibilmente l'efficacia per la valutazione sul singolo individuo, è l'estrema variabilità dei dosaggi (cfr cap 23g-h-i).

Radiografia standard e morfometria vertebrale (cfr cap 17d)

Densitometria ossea (cfr cap 17c)

Ultrasonografia quantitativa (QUS) (cfr cap 17c)

TC/RMN (cfr cap 17e2)

Valutazione del rischio di frattura

L'obiettivo principale da raggiungere nel trattamento del paziente con osteoporosi è la riduzione del rischio di frattura. Vi sono dati incontrovertibili che la densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X (DEXA) (cfr cap 17c), al di sotto di determinati valori, presenta elevata specificità nel selezionare i pazienti osteoporotici meritevoli di trattamento medico. La **DEXA rappresenta quindi il test diagnostico di riferimento per valutare il rischio di osteoporosi e di frattura**, così come la misurazione della pressione arteriosa costituisce l'esame valutativo più corretto per diagnosticare la presenza di ipertensione ed il rischio di patologia cerebrovascolare.

Tuttavia, l'osteoporosi è una patologia multifattoriale e alla sua base sottendono svariati fattori di rischio, alcuni dei quali indipendenti dalle modificazioni della massa ossea. Questo è uno dei motivi che spiega come circa **il 40% dei pazienti da sottoporre a trattamento non presenta valori densitometrici nel range di riferimento dell'osteoporosi**. Inoltre, la maggior parte dei pazienti sottoposti a valutazione diagnostica è affetta da osteopenia e, in termini assoluti, il maggior numero di fratture si rileva proprio in questa categoria di rischio. Quindi, nonostante l'elevata specificità, la DEXA si caratterizza per una bassa sensibilità. Una numerosa serie di studi clinici ha rilevato che l'accuratezza della valutazione diagnostica del paziente da sottoporre a trattamento medico aumenta associando svariati fattori clinici di rischio all'esame densitometrico. Tutti questi studi, tuttavia, si sono limitati a segnalare una serie di fattori di rischio caratterizzati, in termini di *evidence-based medicine* (EBM), da dubbie correlazioni con il reale rischio fratturativo, spesso selezionati su un gruppo limitato di soggetti e quindi non estendibili ad una coorte estesa di pazienti.

Lo studio FRAX (*Fracture Risk Assessment tool*) è un algoritmo diagnostico elaborato da un *team* del WHO sulla base di "meganalisi" di dati epidemiologici su diverse popolazioni di etnia europea. Esso permette di calcolare la probabilità a 10 anni di incorrere in una frattura, sulla base di fattori di rischio clinici, in presenza ma anche in assenza dell'esame densitometrico. Quindi la forza del FRAX (cfr cap 18b) rispetto ai precedenti algoritmi diagnostici è avere inserito fattori di rischio clinici desunti da studi di tipo metanalitico e che presentano il grado più elevato di evidenza scientifica nella loro correlazione con il rischio fratturativo.

Noi riteniamo che sarà molto improbabile elaborare un algoritmo diagnostico "ideale", in grado di selezionare con elevata accuratezza quale sia il paziente candidato al trattamento medico, ma il FRAX deve insegnare a chiunque si approci al trattamento della patologia osteoporotica a considerare il paziente globalmente nell'interezza del suo rischio fratturativo e non in base ai soli dati densitometrici, come purtroppo è stato fatto per anni, con il rischio frequente di incorrere in una sottostima, ma anche a volte in una sopravvalutazione della reale percentuale di pazienti da trattare.

Bibliografia

- Melton W, et al. Osteoporosis and the risk of hip fractures. *Am J Epidemiol* 1986, 124: 254-61.
- Melton LJ III. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 1997, 22: 2-11.
- O'Neill TW, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 1010-8.
- Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005, 353: 595-603.
- Gilsanz V, et al. Gender differences in vertebral size in adults: biomechanical implications. *J Clin Invest* 1995, 95: 2332-7.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005, 115: 3318-25.
- Leeming DJ. An update on biomarker of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62: 781-92.
- Garnero P, et al. Long-term variability of marker of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003, 18: 1789-94.
- Xiaodong Li, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 860-9.
- Cummings SR, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the study of osteoporotic fractures. *Lancet* 1993, 341: 72-5.
- Dawson-Hughes B, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteop Int* 2008, 19: 449-58.

6. Osteoporosi secondarie

Iacopo Chiodini & Alessandro Piovesan

6a. Generalità e classificazione

Introduzione

Sono classificate come secondarie le osteoporosi in cui la ridotta BMD, le alterazioni della microarchitettura e della qualità ossea e le eventuali fratture che ne conseguono sono dovute a malattie sistemiche o a farmaci che abbiano un effetto deleterio sul tessuto scheletrico.

Le OP secondarie rappresentano circa il 30% di quelle diagnosticate nelle pazienti in menopausa e quasi il 65% delle osteoporosi nel sesso maschile. Il **sospetto** diagnostico di OP secondaria può essere avanzato in presenza di alcuni elementi clinici: diagnosi di OP in pazienti giovani con fratture da fragilità e grave compromissione della BMD, comparsa di fratture o grave peggioramento della BMD in corso di terapia adeguata per l'OP. La **conferma** diagnostica di osteoporosi secondaria potrà portare a risolvere la causa di OP e mirare il trattamento farmacologico, visto che in questo caso i farmaci tradizionalmente impiegati per la cura dell'OP possono risultare scarsamente efficaci.

Classificazione e approccio diagnostico

La tabella 6a.1 elenca le cause principali di OP secondaria.

Tabella 6a.1
Cause di osteoporosi secondaria

Iatrogene	Glucocorticoidi, inibitori dell'aromatasi, agonisti del GnRH, anti-epilettici, anti-depressivi, glitazonici, ciclosporina, chemioterapici, inibitori di pompa protonica, anti-retrovirali, L-tiroxina a scopo TSH-soppressivo, inibitori delle tirosin-kinasi, anti-coagulanti, diuretici dell'ansa, chirurgia bariatrica
Endocrine	Sindrome di Cushing, iperparatiroidismo primitivo (<i>cf cap 8</i>), ipertiroidismo, menopausa precoce, ipogonadismo maschile, iperprolattinemia, acromegalia, diabete mellito tipo 1 e tipo 2, deficit di GH
Gastrointestinali	Celiachia dell'adulto, gastrectomia, malattie infiammatorie intestinali, epatite cronica attiva, cirrosi epatica
Ematologiche	Amiloidosi, emocromatosi, emofilia, gammopatia monoclonale, mieloma, leucemia/linfoma, mastocitosi sistemica, anemia perniziosa, talassemia
Reumatologiche	Artrite reumatoide, spondilite anchilosante, lupus eritematoso sistemico, sarcoidosi
Renali	Insufficienza renale cronica, acidosi tubulare distale, ipercalciuria idiopatica (<i>cf cap 10b</i>)
Genetiche	Osteogenesi imperfetta (<i>cf cap 14b</i>), s. di Marfan, ipofosfatasi
Trapianti	Midollo osseo, cuore, rene, fegato, polmone
Varie	Broncopneumopatia cronica ostruttiva, anoressia nervosa, immobilizzazione, assenza di gravità, abuso di tabacco e alcool

In alcune di queste condizioni cliniche è auspicabile eseguire una DEXA lombare e femorale (*cf cap 17c*) per confermare strumentalmente il sospetto clinico di OP secondaria. Poiché in molti casi di OP secondaria il rischio di frattura è aumentato anche in presenza di densità

minerale ossea relativamente conservata (ad esempio nei soggetti con insufficienza renale o osteoporosi da glucocorticoidi), è importante fare una radiografia del rachide per valutare la possibile presenza di deformazioni morfometriche vertebrali che possono essere clinicamente silenti (*cfr cap 17d*). D'altra parte, va ricordato che, di fronte a un quadro clinico e strumentale di OP, **prima di intraprendere qualsiasi trattamento farmacologico, è indispensabile escludere le cause di OP secondaria** attraverso un'anamnesi accurata volta a individuare patologie e/o farmaci che costituiscano fattori di rischio per frattura e la possibile presenza di quadri clinici sfumati (tab 6a.2). Inoltre, sono necessarie indagini biochimiche che consentano di escludere, almeno in prima battuta e tenendo conto del rapporto costo-beneficio, le più comuni cause di OP secondaria (tab 6a.3). La normalità dei semplici esami bioumorali di primo livello esclude, nel 90% dei casi, altre malattie o forme di OP secondaria. Talvolta, per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di secondo livello più specifiche. **Gli indici di rimodellamento scheletrico (*cfr cap 15g*) sono di scarsa utilità diagnostica**, ma possono essere impiegati per stimare la possibile efficacia della terapia o l'aderenza del paziente alla stessa.

Tabella 6a.2
Esami di screening per la diagnosi di osteoporosi secondaria

Test diagnostico	Per identificare e/o valutare
Anamnesi ed esame obiettivo	Fattori di rischio per frattura, malattie sottostanti e farmaci
Densitometria ossea lombare e femorale (DEXA) (<i>cfr cap 17c</i>)	Densità minerale ossea
Rx colonna dorso-lombare (<i>cfr cap 17d</i>)	Fratture vertebrali asintomatiche
Emocromo	Malattie emo-linfoproliferative, anemie
Funzione epato-renale	Malattie croniche epatiche e renali, e abuso di alcool
Calcemia (<i>cfr cap 15b</i>), fosforemia (<i>cfr cap 15d</i>), PTH (<i>cfr cap 15a</i>)	Iperparatiroidismo primitivo (<i>cfr cap 8</i>), mieloma
VES	Malattie infiammatorie o infettive croniche
Fosfatasi alcalina (<i>cfr cap 15g2</i>) totale (con γ GT ¹) o ossea	Malattia di Paget (<i>cfr cap 14a</i>), osteomalacia (<i>cfr cap 13b</i>)
25-OH-vitamina D (<i>cfr cap 15e1</i>)	Ipovitaminosi D (<i>cfr cap 13a</i>), osteomalacia (<i>cfr cap 13b</i>)
TSH	Ipertiroidismo
Testosterone totale (nel maschio)	Ipogonadismo
Glicemia a digiuno	Diabete mellito
Elettroforesi proteica	Mieloma, gammopatia monoclonale
Calciuria 24h (<i>cfr cap 15c</i>) (e creatinuria 24h ²)	Ipercalciuria idiopatica (<i>cfr cap 10b</i>)
Esame urine (pH)	Acidosi tubulare distale
Ab anti-transglutaminasi (con IgA totali ³)	Celiachia dell'adulto
Test di Nugent (cortisolemia h 09.00 dopo 1 mg desametasone h 23.00)	Ipercortisolismo endogeno
Triptasi sierica	Mastocitosi sistemica
Mutazione di COL1A (<i>cfr cap 18a</i>)	Osteogenesi imperfetta (<i>cfr cap 14b</i>)
Biopsia cresta iliaca (<i>cfr cap 18e</i>)	Mastocitosi sistemica, mieloma/gammopatia monoclonale, osteomalacia (<i>cfr cap 10b</i>), linfoma/leucemia

1 In presenza di normali livelli di γ GT, l'eventuale aumento dei livelli di fosfatasi alcalina è di origine ossea.

2 Il dosaggio della creatinuria 24h è utile per escludere ipocalciuria da raccolta inadeguata.

3 La determinazione degli Ab anti-transglutaminasi può dare falsi negativi in presenza di IgA totali ridotte (di frequente riscontro in adulti celiaci).

Tabella 6a.3
Iter diagnostico per la diagnosi di osteoporosi secondaria

I livello	<p>VES Emocromo completo Elettroforesi sieroproteica Calcemia (<i>cf. cap 15b</i>) Fosforemia (<i>cf. cap 15d</i>) Fosfatasi alcalina totale (<i>cf. cap 15g2</i>) Creatininemia Calciuria 24h (<i>cf. cap 15c</i>)</p>
II livello	<p>Calcemia ionizzata (<i>cf. cap 15b2</i>) TSH Paratormone (<i>cf. cap 15a</i>) 25-OH-vitamina D (<i>cf. cap 15e1</i>) Cortisoluria 24 ore Testosterone nei maschi Immunofissazione sierica e/o urinaria Anticorpi anti-transglutaminasi Esami specifici per patologie associate (es. ferritina, triptasi, ecc.)</p>

6b. Osteoporosi da glucorticoidi

Epidemiologia

È la più comune forma di OP secondaria: quella da assunzione di glucocorticoidi (utilizzati dallo 0.2-0.5% della popolazione generale) è più frequente di quella da ipersecrezione endogena (s. di Cushing e ipercortisolismo subclinico). Sono interessate particolarmente donne in post-menopausa, ma anche donne in pre-menopausa, uomini e bambini.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Nei pazienti con OP da ipercortisolismo endogeno l'eccesso di cortisolo può essere ricondotto alla presenza di un adenoma ipofisario ACTH-secernente o di un adenoma (o carcinoma) surrenalico cortisolo-secernente; raramente la causa dell'ipercortisolismo è rappresentata da adenoma (o carcinoma) ectopico ACTH-secernente.

Nei pazienti con assunzione di glucocorticoidi vi è una perdita ossea, spesso accelerata dalla malattia di base. **Non vi è una dose steroidea "sicura"**, poiché anche dosi di prednisone di 2.5-7.5 mg/die sono associate ad un rischio di frattura vertebrale aumentato di 2.6 volte, mentre dosi > 7.5 mg/die sono associate ad un rischio aumentato di 5 volte; è dannosa anche la terapia inalatoria (> 400 µg/die di prednisone equivalenti).

L'eccesso di glucocorticoidi ha un effetto negativo sul tessuto osseo attraverso **meccanismi diretti** ed indiretti. Infatti, determina direttamente una riduzione della sintesi ed un aumento del riassorbimento osseo per effetto sulle cellule ossee, poiché incrementa l'apoptosi di osteoblasti ed osteociti ed inibisce l'osteoblastogenesi, agisce sugli osteoclasti direttamente ed attivando il sistema RANK/RANK-L/OPG. I **meccanismi indiretti** comprendono l'ipogonadismo da inibizione della secrezione ipotalamo-ipofisaria di GnRH e gonadotropine, la riduzione della produzione di IGF-I, la riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e l'incremento della perdita renale di calcio. Il danno osseo da glucocorticoidi può essere mediato anche attraverso un aumento dell'espressione osteoblastica dell'enzima 11β-idrossisteroide-deidrogenasi, che converte il cortisone (meno attivo) in cortisolo (più attivo), o dalla presenza di alcuni polimorfismi del gene che codifica per il recettore per i glucocorticoidi, che potrebbero essere associati ad un'aumentata sensibilità ai glucocorticoidi stessi.

In questi pazienti il rischio di frattura non è prevedibile solo sulla base della densità minerale ossea, probabilmente perché è presente anche una **riduzione della qualità dell'osso** (connettività e microarchitettura), attualmente valutabile, tuttavia, solo con metodiche invasive o di ricerca.

Infine, all'aumentato rischio di frattura in questi pazienti possono contribuire **fattori extra-scheletrici**, come, ad esempio, la debolezza della muscolatura prossimale, tipica conseguenza dell'eccesso di glucocorticoidi, che predispone alle cadute.

Contesto clinico

Nei pazienti con OP da assunzione esogena di glucocorticoidi il rischio di frattura aumenta immediatamente, poiché la **perdita ossea è precoce** e maggiore nei primi 6-12 mesi di terapia: in tale intervallo viene perso il 3-12% della densità minerale. Dopo due anni di terapia la velocità di perdita si riduce, ma rimane maggiore rispetto alla norma. La perdita ossea è **reversibile** dopo la sospensione. È interessato principalmente, ma non solo, l'**osso trabecolare del rachide e del femore**.

Il 30-50% dei pazienti che assumono glucocorticoidi si **frattura**, in particolare a livello vertebrale (spesso in modo asintomatico), **per livelli di massa ossea maggiori** rispetto all'OP post-menopausale. Da ciò discende la necessità di eseguire, oltre ad una densitometria ossea lombare e femorale (*cf. cap 17c*), una Rx della colonna dorso-lombo-sacrale (*cf. cap 17d*) in tutti i pazienti in terapia con glucocorticoidi (> 5 mg/die di prednisone equivalenti per più di tre mesi). Malgrado questi dati, solo il 40% dei pazienti è trattato, anche se negli ultimi 5 anni la prescrizione di densitometrie e di terapie è aumentata rispettivamente di 2 e 3 volte. La figura 6b.1 illustra un possibile approccio diagnostico-terapeutico.

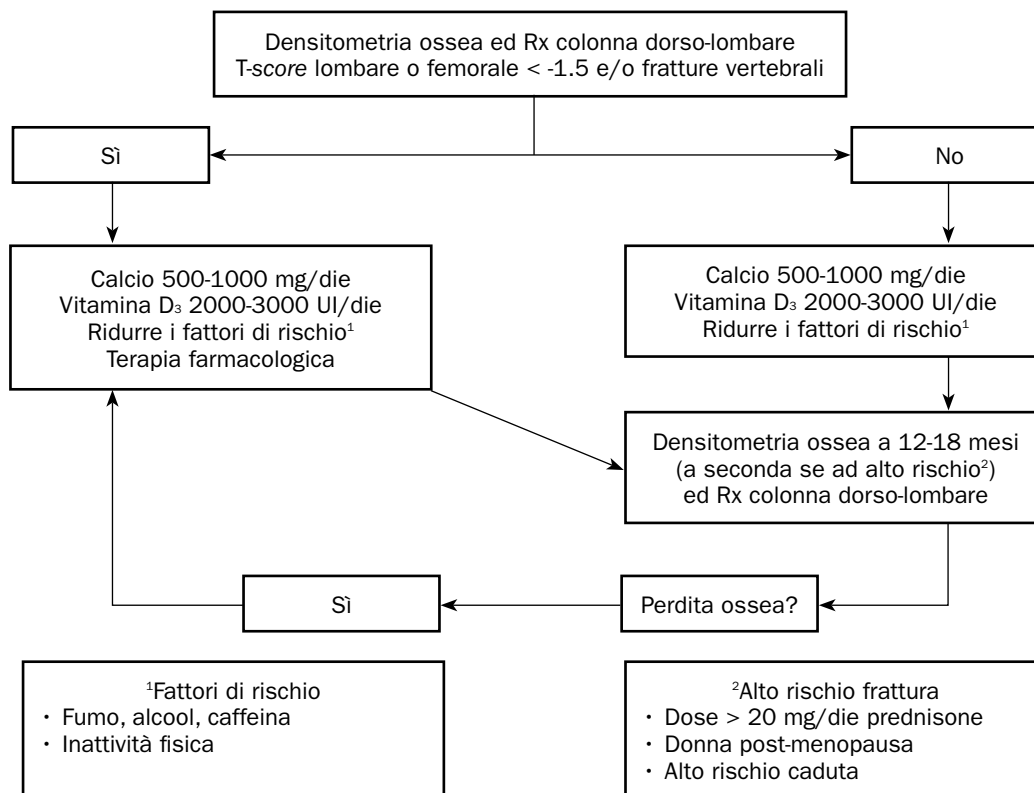


Figura 6b.1
Approccio diagnostico-terapeutico nell'osteoporosi da glucocorticoidi

(da: Saag KG, *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003)

Il monitoraggio della densità minerale e della presenza di deformazioni vertebrali deve essere stretto, in particolare nei soggetti ipogonadici, ad alto rischio di caduta o in terapia con alti dosaggi di prednisone-equivalenti.

Nei pazienti con ipercortisolismo biochimico endogeno (s. di Cushing) sono generalmente presenti i sintomi classici, come facilità alle ecchimosi, pletora, miopatia prossimale o debolezza della muscolatura prossimale, *striae rubrae*, e, nei bambini, diminuzione della velocità di crescita ed aumento di peso. Nei pazienti con s. di Cushing, si ha una grave perdita di densità

minerale ossea, che determina osteoporosi nel 60-70% dei casi, indipendentemente dal sesso e dalla presenza o meno d'ipogonadismo, con interessamento principale, ma non esclusivo, dell'osso trabecolare. Il 30-67% dei pazienti con s. di Cushing presenta fratture, in particolare rachidee, che conducono a rachialgie, cifosi e riduzione di altezza. Le fratture sono asintomatiche in circa il 50% dei casi. Il 10% dei pazienti con fratture ha una massa ossea normale e la prevalenza di frattura è simile nelle forme di origine surrenalica ed ipofisaria (50% circa), ma è maggiore nelle forme da secrezione ectopica (in cui le fratture vertebrali sono sempre presenti).

La guarigione dalla s. di Cushing determina un importante aumento della densità minerale ossea, che tuttavia si normalizza solo dopo almeno due anni e non in tutti i casi. Il rischio di frattura, significativamente aumentato nei due anni precedenti la diagnosi di ipercortisolismo, ritorna nella normalità dopo un anno dalla guarigione.

È da rilevare come la presenza di frattura vertebrale possa essere la prima manifestazione clinica di un quadro d'ipercortisolismo, altrimenti completamente asintomatico. Infatti, la condizione di "ipercortisolismo subclinico" (ovvero ipercortisolismo biochimico in assenza dei segni e sintomi classici dell'eccesso di cortisolo), che sembra avere una prevalenza non trascurabile (0.8/1000 nella popolazione generale, 10% nei pazienti con OP conclamata), determinerebbe una riduzione della massa e della qualità dell'osso ed un aumento del rischio di frattura, in particolare se vi è associato ipogonadismo. La diagnosi d'ipercortisolismo subclinico generalmente viene ricercata nei pazienti con adenoma surrenalico di riscontro incidentale. Al momento non sono disponibili dati sull'effetto della risoluzione dell'ipercortisolismo subclinico sulla massa ossea e sul rischio di frattura.

Bibliografia

- Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005, 34: 341-56.
- van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006, 79: 129-37.
- Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004, 7: 243-6.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 593-602.
- Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, et al. Osteoblastic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002, 17: 979-86.
- Huizenga Na, Koper JW, De Lange P, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 144-51.
- Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 2859-65.
- Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002, 164: 51-6.
- Chiodini I, Mascia ML, Carnevale V, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007, 147: 541-8.
- Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 3207-14.

6c. Altre osteoporosi secondarie

Da endocrinopatie

Oltre all'ipercortisolismo (*cf*r cap 6b), numerose altre malattie endocrine possono interessare il tessuto osseo, dando luogo a quadri di OP secondarie.

Iperparatiroidismo (*cf*r cap 8)

Ipogonadismo maschile (per l'ipogonadismo femminile, *cf*r cap 5)

È causa frequente di OP. In alcuni studi di popolazione è stata dimostrata una relazione diretta tra BMD e livelli di testosterone. Livelli di testosterone nel quartile inferiore si accompagnano a un incremento di 2.5 volte del rischio di frattura non vertebrale rispetto a quelli nel quartile superiore, indipendentemente dai valori di BMD.

Nei maschi ipogonadici il *turn-over* scheletrico sembra aumentato e nei pazienti con s. di Klinefelter il trattamento più precoce con testosterone si associa a un miglioramento della BMD.

Non va dimenticato il ruolo degli estrogeni, essenziale per una buona qualità del tessuto osseo, come dimostrato da uno studio su maschi con deficit dell'aromatasi (converte testosterone in estrogeni), in cui la BMD appare particolarmente compromessa.

Ipertiroidismo

Gli ormoni tiroidei inducono il reclutamento e l'attivazione di nuove unità multifunzionali ossee (*cf*r cap 2). Vengono perciò consensualmente stimulate l'attività di osteosintesi e il riassorbimento osseo, incrementando il volume di osso riassorbito: l'accorciamento del ciclo di rimodellamento riduce prevalentemente la fase di osteosintesi.

I pazienti con tireotossicosi hanno BMD ridotta; l'anamnesi di ipertiroidismo è un fattore di rischio specifico per le fratture da OP, che avvengono più precocemente che nella popolazione di controllo. La correzione dell'ipertiroidismo comporta un aumento di BMD e una riduzione del rischio di frattura.

Si riteneva che l'impiego di ormoni tiroidei a dosi TSH-soppressive per il trattamento dei carcinomi tiroidei a maggior rischio o, in passato, per il trattamento anti-strumigeno potesse essere deleterio per il tessuto osseo. Le evidenze disponibili riguardano la BMD in donne dopo la menopausa: in queste pazienti la perdita ossea sembra > 1%/anno rispetto ai controlli, mentre sono meno chiari i dati sul rischio di frattura. È, quindi, auspicabile limitare l'impiego di L-tiroxina a livelli TSH-soppressivi ai soli casi di tumore tiroideo ad alto rischio, valutando comunque attentamente i fattori di rischio per OP.

Deficit di GH

Gli effetti del deficit di GH sullo sviluppo somatico in età pediatrica sono ben noti e la terapia sostitutiva con GH può ripristinare un'adeguata crescita scheletrica e avere effetti positivi sul trofismo osseo.

L'impatto del deficit di GH sul metabolismo osseo dell'adulto è meno chiaro: sembra esserci una maggiore incidenza di fratture, indipendentemente dallo stato gonadico o dalla coesistenza del deficit di altre tropine ipofisarie.

Oltre all'effetto diretto e mediato dall'IGF-I, il deficit di GH sembra modificare il *pattern* secretorio del PTH e ridurre l'efficacia dei suoi effetti. La terapia con GH esogeno sembra migliorare la BMD, mentre non è ancora chiaro se possa ridurre il rischio di fratture.

Iperprolattinemia e acromegalia

Il maggiore fattore di rischio per OP nei prolattinomi è l'ipogonadismo, dovuto all'effetto inibitorio degli elevati livelli di PRL sul GnRH e, nel caso dei macroprolattinomi, anche alla compressione da parte dell'adenoma. La durata di malattia è il principale fattore di rischio per OP, anche se nei pazienti con iperprolattinemia sembrano essere presenti livelli di PTH-rP più elevati.

Nell'acromegalia, gli eccessivi livelli di GH promuovono il *turn-over* scheletrico, ma stimolano anche la produzione di IGF-BP, TNF- α e IL-1. La prevalenza di OP, così come di fratture, tuttavia, è stata valutata in piccole casistiche con risultati non univoci: è stata riportata una ridotta BMD in sede lombare, mentre sembra aumentata in sede radiale; nelle donne acromegaliche in menopausa la prevalenza delle deformità vertebrali, espressione di cedimenti vertebrali, è maggiore che nelle non acromegaliche, ma non è chiaro se l'acromegalia incrementi realmente il rischio di frattura. L'ipogonadismo secondario alla compressione dell'ipofisi da parte dell'adenoma può costituire un fattore di rischio specifico per OP.

Diabete

Nei diabetici di tipo 1 i livelli di BMD sono inferiori rispetto alla popolazione generale, senza che si sia dimostrata una maggior incidenza di fratture. Malgrado l'attività osteoblastica sia compromessa, il meccanismo di perdita della BMD nei pazienti con diabete di tipo 1 non è ancora noto, anche se si è ipotizzato che possano avere un ruolo i bassi livelli di IGF-I e di IGF-BP.

Nel diabete di tipo 2 i dati sulla riduzione di BMD e fratture appaiono ancora più contraddittori e non conclusivi.

Da malattie gastroenteriche e chirurgia bariatrica

L'importanza dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo (*cfr cap 1*) rende ragione del fatto che molte malattie gastroenteriche possano avere conseguenze sul tessuto osseo. La riduzione dell'assorbimento di calcio e vitamina D fa parte del quadro delle sindromi da **malassorbimento**: può essere dovuto a celiachia, malattie infiammatorie intestinali, insufficienza pancreatica, malattie epatiche, oppure a cause iatrogene, quali gastrectomia e chirurgia bariatrica, in particolare il *by-pass* digiuno-ileale.

Elemento comune in queste condizioni è l'**osteomalacia** (*cfr cap 13b*), cui può essere associata o meno l'OP. Infatti, oltre a calcio e vitamina D, può essere ridotto l'assorbimento di altri nutrienti (proteine, oligoelementi), che contribuiscono al peggioramento dell'OP.

La **celiachia** è una causa frequente di osteomalacia od OP (> 80% nei non trattati o con ritardo diagnostico): non raramente questi pazienti possono presentarsi all'esordio con fratture costali o vertebrali, raramente con fratture femorali. Il malassorbimento di calcio è maggiore di quello di vitamina D.

Meccanismo analogo nell'indurre OP possono avere le **malattie infiammatorie intestinali**, particolarmente il morbo di Crohn, in cui l'esclusione funzionale di lunghi tratti ileali limita la circolazione entero-epatica della vitamina D e il suo assorbimento, spesso ridotto anche in conseguenza di interventi di resezione ileale di grande entità. Malgrado una relativa frequenza di osteomalacia e osteoporosi (fino al 70% in alcune casistiche), nel morbo di Crohn le fratture sono inferiori al 10%, mentre il coinvolgimento osseo è ancora minore nella RCU. Poiché

lo stato flogistico può influenzare il sistema OPG/RANK-L e visto il ruolo dei corticosteroidi nel trattamento delle IBD, è giustificato pensare a una patogenesi multifattoriale dell'OP.

L'**insufficienza pancreatica** indotta da pancreatite, malattia fibrocistica o pancreasectomia è stata associata a ridotta BMD e incrementata incidenza di fratture, con meccanismo fisiopatologico complesso: oltre al malassorbimento di molti nutrienti, può intervenire anche il trattamento farmacologico (steroidi) e nella fibrosi cistica l'ipogonadismo.

La sintesi epatica di 25-OH-vitamina D può essere ridotta in alcune **malattie epatiche**, quali la cirrosi epatica. Anche se i livelli plasmatici di 25-OH-D non sembrano particolarmente compromessi, questi pazienti sono spesso sottoposti a trattamenti farmacologici protratti (steroidi e interferone o immunomodulatori, *vedi oltre*). Si osservano osteopenia vertebrale nel 50% dei casi e fratture costali e vertebrali nel 30%.

Nei pazienti sottoposti a **gastrectomia** aumentano il numero di pseudo-fratture e fratture femorali, mentre in oltre il 70% dei soggetti sottoposti a **by-pass digiuno-ileale** sono stati descritti dopo 1-5 anni casi gravi di osteomalacia e già dopo 3 mesi dall'intervento compare la riduzione di calcio, magnesio, vit D.

Da farmaci e nei trapiantati

Inibitori dell'aromatasi e GnRH-agonisti

L'impiego di farmaci che bloccano l'azione degli ormoni sessuali è pratica comune in alcuni tumori endocrino-dipendenti.

Nel carcinoma mammario inizialmente sono stati impiegati SERM (tamoxifene) con un effetto protettivo a livello scheletrico, mentre i farmaci inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo ed exemestane), associati o meno a GnRH-analoghi, inducono una riduzione nei livelli circolanti di estrogeni, tale da causare un'accelerazione nella perdita di BMD ed un aumentato rischio di frattura (11% vs 7.7%).

L'impiego maggiore dei GnRH-analoghi è nel carcinoma della prostata, dove si associano ad un incremento del numero di fratture (dopo nove somministrazioni frequenza non diversa da quella dei maschi sottoposti a orchietomia).

Anti-epilettici

Gli anti-epilettici tradizionali (barbiturici, difenilidantoina e carbamazepina) sono induttori enzimatici epatici, che incrementano la *clearance* epatica della vitamina D, riducendone perciò i livelli circolanti unitamente a quelli del calcio. In passato sono stati descritti casi di grave rachitismo e osteomalacia (*cf cap 13b*) nel 60% dei pazienti istituzionalizzati. Questa condizione incrementava ulteriormente il rischio di frattura, già particolarmente grave per le cadute a terra durante le crisi convulsive.

I farmaci di più recente impiego (ad esempio il valproato) non fanno correre questo rischio.

Immunomodulatori e trapianti

La sopravvivenza sempre più lunga dei pazienti sottoposti a trapianto d'organo, in seguito a terapie più aggressive, ha consentito di far emergere in questi pazienti problemi clinici come l'OP, che vanno assumendo sempre maggior rilevanza.

I farmaci immunomodulatori che si associano comunemente ai glucocorticoidi hanno di per sé un effetto deleterio sullo scheletro in modelli animali: la ciclosporina induce importante perdita di osso trabecolare e il tacrolimus ha un effetto osteopenizzante importante nel ratto. Resta da chiarire quale sia l'effetto di questi farmaci sul tessuto osseo, rispetto ai corticosteroidi con cui vengono comunemente associati, ma il risultato ultimo è che l'OP è presente nel 40-75% dei pazienti trapiantati, con fratture nel 36-60% dei casi.

Le patologie di base (l'insufficienza renale nel trapiantato di rene, la sintesi epatica compromessa nel trapiantato di fegato), la terapia preliminare al trapianto (glucocorticoidi nel trapianto di polmone, terapie citostatiche impegnative nel trapianto di midollo) costituiscono fattori di rischio per fratture da OP.

Nel periodo successivo al trapianto è frequente un'accelerazione della perdita ossea e spesso le fratture sono più frequenti nel primo anno dopo il trapianto.

Il trattamento dell'OP in questi pazienti prevede un accurato inquadramento diagnostico preliminare al trapianto, attraverso una valutazione della BMD con DEXA (*cfr cap 17c*) e radiografia del rachide (*cfr cap 17d*), oltre a determinazioni di calcemia (*cfr cap 15b*), 25-OH-vitamina D (*cfr cap 15e1*), PTH (*cfr cap 15a*), TSH e (nei maschi) testosterone.

Glitazonici

I glitazonici, impiegati nel trattamento del diabete di tipo 2 con iperinsulinismo, esercitano la loro azione attraverso l'attivazione dei recettori per il PPAR γ . Sembrano indurre incremento dell'adiposità nel midollo, inibire l'osteoblastogenesi e inibire parzialmente l'aromatasi, sbilanciando il *turn-over* osseo a favore del riassorbimento. È stato segnalato un incremento delle fratture nelle donne diabetiche in terapia con glitazonici.

Prazolici

Anche gli inibitori della pompa protonica sono stati associati ad un incremento del rischio di frattura, prevalentemente femorale, in almeno 4 valutazioni di tipo retrospettivo, specie durante un uso protratto. Sebbene non sia chiaro il meccanismo di tale associazione, è presumibile che la ridotta acidità gastrica possa rallentare l'assorbimento di calcio.

Miscellanea

L'impiego di **metotrexate** è stato associato ad un aumentato rischio di OP, con meccanismi che restano però da chiarire.

L'azione dell'**eparina** sembra essere invece quella di inibire l'attività osteoblastica.

L'impiego di derivati dell'**alluminio** e di anti-acidi nei bagni di dialisi e in corso di nutrizione parenterale è stato associato ad una riduzione della BMD da osteomalacia (*cfr cap 13b*), ma tale rilievo ha valore prevalentemente storico, vista la riduzione dell'impiego di tali sali negli ultimi tempi.

Bibliografia

- Stein E & Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32: 115-34.
- Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009, 23: 769-79.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 1009-20.
- Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002, 77: 453-68.
- Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990, 19: 35-63.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women: study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995, 332: 767-73.
- Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002, 287: 47-54.
- Compston JE, Vedi S, Gianetta E, et al. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology* 1984, 87: 350-6.
- Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women in early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2007, 8: 119-27.

- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effects of anastrozole on bone mineral density: 5 year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial. J Clin Oncol 2008, 26: 1051–7.*
- Diamond TH, Hiagno CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. Cancer 2004, 100: 892–9.*
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. Epilepsia 2004, 45: 1330–7.*
- Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. BMJ 2007, 334: 551.*
- Kats S. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: risk factors, prevention, and treatment. Rev Gastroenterol Dis 2006, 6: 63–71.*
- Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. Am J Med 1998, 104: 459–69.*
- Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. Endocr Rev 2008, 29: 535–59.*

7. Forme “non classiche” di osteoporosi

7a. Osteoporosi nell'infanzia e nell'adolescenza

Piernicola Garofalo & Daniela Gucciardino

Esistono numerose classificazioni dell'osteoporosi, a seconda che si consideri il meccanismo patogenetico, l'età di insorgenza, l'associazione con altre patologie, i distretti scheletrici interessati, ecc.

Una prima semplice classificazione consiste nel dividere le osteoporosi primitive da quelle secondarie. In età evolutiva le condizioni associate ad **osteoporosi primaria** sono rare e sono rappresentate essenzialmente da forme genetiche. Le forme di **osteoporosi secondaria**, che rappresentano la grande maggioranza, possono essere dovute a varie cause; le più frequenti sono le malattie croniche, l'uso prolungato di alcuni farmaci, in particolare dei corticosteroidi, alterazioni nutrizionali, disordini metabolici, malattie endocrine e immobilizzazione/scarso uso. La patogenesi è spesso multifattoriale.

Tabella 7a.1
Cause di osteoporosi in età evolutiva

Primitive	Genetiche		
Secondarie	Sistemiche	Endocrine	S. di Cushing Ipertiroidismo Iperparatiroidismo (<i>cf. cap 8</i>)
		Gastrointestinali	Malassorbimenti Gastrectomia Epatopatie
		Ematologiche	Mieloma multiplo Leucemie
		Patologie tessuto connettivo	Osteogenesi imperfetta (<i>cf. cap 14b</i>) S. di Marfan
		Reumatiche	Artrite reumatoide Altre malattie del collagene
		Iatrogene	Corticosteroidi Anti-epilettici Eparina Ecc.
		Da ridotto stimolo meccanico	
	Distrettuali	Post-traumatiche Da disuso	

Tabella 7a.2
Cause più frequenti di osteoporosi/osteopenia in relazione all'età di insorgenza

Neonato	Malattie genetiche (osteogenesi imperfetta, <i>cf. cap 14b</i>)
Prima infanzia	Malassorbimento Deficit apporto di calcio, vitamina D Abuso di steroidi Malattie genetiche
Adolescenza	Malassorbimento Deficit apporto di calcio, vitamina D Abuso di steroidi Ipogonadismo Anoressia Malattie croniche (IRC, ...)

Bibliografia

- Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010, doi:10.1210/er.2009-0044.
- Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol* 2008, 159 Suppl 1: S33-9.
- Gafni R, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004, 144: 253-7.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004, 363: 1377-85.
- Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Min Res* 2005, 20: 783-9.
- Ramon I, Kleyen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2010, 162: 1-10.
- Rovner AJ. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis. *Pediatrics* 2008, 122: 907-8.
- Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Dual energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008, 11: 43-58.
- Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, et al. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999, 135: 182-8.
- ISCD 2007 Official Positions-Combined-Adult and Pediatric of the International society for clinical densitometry.
- Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract* 2007, 13: 513-20.
- Delalande D, Jung C, Labedan I, et al. Juvenile osteoporosis *Arch Pediatr* 2008, 15: 420-30.
- Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr* 2009, 21: 77-82.
- Funke S, Morava E, Czakó M, et al. Metabolic bone disease in premature infants and genetic polymorphisms. *Orv Hetil* 2007, 148: 1957-65.
- Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs* 2005, 7: 295-323.
- Marcelli C. Osteoporosis in children and adolescents. *Presse Med* 2007, 36: 1078-83.
- Adami S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Reumatismo* 2009, 61 Suppl X.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001, 81: 239-297.
- Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate and magnesium. *Calcium and Bone Disorders in children and adolescent. Endocr Dev* 2009, Karger, Basel, vol 16: pp 8-32.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. International Society for clinical densitometry 2007. Adult and pediatric official position. *Bone* 2008, 43: 1115-21.
- Kruse K. Vitamin D and Parathyroid, *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Karger, Basel, 2003: pp 240-58.*
- Carmeliet G, Van Cromphaut S, Daci E, et al. Disorders of calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003, 17: 529-46.
- Cromer B, Harel Z. Adolescents: at increased risk for osteoporosis? *Clin Pediatr* 2000, 39: 565-74.
- Weaver CM. Vitamin D, calcium homeostasis, and skeleton accretion in children. *J Bone Miner Res* 2007, 22 Suppl 2: V45-9.
- Santarosa B, Peters E, Martini LA. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010, 54: 179-85.
- Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, et al. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000, 16: 281-96.
- Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002, 17 Suppl 2: N24-9.
- Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008, 29: 22-32.
- Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2006, 1: 38.
- Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)* 2009, 8: 23-8.

7b. Osteoporosi della gravidanza e dell'allattamento

Michele Zini

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

L'osteoporosi della gravidanza e dell'allattamento (PLAO – *Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis*) è una condizione di non frequente riscontro, caratterizzata da rapida perdita di contenuto minerale osseo durante la gravidanza, che perdura e si aggrava durante l'allattamento.

Eziologia

Non è nota, anche se fattori genetici ed ereditari sono probabilmente coinvolti. Fattori predisponenti sembrano essere prolungati periodi di oligo-amenorrea, insufficiente apporto alimentare di calcio, menarca ritardato.

Contesto clinico

A causa dell'aumento del carico sul rachide ad opera dell'utero gravido, la PLAO è frequentemente associata a fratture vertebrali da fragilità. La sintomatologia compare nel terzo trimestre di gravidanza o durante il puerperio. Il quadro clinico è a volte severo, con importante componente dolorosa legata alle fratture vertebrali e necessità di ricorrere alla vertebroplastica.

Deve essere sospettata in tutte le donne in gravidanza o in puerperio con dolore rachideo importante.

La PLAO ha la tendenza a migliorare spontaneamente dopo lo svezzamento, con recupero densitometrico spontaneo, quantificabile mediamente in 3-8%.

Esami di base

Generalmente c'è aumento della fosfatasi alcalina ossea e a volte degli indici di rimaneggiamento osseo (*cfr cap 15g*).

Esami strumentali

Rx rachide (*cfr cap 17d*): possibile evidenza di deformazioni e fratture vertebrali.

Densitometria ossea (*cfr cap 17c*): possibile riscontro di perdita anche grave di densità minerale ossea. Vista l'età di insorgenza, la maggior parte delle pazienti che sviluppano una PLAO non dispone di una precedente misurazione di densità ossea, anche se non si può escludere che questa insorga su una pre-esistente osteopenia.

Bibliografia

- Kara G, Ozçakar L, Malas FU, et al. Pregnancy-associated osteoporosis revisited. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 281: 777-8.
- Bayram S, Ozturk C, Sivrioglu K, et al. Kyphoplasty for pregnancy-associated osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine* 2006, 73: 564-6.
- Peris P, Guañabens N, Monegal A, et al. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20: 697-700.
- Smith R, Phillips AJ. Osteoporosis during pregnancy and its management. *Scand J Rheumatol* 1998, 107 Suppl: 66-7.
- Liel Y, Atar D, Ohana N. Pregnancy-associated osteoporosis: preliminary densitometric evidence of extremely rapid recovery of bone mineral density. *South Med J* 1998, 91: 33-5.
- Smith R, Ostlere S, Athanasou N, et al. Pregnancy-associated osteoporosis. *Lancet* 1996, 348: 402-3.
- Khastgir G, Studd JW, King H, et al. Changes in bone density and biochemical markers of bone turnover in pregnancy-associated osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103: 716-8.
- Rizzoli R, Bonjour JP. Pregnancy-associated osteoporosis. *Lancet* 1996, 347: 1274-6.
- Funk JL, Shoback DM, Genant HK. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: natural history of changes in bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43: 373-82.
- Khastgir G, Studd J. Pregnancy-associated osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101: 836-8.
- Blanch J, Pacifici R, Chines A. Pregnancy-associated osteoporosis: report of two cases with long-term bone density follow-up. *Br J Rheumatol* 1994, 33: 269-72.
- Dunne F, Walters B, Marshall T, et al. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, 39: 487-90.
- Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985, 1(8439): 1178-80.

8. Iperparatiroidismo primario

Laura Gianotti

Dati Clinici

Epidemiologia

L'iperparatiroidismo primitivo (pHPT) è la causa più frequente di ipercalcemia. Malattia abbastanza rara sino a 30 anni fa, è attualmente divenuta più frequente, grazie alla diffusione del dosaggio automatico della calcemia, fino a raggiungere il terzo posto tra le malattie endocrino-metaboliche dopo il diabete e le tireopatie (1). La sua incidenza attuale è stimata intorno a 20-30 nuovi casi/anno/100.000 abitanti e la sua prevalenza si colloca intorno all'1% nella popolazione adulta, superando il 2% dopo i 55 anni, con un rapporto femmine/maschi di 3 a 1.

Eziologia

La forma **sporadica** è la più frequente (95% dei casi) e non sono noti sicuri fattori di rischio, anche se una pregressa irradiazione della regione del capo/collo può avere un ruolo predisponente (2).

Le forme **ereditarie** di pHPT sono relativamente rare (< 5%) (3) e comprendono (*cfr cap 18a*):

- MEN I: neoplasie multiple endocrine e non endocrine, associate in modo variabile (l'associazione più frequente è rappresentata da adenoma paratiroideo, tumori entero-pancreatici e adenomi ipofisari);
- MEN II A: carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e pHPT, quest'ultimo nel 20-30% dei casi;
- pHPT-*Jaw Tumor Syndrome*: in questa situazione il pHPT (non raramente sostenuto da un carcinoma paratiroideo) è associato a tumori ossificanti della mandibola, cisti renali e altri tipi di lesioni;
- pHPT familiare "isolato": non riconosce una precisa causa genetica, anche se in taluni casi è stata identificata la mutazione della MEN I;
- pHPT neonatale: forma molto rara ma anche molto grave, caratterizzata da severa ipercalcemia, dovuta ad una mutazione omozigote del gene codificante il *calcium-sensing receptor*.

L'adenoma paratiroideo singolo è di gran lunga la causa più frequente di malattia (80% dei casi), mentre gli adenomi multipli sono descritti nel 2-4% dei casi (perlopiù nelle forme eredofamiliari) e nei restanti casi la malattia è sostenuta dall'iperplasia ghiandolare diffusa. Il carcinoma paratiroideo è molto raro (< 0.5%).

Clinica

Manifestazioni ossee

Sebbene il PTH a livello fisiologico (o anche sovra-fisiologico per un tempo limitato) abbia azione stimolante l'anabolismo osseo con azione diretta sull'osteoblasta (*cfr cap 4a*), il suo eccesso prolungato nel tempo, come nel pHPT, ha un effetto catabolico sull'osso, più evidente sul tessuto corticale (7). I pazienti con pHPT possono avere quindi una **ridotta massa ossea**, soprattutto nei siti ricchi di osso corticale (radio ultradistale), con un relativo risparmio o addirittura un incremento della BMD a livello dell'osso trabecolare (vertebre). Vari studi randomizzati hanno dimostrato un incremento di BMD dopo la paratiroidectomia. La

misurazione della BMD è parte essenziale del *management* della malattia: la BMD dovrebbe essere valutata a livello vertebrale, del polso e del femore. Il grado di perdita ossea riflette la gravità del pHPT e rappresenta un criterio per decidere fra raccomandazione chirurgica e sorveglianza clinica (5) (tab 8.1).

Tabella 8.1
Raccomandazioni per la paratiroidectomia nel pHPT asintomatico

Parametro	Cut-off per indicazione chirurgica
Calcemia (cfr cap 15b1)	> 1 mg/dL sopra la normalità
Calciuria 24 ore (cfr cap 15c)	non raccomandata
Clearance creatinina	< 60 mL/min
BMD (cfr cap 17c)	T-score < -2.5 su qualunque sito oppure presenza di fratture da fragilità
Età	< 50 anni

In caso di scelta terapeutica non chirurgica (sorveglianza clinica o terapia medica), è ritenuto ragionevole misurare la BMD ogni 12-24 mesi (5) (tab 8.2).

Tabella 8.2
Raccomandazioni per la sorveglianza clinica nel pHPT asintomatico

Parametro	Frequenza di monitoraggio
Calcemia (cfr cap 15b1)	annuale
Calciuria 24 ore (cfr cap 15c)	non raccomandata
Clearance creatinina	non raccomandata
Creatininemia	annuale
BMD (cfr cap 17c)	ogni 12-24 mesi
Rx addome	non raccomandata

Nonostante la compromissione della BMD a livello corticale e il relativo risparmio a livello trabecolare, la maggior parte degli studi riporta un **incremento del rischio di fratture vertebrali** nei pazienti con pHPT, con età e sesso femminile come fattori predittivi di frattura.

Il deficit di massa ossea nel pHPT è aggravato dalla concomitanza di insufficienza renale cronica, anche di grado modesto, e dall'ipovitaminosi D (cfr cap 13a).

Le complicanze ossee conclamate sono invece oggi sempre più rare e definiscono il quadro dell'**osteite fibroso-cistica** (tab 8.3), caratterizzata clinicamente da dolore osseo e radiologicamente da riassorbimento osseo sub-periostale falangeo, aspetto del cranio a "sale e pepe", cisti ossee e tumori bruni delle ossa lunghe.

Tabella 8.3
Lesioni ossee conclamate nell'iperparatiroidismo

Osteopenia generalizzata, specie a carico dell'osso corticale (polso)
Cisti ossee
Fratture patologiche
Granulazione del cranio "a sale e pepe"
Scomparsa della lamina dentaria
Erosioni sub-periostali, specie a carico delle falangi

Manifestazioni renali

La **nefrolitiasi**, spesso bilaterale, è di osservazione meno frequente rispetto al passato, ma resta comunque la complicanza più comune della malattia (circa 20% dei casi). Altre compli-

canze renali del pHPT sono l'ipercalciuria (*cf. cap 10b*) e la nefrocalcinosi, la cui prevalenza non è nota. È infine riportato un rischio aumentato di insufficienza renale.

Manifestazioni neuromuscolari

È relativamente comune il riscontro di astenia e maggiore affaticabilità muscolare. È rara ma descritta una sindrome neuromuscolare, caratterizzata da atrofia delle fibre muscolari di tipo II.

Manifestazioni neuropsichiatriche

Comprendono sonnolenza, umore depresso, psicosi, ridotta interazione sociale e disfunzioni cognitive. La prevalenza esatta di queste manifestazioni non è nota e la presenza dei sintomi neuropsichiatrici non è inclusa ad oggi tra i criteri per la scelta chirurgica nel pHPT.

Manifestazioni gastroenteriche

Comprendono ulcera peptica e pancreatite, ma casistiche ampie e recenti riportano una prevalenza analoga a quella della popolazione generale.

Manifestazioni cardiovascolari

Comprendono ipertensione arteriosa, ispessimento dell'intima-media carotidea, calcificazioni miocardiche e valvolari, ipertrofia ventricolare e disfunzione diastolica (queste ultime due non confermate in tutti gli studi, in particolare in quelli condotti su popolazioni asintomatiche). Manca l'evidenza definitiva di miglioramento della funzione cardiovascolare dopo l'intervento.

Manifestazioni metaboliche

Comprendono insulino-resistenza, intolleranza glicidica, ipertrigliceridemia, riduzione dei livelli di colesterolo-HDL e iperuricemia. È riportata un'aumentata prevalenza di diabete mellito tipo 2, ma non tutti gli studi concordano in tal senso. Il pHPT sembra inoltre associarsi ad un peso corporeo più elevato (8). È stata ipotizzata una relazione tra la maggiore frequenza di anomalie metaboliche e cardiovascolari e l'aumento della mortalità cardiovascolare nel pHPT riportata in alcuni studi epidemiologici. È stato anche osservato un rischio aumentato di neoplasie maligne, non confermato però da recenti studi.

Rilievi obiettivi di malattia

Non ci sono segni fisici specifici del pHPT. Gli adenomi paratiroidei sono raramente palpabili e, se si apprezza una tumefazione del collo in un paziente con pHPT, più verosimilmente il nodulo potrà essere un nodulo tiroideo o un carcinoma paratiroideo.

La cheratopatia dovuta alla deposizione di fosfato di calcio nelle aree corneali esposte è rara e si presenta solo quando le concentrazioni di calcio e fosforo sono entrambe elevate.

Forme sintomatiche, silenti e normocalcemiche

La presentazione clinica del pHPT è profondamente cambiata nelle ultime decadi (4). In passato questa malattia si presentava con un quadro clinico tipico e "sintomatico", caratterizzato da lesioni ossee radiologicamente riconoscibili e talora deformanti, nefro-urolitiasi (spesso ad andamento ricorrente) e sintomi neurologici dovuti all'ipercalcemia. Più recentemente, invece, le forme tipiche di malattia sono divenute una minoranza, soprattutto nei paesi nord-americani ed europei.

Il quadro clinico moderno è spesso **silente** o con manifestazioni sfumate e si presenta spesso come ipercalcemia asintomatica riscontrata occasionalmente durante indagini di *routine* (5). I pazienti con pHPT asintomatico presentano comunemente un'ipercalcemia lieve, talora

intermittente. Occasionalmente presentano una normocalcemia e negli ultimi anni - grazie all'estensione delle indicazioni per la misurazione del PTH, come nello *screening* dell'osteoporosi (*cf* cap 5 e 6) e della calcolosi renale - questa nuova presentazione del pHPT sembra aver assunto un'entità propria, il cosiddetto **pHPT normocalcémico** (6).

La sua caratterizzazione è ancora avvolta da un velo di "indeterminatezza", specie per quanto concerne epidemiologia e fisiopatologia. L'epidemiologia risente di difetti di base legati alla selezione di popolazioni appartenenti a gruppi a rischio e non alla popolazione generale; in alcuni studi è comunque riportato che circa il 20-30% delle nuove diagnosi di pHPT si presenta in forma normocalcémica.

Per quanto concerne l'eziopatogenesi, se da un lato alcuni Autori ipotizzano un contributo dell'ipovitaminosi D (*cf* cap 13a) nello sviluppo del pHPT normocalcémico, altri considerano come *primum movens* una resistenza tissutale generalizzata al PTH, che spiegherebbe il mantenimento della normocalcemia a fronte dell'incremento del PTH. Questa interpretazione non spiega, peraltro, perché solo alcuni casi di pHPT normocalcémico si presentino in forma asintomatica. A questo riguardo è dunque prevalsa più recentemente l'ipotesi che il pHPT normocalcémico rappresenti un'espressione di malattia a sé o una forma precoce della malattia sintomatica.

Non raramente il pHPT normocalcémico si presenta in forma sintomatica. Le manifestazioni ossee, se presenti, sembrano essere stabili negli anni, sebbene una certa percentuale di soggetti mostri un progressivo declino di massa ossea che colpisce tutti i siti e non solo l'osso corticale. Tale andamento clinico sembra suggerire una peculiare espressione clinica del pHPT normocalcémico (6).

La crisi paratiroidea

È rara e si stima possa verificarsi nell'1-2% nei pazienti con pHPT noto.

È caratterizzata da ipercalcemia molto grave (> 14-15 mg/dL), disidratazione e segni clinici neurologici sino al coma. In alcuni casi si verifica in pazienti con pHPT già diagnosticato, in altri come primo riscontro di malattia. Il meccanismo che conduce alla crisi paratiroidea non è noto, ma spesso entrano in gioco una malattia intercorrente, una deplezione di volume o un infarto emorragico di un adenoma paratiroideo (9).

Esami di base e test dinamici

Gli indici biochimici caratteristici della malattia sono l'**ipercalcemia** (*cf* cap 15b) e l'**aumento**, assoluto o relativo, dei livelli circolanti di **PTH** (*cf* cap 15a1). Nella maggior parte dei casi l'ipercalcemia è di grado lieve, talora intermittente o nel *range* alto di normalità, mentre la fosforemia (*cf* cap 15d) si colloca nella parte bassa del *range* di normalità. Se disponibile e affidabile, la determinazione del **calcio ionizzato** (*cf* cap 15b2) va affiancata a quella della calcemia totale; in ogni caso la calcemia totale va corretta considerando il livello di albumina circolante secondo un'apposita formula (*cf* cap 25).

La calciuria (*cf* cap 15c) è elevata in circa il 50% dei pazienti: la sua determinazione è importante per discriminare le forme di ipercalcemia familiare benigna (ipocalciurica) (*cf* cap 10a). La fosfatasi alcalina totale è spesso ai limiti superiori della norma, mentre gli indici di *turn-over* osseo (osteocalcina, fosfatasi alcalina ossea e *cross-link* urinari) (*cf* cap 15g) risultano elevati nel 40-80% dei pazienti, a seconda delle casistiche. I livelli di 25-OH-vitamina D (calcidiolo) sono spesso ridotti (*cf* cap 15e1), mentre quelli di 1-25(OH)₂-vitamina D (calcitriolo) risultano normali o elevati, per il noto effetto stimolante del PTH sulla conversione di calcidiolo in calcitriolo (*cf* cap 3).

Nella **diagnosi differenziale** occorre ricordare l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH),

forma di ipercalcemia (*cf*r cap 10a) dovuta alla mutazione eterozigote del gene codificante il *calcium-sensing receptor*, in cui l'ipercalcemia, di solito molto lieve, è riconoscibile in giovane età o nell'infanzia, spesso è presente familiarità e la calciuria è ridotta, con un rapporto calcio/creatinina urinari < 0.1.

Poiché l'ipercalcemia può essere anche **iatrogena**, correlata all'uso di diuretici tiazidici o di litio, i pazienti ipercalcemici trattati con questi farmaci andrebbero rivalutati dopo alcune settimane dalla sospensione del farmaco.

Esami strumentali

Non vanno considerati tra gli elementi diagnostici, ma solo per la localizzazione pre-operatoria della lesione paratiroidea, indispensabile in caso di tecniche chirurgiche mini-invasive.

Tecniche di immagine di primo livello

Ecografia del collo (*cf*r cap 17a) e scintigrafia paratiroidea con ⁹⁹Tc-sestaMIBI (*cf*r cap 17b1); la percentuale di successo di quest'ultima si aggira intorno all'80% e diminuisce in presenza di gozzo multinodulare. Da quanto si ricava dalle numerose casistiche pubblicate negli ultimi dieci anni, ecografia e scintigrafia presentano una sensibilità comparabile:

- 80-90% nelle forme unghiandolari;
- 40-50% nelle forme plurighiandolari.

Entrambe le metodiche sono operatore- e/o procedura-dipendenti; inoltre, la *performance* diagnostica raggiunta presso centri dedicati alla patologia paratiroidea può non essere riproducibile ovunque. Nel caso di operatori esperti, e di una corretta selezione dei pazienti, il potere predittivo positivo di una localizzazione ecografica o scintigrafica raggiunge il 90-95%. L'impiego combinato delle due metodiche accresce la sensibilità dello studio di localizzazione fino al 95%, con un valore predittivo positivo che si avvicina al 100%. L'interpretazione combinata di entrambi gli studi da parte dello stesso medico o la discussione diretta fra gli specialisti nella stessa seduta è superiore all'interpretazione separata. Inoltre, il ricorso ad entrambi consente una localizzazione positiva nel 35% dei casi che presentano un primo studio di immagine negativo. Il confronto delle informazioni fornite da modalità di tipo metabolico come la scintigrafia e di tipo morfologico come l'ecografia (la TC e la RM) rappresenta sicuramente un valore aggiunto nella gestione clinico-terapeutica del paziente.

Tecniche di immagine di secondo livello

TC e RM, indicate solo in casi rari e particolari (*cf*r cap 17e1).

Ruolo dell'*imaging* paratiroideo

La diagnostica per immagini ha un ruolo importante nella gestione clinica del paziente, in quanto:

- è in grado di determinare un **impatto** significativo **sull'orientamento terapeutico**:
 - nei quadri di malattia lieve, l'evidenza ecografica e/o scintigrafica di un voluminoso adenoma può corroborare l'indicazione chirurgica;
 - una sicura localizzazione della paratiroide patologica è la premessa per un approccio chirurgico focalizzato e mini-invasivo;
- può contribuire a rafforzare la diagnosi della malattia: p.e. nei pazienti con quadro biochimico ambiguo (PTH elevato e calcemia ai limiti superiori del *range*), la positività degli studi di immagine può costituire un contributo alla definizione diagnostica. Anche in questi casi,

l'*imaging* paratiroideo deve essere introdotto da un corretto inquadramento del paziente e da un solido razionale clinico. In altre parole, è necessario partire da una corretta valutazione della probabilità pre-test di malattia, affinché il risultato dello studio di immagine modifichi in misura significativa la probabilità post-test (escludendo o confermando la presenza della patologia);

- anche quando è ripetutamente negativa, in presenza di un quadro biochimico conclamato, può fornire indirettamente elementi utili all'inquadramento del paziente, suggerendo la possibilità di una condizione di iperplasia multighiandola.

La diagnostica per immagini pre-operatoria è **sempre indicata nei casi di reintervento**: in questi casi talora può essere necessario ricorrere a metodiche invasive, quali l'arteriografia e il campionamento venoso selettivo per il dosaggio del PTH (*cf* cap 18d). Infine, nei casi più difficili il risultato chirurgico può essere ulteriormente migliorato dall'impiego intra-operatorio di sonde per la radioguida.

Per confermare l'avvenuta identificazione ecografica della paratiroide patologica, è possibile ricorrere all'ago-aspirato eco-guidato, completato dal dosaggio di paratormone sul liquido di lavaggio dell'ago (**FNA-PTH**, *cf* cap 15a3). Mentre nei quadri ecografici altamente suggestivi e associati a concordanza della mappa scintigrafica, il ricorso all'ago-aspirato può considerarsi ridondante, l'indagine può invece essere utile in presenza di quadri ecografici dubbi o ambigui (es. coesistente patologia nodulare tiroidea o tiroidite cronica ad atteggiamento pseudo-nodulare) o quando vi è discordanza tra localizzazione ecografica e scintigrafica. La misurazione del PTH intra-lesionale (FNA-PTH) o, in alternativa, l'analisi immunocitochimica per PTH sui preparati citologici è resa indispensabile dalle note limitazioni della citologia paratiroidea (35-55% di risultati non diagnostici o incerti, *cf* cap 18c).

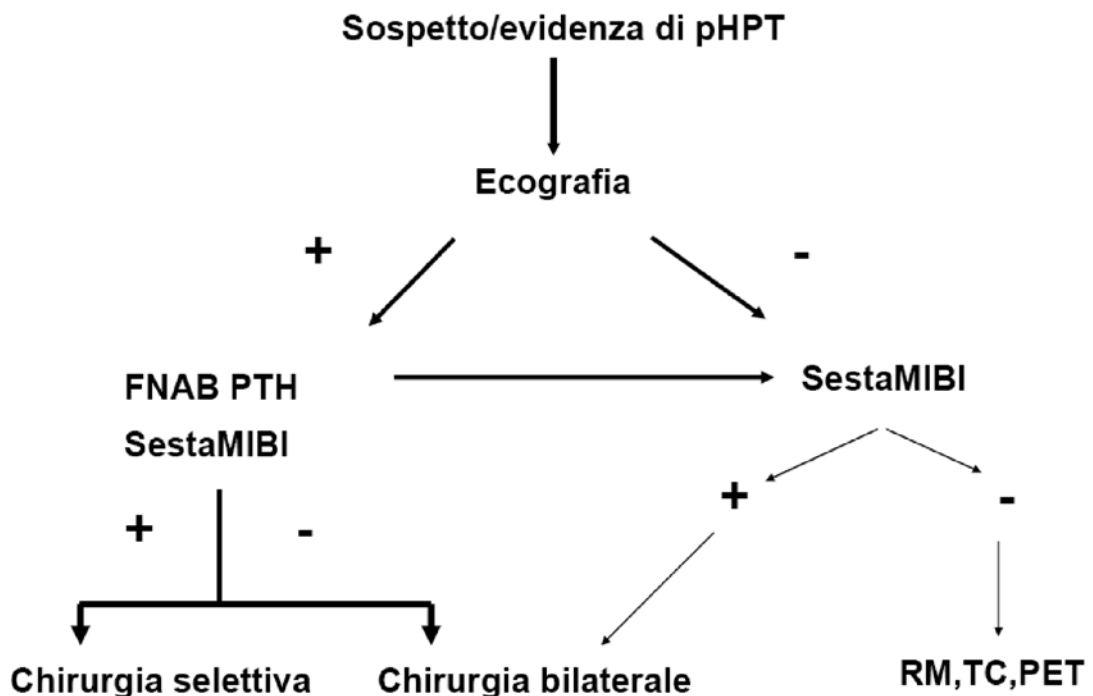


Figura 8.1

Flow-chart per l'uso della diagnostica per immagini nell'iperparatiroidismo primario

Criteria Diagnostici

La diagnosi si basa sul rilievo simultaneo di ipercalcemia o ipercalcemia intermittente o normocalcemia (pHPT normocalcemico) e di livelli sovranormali o non appropriatamente normali di PTH.

I livelli circolanti di PTH sono invece soppressi negli stati ipercalcemici sostenuti da altre cause, in particolare quelle neoplastiche (*cfr cap 10a*)(9).

Bibliografia

- 1 Melton LJ III. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 1991, 6 (suppl 2): S25-S30.
- 2 Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In: DeGroot L, Editor, Arnold A, Section Editor. *www.ENDO-TEXT.org*. Chapter 5. 2007.
- 3 Marx SJ, Simonds SF, Argawal SK, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expression and special managements. *J Bone Min Res* 2002, 17 (suppl 2): N37-N43.
- 4 Bilezikian JP, Potts Jr JT, El-Hajj Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 5353-61.
- 5 Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 335-9.
- 6 Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3001-5.
- 7 Chappard C, Houillier P, Paillard M. Bone status in primary hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine* 2001, 68: 112-9.
- 8 Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 1525-30.
- 9 Bilezikian JP, Mulder JE, Silverberg SJ. Hypercalcemic states: differential diagnosis and acute management. In: Coe & Favus (Eds). *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2nd Ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.

9. Iperparatiroidismi secondari

Costanza Santini

Introduzione e classificazione

I livelli di calcio sono regolati da un complesso sistema omeostatico (*cf. cap 1*), che coinvolge le paratiroidi, attraverso il PTH (*cf. cap 4a*), la vitamina D (calcitriolo) (*cf. cap 3*) e i tessuti effettori (osso *cf. cap 2 -*, rene e intestino).

La riduzione del calcio (*cf. cap 12*) o della disponibilità della vitamina D (*cf. cap 13*) comporta l'attivazione di vari meccanismi finalizzati alla normalizzazione della calcemia. L'aumento compensatorio del rilascio di PTH:

- stimola il riassorbimento tubulare del calcio;
- favorisce l'escrezione urinaria del fosforo;
- favorisce il rilascio di calcio e fosforo a livello osseo;
- a livello renale, aumenta la produzione di calcitriolo, che favorisce l'assorbimento intestinale del calcio ed agisce sulle paratiroidi diminuendo la sintesi di PTH.

La relazione tra calcio e PTH è così stretta che piccole variazioni della calcemia influenzano in misura significativa e rapida la secrezione e la sintesi dell'ormone, sì da mantenere la concentrazione sierica di calcio entro un *range* di $\pm 2\%$ del valore normale. Mentre in presenza di livelli normali di calcemia la secrezione di PTH da parte delle paratiroidi è pari a circa il 25% del suo valore massimo, in caso di riduzione della calcemia le cellule paratiroidee rispondono con un rapido aumento della secrezione del PTH. Anche la riduzione dei livelli di calcitriolo comporta aumento del PTH.

L'iperparatiroidismo secondario è una condizione endocrino-metabolica che si verifica quando la **causa** dell'eccessiva e continua secrezione di PTH è situata al di **fuori delle paratiroidi**. La tabella 9.1 riporta le cause più frequenti.

Tabella 9.1
Cause di iperparatiroidismo secondario

Renali	Osteodistrofia renale
Non renali	Deficit di vitamina D (<i>cf. cap 13</i>): <ul style="list-style-type: none"> • ridotto apporto alimentare; • ridotta esposizione solare; • malassorbimento; • chirurgia del tratto gastroenterico superiore; • epatopatie; • rachitismo vitamina D-dipendente di tipo 1 (deficit 1α-idrossilasi)
	Resistenza alla vitamina D: <ul style="list-style-type: none"> • rachitismo vitamina D-dipendente di tipo 2 (resistenza al calcitriolo); • farmaci: glucocorticoidi
	Resistenza al PTH: pseudo-ipoparatiroidismi (<i>cf. cap 11b</i>)
	Altri: <ul style="list-style-type: none"> • richiesta eccessiva di PTH: pancreatite acuta e iperfosforemia acuta grave (da insufficienza renale, ipotermia, insufficienza epatica massiva e neoplasie ematologiche maligne), con perdita rilevante di calcio dal liquido extra-cellulare; • farmaci: rifampicina, anti-acidi a base di alluminio; • agenti ipocalcemizzanti: bisfosfonati, calcitonina, gallio citrato, fosfato, alluminio; • anti-neoplastici; • ketoconazolo, pentamidina

Osteodistrofia renale (renal bone disease)

Definizione

Con questo termine si indicano le sindromi scheletriche e le alterazioni del metabolismo minerale a livello extra-scheletrico che compaiono in corso di insufficienza renale.

Patogenesi

Nell'insufficienza renale cronica, la riduzione della biodisponibilità di vitamina D attiva (calcitriolo) determina ipocalcemia, che stimola una risposta adattativa della secrezione di PTH portando all'iperparatiroidismo secondario (sHPT); analogamente, la riduzione della filtrazione glomerulare causa ritenzione di fosfati, che stimola ulteriormente la produzione di PTH, mentre viene inibita l'attività dell' 1α -idrossilasi renale. La sensibilità degli organi bersaglio al PTH è ridotta. La terapia con calcitriolo e leganti del fosforo a base di calcio, comunemente utilizzati per il trattamento di sHPT di grado moderato, può aumentare i livelli di calcio e fosforo, contribuendo alla comparsa di calcificazioni vascolari estese.

Alterazioni morfologiche tipiche sono le anomalie scheletriche e le calcificazioni eterotopiche dei tessuti molli e della parete vascolare, queste ultime responsabili in buona parte dell'aumento della mortalità cardio-vascolare (10-30 volte più alta nell'insufficienza renale in stadio V rispetto alla popolazione generale).

L'osteodistrofia renale può manifestarsi con diversi quadri istologici.

- **L'osteite fibroso-cistica** (patologia ad alto *turn-over*), conseguente all'aumento dei livelli di PTH, è caratterizzata da **ipercalcemia per incapacità a trattenere il calcio a livello osseo**. Inizia precocemente e diviene sempre più severa con la progressione del danno renale. Evoluzione di tale forma è l'iperparatiroidismo terziario, che si verifica nei pazienti con malattie renali in fase avanzata e sHPT di lunga durata, in cui l'ipersecrezione di PTH si è autonomizzata in modo indipendente dalla concentrazione plasmatica del calcio.
- **L'osso adinamico** (patologia a basso *turn-over*), associato spesso a livelli normali o bassi di PTH, è caratterizzato da **difficoltà a fissare il calcio a livello osseo**, determinato in passato dall'intossicazione cronica con alluminio (presente nelle soluzioni dialitiche e assunto per via orale) e attualmente dall'ampio utilizzo di carbonato di calcio e calcitriolo per controllare l'iperfosforemia e ridurre i livelli circolanti di PTH. È presente nel 40% dei pazienti in emodialisi e in oltre il 50% di quelli in dialisi peritoneale, ma anche prima della fase dialitica. Si associa a livelli normali o ridotti di PTH e livelli ridotti di vitamina D o di calcio-fosforo ed è caratterizzato dalla riduzione del rimodellamento osseo e del consolidamento delle fratture.
- Esiste anche una patologia mista, con caratteristiche sia delle patologie a basso che alto *turn-over*.

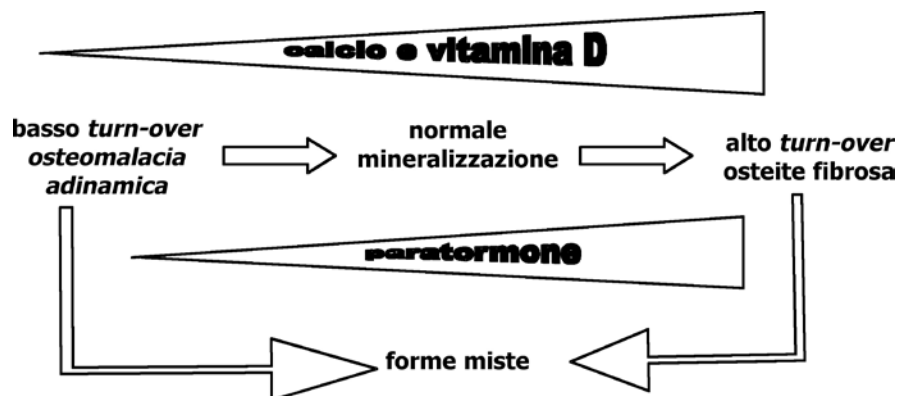


Figura 9.1
All'aumentare di PTH si va da adinamia ad osteite fibrosa e al diminuire di calcio e vitamina D da osteite fibrosa ad adinamia.

Manifestazioni cliniche

La malattia metabolica dell'osso è spesso asintomatica, oppure i **sintomi** compaiono tardivamente, **preceduti dalle alterazioni di laboratorio e radiologiche**. I sintomi, spesso non specifici, ad eziopatogenesi multifattoriale, correlabile anche all'insufficienza renale cronica in sé, comprendono dolore e rigidità articolare (60%), irritabilità (50%), debolezza muscolare prossimale (50%), rottura tendinea spontanea, aumento delle infezioni ed anemia cronica. Diminuiscono significativamente dopo la paratiroidectomia.

Dolore osseo

È un sintomo comune della malattia ossea nella nefropatia terminale, che interessa in particolare gli arti inferiori, è usualmente aggravato dai cambiamenti di posizione e dall'aumento di peso, non migliora con il calore e il massaggio. Nei pazienti in dialisi da anni le artralgie di spalle, ginocchia, polsi e piccole articolazioni peggiorano durante la notte e l'inattività fisica. Il rischio di fratture, sia vertebrali sia femorali, è alto. La peri-artrite calcifica è caratterizzata da attacchi di artrite acuta con gonfiore e calore articolare.

Deformità scheletriche

Sono frequenti scoliosi e cifosi, specie lombari, deformità della gabbia toracica, esiti di fratture ricorrenti da fragilità. Nel bambino possono essere presenti deformità di femore e polsi e ritardo di crescita ad origine multifattoriale: malnutrizione calorico-proteica, acidosi metabolica, anemia, resistenza al GH.

Debolezza muscolare

Simile a quella evidenziabile nell'iperparatiroidismo primitivo (*cf* cap 8) e nelle ipovitaminosi D (*cf* cap 13), la miopatia prossimale compare lentamente e si manifesta con difficoltà o impossibilità ad alzare le braccia, ad es. per pettinarsi o per alzarsi dalla sedia.

Calcificazioni extra-scheletriche

Nelle forme non controllate di sHPT, si possono riscontrare estese calcificazioni extra-scheletriche, in particolare a livello del distretto vascolare, dei visceri e dei tessuti molli: polmoni, cuore, vasi sanguigni, reni, muscoli scheletrici e stomaco. Ne conseguono ipertensione, cardiomiopatia ipertrofica, calcificazioni valvolari, fibrosi interstiziale, scompenso cardiaco, aterosclerosi secondaria anche ad alterazioni della tolleranza ai carboidrati, con insulino-resistenza e iperlipidemia, in particolare di tipo IV.

La forma vascolare più comune è la calcificazione della media: in genere asintomatica, rende difficile la misurazione della pressione, che può risultare falsamente elevata. Le calcificazioni cardiovascolari, predittive di un aumentato rischio di mortalità, sono più frequenti nelle donne caucasiche di età anagrafica e dialitica avanzata, con diabete mellito e alte concentrazioni sieriche di calcio e fosforo. L'ipertrofia ventricolare sinistra, presente nel 70% dei pazienti in terapia dialitica, riconosce un'origine multifattoriale (ipertensione, anemia cronica, fistola artero-venosa, cardiopatia ischemica), in cui è ipotizzato anche un effetto cardiotossico diretto del PTH, favorente la fibrosi miocardica. Vista l'influenza reciproca fra patologia cardiovascolare e ossea, si tende ad utilizzare un unico termine che le definisce entrambe: *"bone-vascular disease"*.

Altra patologia caratteristica nell'uremia è la **calcifilassi**, che colpisce i piccoli vasi arteriosi ed è caratterizzata da estese calcificazioni dei vasi piccoli ed intermedi. Obiettivamente, si evidenziano lesioni purpuree dolenti, che possono includere placche compatte o noduli sottocutanei, in particolare agli arti inferiori, che progrediscono verso la necrosi ischemica. Sono possibili due forme: la prossimale, più grave, che interessa addome e parete toracica, e l'acrale, che coinvolge le estremità distali degli arti e le anche. La calcifilassi è più frequente

nei pazienti con IRC terminale ancora non dializzati; sembrano a maggior rischio donne caucasiche, con elevato peso corporeo e bassi livelli di albuminemia. La relazione tra sHPT e calcifilassi non è tuttavia completamente chiarita, perché non tutti i pazienti con insufficienza renale terminale sviluppano calcifilassi, che peraltro può comparire anche in assenza di patologie renali.

Amiloidosi

Compare dopo 5-10 anni di dialisi, in particolare se iniziata oltre i 50 anni, può determinare sindrome del tunnel carpale, artropatia distruttiva delle grosse e medie articolazioni, spondilo-artropatia cervicale, cisti ossee a livello di carpo, teste omerale e femorale, estremità distale del radio, acetabolo e piatto tibiale, che causano disturbi neuromuscolari e peri-articolari.

Esami di laboratorio

L'aumento dei livelli di PTH (*cfr cap 15a1*) si manifesta precocemente e **si aggrava con il progredire dell'insufficienza renale**: livelli pari a 150-200 pg/mL si associano a quadri istologici correlabili al rimodellamento osseo, mentre livelli superiori compaiono nella fase uremica a causa della resistenza al PTH. Nelle forme lievi e moderate di sHPT, in cui l'iperplasia ghiandolare è modesta, i livelli di PTH possono normalizzarsi in seguito alla correzione dell'ipocalcemia, iperfosforemia ed ipovitaminosi D.

La calcemia (*cfr cap 15b*) può essere variabile, anche se è frequente l'ipocalcemia; la fosforemia (*cfr cap 15d*) aumenta nelle fasi più avanzate di IR (*clearance* creatinina < 30% del valore normale). I livelli di fosfatasi alcalina ossea (*cfr cap 15g2*) associati a quelli di PTH consentono di identificare le forme a basso *turn-over* osseo (ad es. ALP ossea < 20 µg/L, PTH < 100 pg/mL). Calcio, fosforo e PTH devono essere monitorati, sia per valutare il metabolismo osseo sia le patologie associate all'insufficienza renale cronica.

Quadri radiologici

Le alterazioni del tessuto osseo ascrivibili all'ipersecrezione di PTH - osteite fibrocistica -, si sommano a quelle dovute alla carenza di calcitriolo - osteomalacia (*cfr cap 13b*) -, all'osteoporosi legata all'acidosi metabolica uremica e agli eventuali trattamenti con glucocorticoidi.

Dal punto di vista **radiologico**, sono caratteristiche le cisti ossee, l'erosione sub-periostale dell'estremità distale della clavicola, delle articolazioni sacro-iliache e delle giunzioni diafisi-metafisi delle ossa maggiori, l'aspetto "sale e pepe" del cranio. Nell'osteomalacia si evidenziano fratture, specie di coste, corpi vertebrali, bacino, e riduzione della BMD (*cfr cap 17c*), mentre sono rare le pseudo-fratture e le zone di Looser, lesioni patognomiche dell'osteomalacia vera dell'adulto (*cfr cap 13b*).

La **scintigrafia** ossea (*cfr cap 17b2*) mostra nell'osteite fibroso-cistica ipercaptazione simmetrica dello scheletro assiale e delle epifisi delle ossa maggiori (cosiddetto *super scan*) e nell'osteomalacia riduzione della captazione.

Iperparatiroidismo terziario ed iperparatiroidismo secondario refrattario

Anomalie prolungate del metabolismo minerale possono determinare l'evoluzione della forma secondaria alla forma **terziaria**, caratterizzata dalla secrezione autonoma di PTH che porta all'ipercalcemia; nella forma **refrattaria**, è presente invece sHPT severo senza ipercalcemia e la correzione della causa dell'aumento del PTH - ipocalcemia, iperfosforemia, carenza di vitamina D - non consente di correggere i livelli di PTH. In entrambe le forme, le **paratiroidi** presentano uno **stato funzionale disgiunto dai fisiologici meccanismi re-**

golatori a causa dei cambiamenti morfo-funzionali: iperplasia, allungamento del tempo di sopravvivenza delle cellule, ipertrofia, comparsa di aree nodulari simili a quelle delle forme primarie.

Attualmente l'iperparatiroidismo terziario è relativamente raro (5%), interessando in particolare i pazienti con nefropatia terminale di lunga durata. La forma secondaria refrattaria riguarda il 12-55% dei pazienti dializzati.

I disordini del metabolismo minerale osseo possono persistere anche **dopo il trapianto renale**, a causa di vari fattori: sHPT, immobilizzazione prolungata, funzionalità del rene trapiantato, farmaci immunosoppressori. L'ipercalcemia tende a migliorare fino a normalizzarsi entro un anno; nella forma refrattaria può manifestarsi in forma transitoria, in seguito al regolarizzarsi della produzione renale di calcitriolo e della resistenza al PTH, che si verificano in tempi più rapidi rispetto all'involuzione dell'iperplasia paratiroidea. Osteopenia ed osteoporosi sono causati dalla terapia con glucocorticoidi e ciclosporina; i primi sono implicati anche nella complicanza più severa e debilitante, l'**osteonecrosi**, che può comparire nei primi 3 anni dal trapianto nel 15% dei pazienti.

Diagnosi differenziale dell'iperparatiroidismo secondario (tabella 9.1)

In presenza di ipocalcemia, i criteri clinici da indagare sono durata, segni e sintomi di patologie associate e presenza di caratteristiche che suggeriscono una malattia ereditaria.

- L'insufficienza renale cronica si associa ad ipocalcemia, iperfosforemia.
- L'anamnesi alimentare aiuta ad identificare un apporto ridotto di vitamina D e calcio, in particolare negli anziani.
- Alcuni sintomi neuromuscolari e le deformità scheletriche possono indicare un deficit di vitamina D oppure di vitamina D attiva.
- Livelli di vitamina D ridotti o ai limiti inferiori della norma indirizzano verso una forma secondaria ad inadeguato apporto alimentare o a malassorbimento intestinale o a scarsa esposizione al sole; la diagnosi differenziale deve essere posta anche nei confronti dell'insufficienza renale cronica, rachitismo vitamina D-dipendente di tipo 1 (*cf. cap 13b*) e pseudo-ipoparatiroidismo (*cf. cap 11b*).
- Una storia di epilessia indirizza verso una forma di origine iatrogena (anti-epilettici), in cui sono presenti ipocalcemia moderata ed ipofosforemia.
- Nel soggetto adulto l'iperparatiroidismo secondario è più probabilmente dovuto a deficit nutrizionale, insufficienza renale o malattie digestive che determinano riduzione o inefficacia della vitamina D.
- L'ipoparatiroidismo (*cf. cap 11a*) e lo pseudo-ipoparatiroidismo (*cf. cap 11b*) sono patologie che si manifestano in genere durante l'infanzia o l'adolescenza e durano per tutta la vita.
- I difetti di sviluppo indirizzano verso lo pseudo-ipoparatiroidismo, così come una riduzione del calcio associato ad aumento del fosforo in assenza di insufficienza renale.

Tabella 9.2
Inquadramento biochimico dell'iperparatiroidismo secondario

	Calcemia	Fosforemia	PTH	25-OH-D	ALP
Malassorbimenti	↓	↓	↑	↓	N/↑
Epatopatie	N/↓	N/↓	N/↑	↓	↑
Deficit di vitamina D	↓	↓	↑↑	↓↓	↑
Nefropatie croniche	N/↓	↑↑	↑↑	N/↓	↑↑
Pseudo-ipoparatiroidismo	↓	↑	↑↑	N/↓	N/↑

Bibliografia

- Holick MF, Stewart AF. Miscellaneous causes of hypocalcemia. In: Favus MJ, et al (Eds). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th Ed. Lippincott W&W, Philadelphia, 1999: pp 238-41.
- Martin KJ, Gonzales E. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18: 875-85.
- St-Arnaud R, Glorieux FH. Hereditary defects in vitamin D metabolism and action. In: DeGroot LJ & Jameson JL (Eds). *Endocrinology*, 4th Ed. WB Saunders, Philadelphia 2001: pp 1154-65.
- Salusky IB, Goodman WB, Coburn JW. The renal osteodystrophies. In: DeGroot LJ & Jameson JL (Eds). *Endocrinology*, 4th Ed. WB Saunders, Philadelphia 2001: pp 1207-18.

10. Ipercalcemie & Ipercalciurie

Alessandro Piovesan

10a. Ipercalcemie

Definizione

Con il termine di ipercalcemia si intende comunemente il rilievo di valori plasmatici di calcio superiori al *range* di norma.

La frazione importante dal punto di vista biologico è quella ionizzata, circa il 45% del calcio circolante, mentre il restante 55% è legato a piccoli anioni, come fosfato e citrato, e alle proteine plasmatiche, principalmente l'albumina (*cf* cap 1, cap 4b). Un incremento delle proteine circolanti si può osservare nella disidratazione severa o, molto raramente, nei pazienti con mieloma in cui viene prodotta una paraproteina legante il calcio. Queste condizioni possono dar luogo alla rara **pseudo-ipercalcemia**, in cui, a fronte di elevati livelli di calcemia totale, il calcio ionizzato è normale. Più frequente è il fenomeno opposto, in cui, a seguito di malattie croniche, malnutrizione o proteino-dispersione, l'albumina circolante è inferiore alla norma: a fronte di livelli normali di calcemia totale, i livelli di calcio ionizzato sono in realtà elevati. È possibile correggere i livelli di calcio per quelli di albumina secondo un'apposita formula (*cf* cap 25).

Analogamente bisogna tener conto dell'**influenza del pH** sul legame del calcio alle proteine di trasporto: l'acidosi lo riduce (aumentando il calcio ionizzato) e l'alcalosi lo incrementa (diminuendo il calcio ionizzato). Nei casi di alterazione dei livelli proteici o del pH sarebbe indispensabile dosare direttamente il calcio ionizzato, che richiede, però, una metodica affidabile non disponibile in maniera diffusa (*cf* cap 23b).

È buona norma ripetere la valutazione del calcio in più di un'occasione per la conferma diagnostica (*cf* cap 15b).

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

L'ipercalcemia è relativamente frequente, determinata nel 90% dei casi da due sole cause: iperparatiroidismo primitivo nei pazienti ambulatoriali e neoplasie nei pazienti ospedalizzati.

Eziologia

Le principali cause di ipercalcemia sono elencate nella tabella 10a.1.

Tabella 10a.1
Classificazione eziopatogenetica delle ipercalcemie

PTH-dipendenti	Iperparatiroidismo primario (sporadico, familiare, MEN 1 o MEN 2) (<i>cf</i> cap 8) Iperparatiroidismo terziario (<i>cf</i> cap 9) Iperparatiroidismo associato con IRC (<i>cf</i> cap 9) o deficit di vitamina D (<i>cf</i> cap 13)
Neoplastiche	Da PTH-rP: tumori solidi (polmone, capo-collo, rene) Osteolisi da citochine: mieloma multiplo, tumore mammario
Vitamina D-dipendenti	Intossicazione da vitamina D Malattie granulomatose (sarcoidosi, berilliosi, TBC, linfoma)
Iatrogene	Tiazidici Litio <i>Milk-alkali syndrome</i> (anti-acidi a base di calcio) Intossicazione da vitamina A (analoghi nel trattamento dell'acne) Estrogeni e anti-estrogeni Intossicazione da alluminio
Altre endocrine	Ipertiroidismo Iposurrenalismo Acromegalia Feocromocitoma
Genetiche	Ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) Ipercalcemia idiopatica infantile Sindrome di Williams
Miscellanea	Immobilizzazione con aumentato <i>turn-over</i> osseo (m. di Paget, <i>cf</i> cap 14a, bambini allattati) Fase di recupero da rabdomiolisi AIDS

Nel **bambino** sono rare le condizioni di ipercalcemia da iperparatiroidismo primario o secondario a tumori (che rappresentano il 90% delle ipercalcemie dell'adulto). Sono invece da ricordare le ipercalcemie da intossicazione di vitamina D.

Contesto clinico

Le **manifestazioni cliniche** dell'ipercalcemia **dipendono** non solo dai **livelli calcemici**, ma anche dalla **rapidità** della loro **insorgenza**: si può andare da una sostanziale asintomaticità fino al coma, indipendentemente dall'eziologia dell'ipercalcemia. Solitamente l'ipercalcemia diviene sintomatica per valori di calcio > 13 mg/dL, ma i sintomi possono essere evidenti anche per valori minori se l'insorgenza è particolarmente rapida, con la comparsa di poliuria, polidipsia, disidratazione, anoressia, nausea, astenia e alterazioni del sensorio. L'ipercalcemia acuta può costituire un'emergenza medica da trattare in maniera rapida e aggressiva; i pazienti con ipercalcemia cronica, al contrario, possono avere quadri clinici più sfumati o essere del tutto asintomatici.

In generale, le principali manifestazioni cliniche sono gastroenteriche, renali, neuromuscolari e psichiatriche e differiscono nell'ipercalcemia acuta rispetto alla cronica (tab 10a.2).

Tabella 10a.2
Manifestazioni cliniche di ipercalcemia

Apparato	Acute	Croniche
Gastrointestinale	Anoressia, nausea, vomito	Dispepsia, stipsi, pancreatite
Renale	Poliuria, polidipsia	Nefrolitiasi, nefrocalcinosi
Cardiaco	Bradycardia, BAV I grado	Iperensione, blocchi di conduzione, ipersensibilità a digitale
Neuromuscolare	Depressione, confusione, stupore, coma	Astenia

Apparato gastroenterico

Oltre alla nausea, la stipsi, piuttosto frequente, è legata alla riduzione del tono delle cellule muscolari lisce e ad alterazioni della neuroregolazione della motilità intestinale. Meno frequenti sono la pancreatite (presumibilmente dovuta alla precipitazione intra-pancreatica di calcio e all'attivazione intra-pancreatica del tripsinogeno) e l'ulcera gastrica (legata all'aumentata secrezione acida e di gastrina indotta dal calcio).

Sintomi renali

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono la poliuria (da ridotta capacità di concentrazione nel tubulo distale), la nefrolitiasi e l'insufficienza renale acuta e cronica.

La poliuria, o diabete insipido nefrogenico, può interessare fino al 20% dei pazienti, soprattutto nell'ipercalcemia cronica. Non è del tutto chiara la sua patogenesi: possono giocare un ruolo la *down-regulation* dei canali aquaporina-2 e la deposizione di calcio nella midollare renale, con danno interstiziale e ridotta capacità osmotica; inoltre, l'attivazione dei CaSR indotta dall'ipercalcemia può ridurre direttamente la capacità di concentrazione dell'ansa di Henle e dei tubuli collettori. La ridotta introduzione di liquidi unita alla poliuria induce disidratazione, che può peggiorare l'insufficienza renale.

L'ipercalcemia cronica da pHPT (*cf. cap 8*) o da sarcoidosi può frequentemente dare nefrolitiasi, in cui può avere un ruolo l'acidosi tubulare distale. L'insorgenza di insufficienza renale dipende dall'entità e dalla rapidità di insorgenza dell'ipercalcemia: è rara nell'ipercalcemia moderata; può manifestarsi per valori di calcemia tra 12 e 15 mg/dL, per riduzione del filtrato glomerulare mediata da vasocostrizione renale diretta e da aumentata natriuresi. Un altro importante elemento è la nefrocalcinosi, che può contribuire al deterioramento della funzione renale soprattutto nelle malattie croniche (pHPT e sarcoidosi).

Sintomi cardiovascolari

L'ipercalcemia induce un accorciamento del potenziale d'azione miocardico, cui consegue una riduzione dell'intervallo QT, ma possono essere presenti bradicardia, blocco A-V di I grado e maggior sensibilità all'azione della digitale; in taluni casi, soprattutto con ipercalcemia severa, si osserva elevazione del tratto ST, analogamente a quanto avviene nella cardiopatia ischemica.

Sintomi muscolo-scheletrici

Nell'ipercalcemia cronica da pHPT sono piuttosto frequenti astenia e debolezza muscolo-scheletrica. Nell'ipercalcemia acuta può avvenire un peggioramento di tali sintomi, cui si può accompagnare anche algia scheletrica.

Sintomi neuropsichiatrici

Sono piuttosto frequenti e vanno dall'ansia, alla depressione e a modeste disfunzioni cognitive, che si rilevano anche nell'ipercalcemia moderata e cronica, fino alla letargia, al disorientamento e al coma per livelli di calcemia > 14 mg/dL, particolarmente nei pazienti più anziani.

Inquadramento diagnostico generale

Gli esami biochimici devono essere preceduti dalla valutazione clinica, che prevede un'accurata raccolta anamnestica e l'esame obiettivo, volto a valutare i segni di eventuali patologie che possano indurre ipercalcemia. Malgrado i sintomi generali possano essere simili, alcune caratteristiche cliniche possono consentire di discriminare tra le possibili cause di ipercalcemia: nell'iperparatiroidismo i livelli calcemici nelle casistiche moderne sono di solito solo modestamente elevati (attorno agli 11 mg/dL) e non sono evidenti sintomi di rilievo, mentre

valori > 13 mg/dL sono più frequenti in corso di ipercalcemia paraneoplastica, che si accompagna, solitamente, a sintomi legati anche alla patologia di base ed è di più rapida insorgenza ed evoluzione.

Poiché iperparatiroidismo e patologia neoplastica costituiscono la causa del 90% dei casi di ipercalcemia e l'ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo (e terziario) si associa a PTH circolante elevato, mentre nell'ipercalcemia associata a neoplasie il PTH circolante è ridotto, il primo obiettivo è discriminare tra ipercalcemia PTH-dipendente e non PTH-dipendente. Il **dosaggio del PTH** (*cf. cap 15a1*) è quindi **essenziale**: il rilievo di livelli di PTH non ridotti indirizza la diagnosi verso ipercalcemia PTH-dipendente (tabella 10a.3), essenzialmente l'iperparatiroidismo primitivo (la FHH è molto rara). Poiché è stato segnalato che l'iperparatiroidismo primitivo (*cf. cap 8*) è più frequente nei pazienti con neoplasie rispetto alla popolazione generale, il dosaggio del PTH è giustificato anche nei pazienti con neoplasie note che sviluppino ipercalcemia. Le problematiche relative alla misurazione del PTH sono descritte in altra parte di questo testo (*cf. cap 23a*).

Tabella 10a.3
Cause di ipercalcemia e livelli di PTH

PTH elevato	PTH normale o ridotto
Iperparatiroidismo primitivo (sporadico o familiare) (<i>cf. cap 8</i>)	Tumori maligni:
Ipercalcemia ipocalciurica familiare benigna	• metastasi osteolitiche
Iperparatiroidismo terziario (IRC) (<i>cf. cap 9</i>)	• paraneoplastica (PTH-rP)
Litio	Vitamina D-dipendenti:
Secrezione ectopica paraneoplastica di PTH (rarisima)	• intossicazione da vitamina D
	• produzione ectopica di vitamina D (granulomi, linfomi, ecc.)
	Endocrinopatie:
	• ipertiroidismo
	• insufficienza surrenalica
	Aumentato <i>turn-over</i> osseo:
	• malattia di Paget (<i>cf. cap 14a</i>)
	• immobilizzazione
	<i>Milk-alkali syndrome</i>
	Farmaci

Altri esami consigliabili sono: emocromo + formula leucocitaria, fosforemia (*cf. cap 15d*), creatininemia, enzimi epatici, fosfatasi alcalina (*cf. cap 15g2*), calciuria (*cf. cap 15c*).

Per un inquadramento diagnostico razionale, *cf. flow-chart* al *cap 24a*.

Se i livelli di PTH sono ridotti o indosabili (< 20 pg/mL), ci si trova di fronte ad un'ipercalcemia non PTH-mediata: in prima istanza, è indispensabile escludere l'intossicazione da **vitamina D**, dosando la forma attiva 1,25(OH)₂-vitamina D (*cf. cap 15e2*) e valutando l'elettroforesi sieroproteica per escludere il mieloma multiplo. Il dosaggio del PTH-rP, sebbene estremamente informativo, è disponibile in pochi centri (*cf. cap 15a4*) e il suo impiego non è ancora considerabile routinario. L'intossicazione da vitamina D è sostanzialmente identificabile con l'intossicazione da calcitriolo, mentre i livelli di 25-OH-D considerati tossici sono molto elevati (> 150 ng/mL), determinati solo da supplementazioni estremamente importanti. Elevati livelli di calcitriolo sono riscontrabili anche nelle malattie granulomato-se, per cui può essere necessario eseguire almeno una Rx *standard* del torace per escluderne quadri conclamati.

Livelli normali o ridotti di PTH e PTH-rP con valori normali o ridotti di metaboliti della vitamina D, in assenza di neoplasie note, possono indirizzare verso il mieloma multiplo o altre cause (tireotossicosi, intossicazione da vitamina A, insufficienza renale o assunzione surrettizia di calcio). L'**escrezione urinaria di calcio** (*cf. cap 15c*) è normalmente elevata o

normale nel pHPT e nell'ipercalcemia paraneoplastica, mentre è ridotta nella FHH. Anche i diuretici tiazidici promuovono il riassorbimento tubulare distale del calcio, analogamente a quanto avviene nella *milk-alkali syndrome*, con meccanismo non ben chiaro.

Sistematica delle ipercalcemie

Cause PTH-dipendenti

Iperparatiroidismi (*cf* cap 8)

Ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH)

È una rara malattia su base genetica, trasmessa per via autosomica dominante, legata a mutazioni inattivanti il recettore per il calcio (CaSR), che regola la secrezione di PTH da parte delle cellule paratiroidi e il riassorbimento renale di calcio e magnesio. Mentre la rarissima mutazione in omozigosi causa l'iperparatiroidismo neonatale severo, in cui la gravissima ipercalcemia può essere letale, l'espressione clinica delle forme in eterozigosi è la FHH: la ridotta sensibilità delle cellule renali ai livelli extra-cellulari di calcio favorisce un aumentato riassorbimento renale del calcio, cui conseguono livelli plasmatici più elevati. I livelli più elevati non sono tuttavia in grado di inibire la secrezione di PTH da parte delle cellule paratiroidi, il cui CaSR è meno sensibile all'ipercalcemia.

Clinicamente si rilevano ipercalcemia moderata e livelli di PTH inadeguatamente elevati, analogamente a quanto avviene nel pHPT paucisintomatico. La calciuria ridotta (*cf* cap 15c) consente di discriminare tra le due condizioni. La diagnosi differenziale è ovviamente importante, perché la paratiroidectomia non modifica il quadro biochimico e clinico della FHH e va pertanto evitata in questa condizione.

Malattie endocrine senza incremento del PTH

Ipertiroidismo

Sebbene in alcune casistiche di tireotossicosi sia stata riportata una prevalenza dell'ipercalcemia > 50%, nella pratica clinica comune tale frequenza appare minore. Sono noti gli effetti catabolici delle tiroine sul tessuto osseo, cui consegue una mobilitazione del calcio, che a sua volta inibisce i livelli di PTH e calcitriolo. La risoluzione dell'ipertiroidismo normalizza l'ipercalcemia e si accompagna a ripresa della BMD (*cf* cap 6c).

Iposurrenalismo

Ipercalcemia è stata segnalata sia nell'iposurrenalismo primario che secondario, ma i meccanismi che la causano non sono del tutto chiariti. La correzione dell'iposurrenalismo e l'espansione del volume circolante sono in grado di normalizzare la calcemia.

Ipercalcemia paraneoplastica

Si ritiene che l'ipercalcemia possa manifestarsi in circa il 10% dei pazienti con neoplasie, in relazione ad osteolisi neoplastica o produzione di PTH-rP. La presentazione comune di un'ipercalcemia paraneoplastica (*Humoral Hypercalcemia of Malignancy*, HHM) è costituita da elevata concentrazione ematica di calcio totale e calcio ionizzato, bassa concentrazione di PTH (addirittura attorno al limite inferiore dell'intervallo di riferimento) e mancanza assoluta di evidenti possibili cause che spieghino l'ipercalcemia: nessun sovraccarico di vitamina D, non lesioni granulomatose croniche (sarcoideosi, TBC e altro). Se non si hanno certezze sulla presenza di una neoplasia maligna, o si è indecisi sulla possibile causa di un'evidente ipercalcemia, può essere appropriato dosare PTH-rP (*cf* cap 15a4), ove disponibile. Livelli elevati di PTH-rP sono stati riportati fino al 90% dei pazienti con tumori solidi e ipercalcemia paraneoplastica e

fino al 60% dei pazienti con neoplasie ematologiche. Nelle neoplasie clinicamente più avanzate un'ipercalcemia anche molto grave può essere indotta dalla secrezione ectopica di plurime citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1, TNF, ecc.) e in casi sporadici anche di PTH.

Ipercalcemia paraneoplastica con elevati livelli di PTH-rP

Fin dagli anni '40 è stata ipotizzata la secrezione ectopica di sostanze con azione PTH-simile da parte di neoplasie solide in corso di ipercalcemia. Solo a partire dagli anni '90, tuttavia, è stato possibile misurare i livelli circolanti di PTH-rP con un *kit* commerciale (*cf*r cap 23j).

In realtà, le neoplasie solide possono secernere un gruppo di molecole diverse, con caratteristiche biochimiche comuni a quelle del PTH ed in grado di legarsi agli specifici recettori renali e ossei. È stato, peraltro, documentato un effetto regolatorio del PTH-rP sul metabolismo calcio-fosforico, rilevato in tessuti non patologici (*cf*r cap 4a). Le neoplasie classicamente associate con l'ipercalcemia paraneoplastica PTH-rP-mediata non danno, di solito, importanti metastatizzazioni scheletriche. Livelli elevati di PTH-rP sono frequenti in neoplasie squamocellulari (particolarmente polmone, e poi esofago, cervice uterina, capo-collo, cute), oltre che in carcinomi del rene, della vescica e dell'ovaio, carcinomi neuroendocrini del pancreas (VIPoma) o midollari della tiroide, feocromocitomi. Molto più raramente possono manifestare ipercalcemia pazienti con tumore del colon, dello stomaco, della prostata o della tiroide. In queste neoplasie, l'ipercalcemia è una manifestazione clinica di neoplasia avanzata ed è un fattore prognostico negativo. Solitamente è più grave e di rapida insorgenza rispetto a quanto avviene nel pHPT (*cf*r cap 8), con un maggiore sbilanciamento a favore del riassorbimento osseo rispetto all'osteosintesi.

Nel **tumore mammario** possono coesistere due diversi meccanismi che inducono ipercalcemia:

- le metastasi scheletriche osteolitiche, in cui l'ipercalcemia è dovuta ad alterazioni del microambiente osseo, in cui PTH-rP può svolgere un'azione paracrina;
- la produzione da parte delle cellule neoplastiche di PTH-rP, che, rilasciato in circolo, contribuisce a mantenere il quadro di ipercalcemia.

Neoplasie ematogene

L'ipercalcemia può essere presente in molte neoplasie ematogene: linfoma non-Hodgkin (NHL), leucemia mieloide cronica, leucemia linfoblastica, leucemia a cellule T dell'adulto (ATL) e **mieloma multiplo** (MM). Nell'ipercalcemia dell'ATL e nel NHL è frequente il rilievo di elevati livelli di PTH-rP, specie nelle fasi avanzate di malattia. Per il NHL sono stati documentati anche altri meccanismi eziopatogenetici di ipercalcemia, quali elevati livelli di calcitriolo.

L'ipercalcemia del MM avviene con meccanismi non PTH-rP-mediati. Il particolare tropismo osseo del MM è legato alla produzione di citochine e fattori di crescita, quali MIP, che favorisce l'adesività cellulare all'osso, e IL-6, IL-1, TNF- α , che stimolano selettivamente il riassorbimento osseo. Nel MM è aumentata anche l'espressione recettoriale di RANK-L e ridotta quella di OPG. L'osteosintesi è inibita e a tale proposito sembra importante la produzione da parte delle cellule di MM di DKK-1, inibitore della via *WNT*, che stimola la differenziazione osteoblastica. Il risultato finale è un'importante osteolisi, cui conseguono fratture patologiche, con dolori scheletrici presenti in oltre l'80% dei pazienti. Solo il 30%, però, sviluppa ipercalcemia, presumibilmente a causa dell'insufficienza renale conseguente alla sofferenza da proteinuria di Bence Jones.

Ipercalcemia da malattie infiammatorie

Nelle **malattie granulomatoze** infettive (tubercolosi, candidosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi) e non (sarcooidosi, berilliosi, m. di Wegener, granuloma eosinofilo) l'ipercalcemia è mediata da elevati livelli di calcitriolo. Tra queste, quella più conosciuta e studiata è certa-

mente l'ipercalcemia della sarcoidosi. Nel 10% di questi pazienti è rilevabile ipercalcemia e fino al 50% ipercalcemia. Entrambe sono correlate all'entità di malattia e ad elevati livelli di ACE. La sintesi di calcitriolo aumenta presumibilmente attraverso una maggior attività della 1α -idrossilasi dei macrofagi (insensibile alla regolazione sistemica, diversamente dalla renale), che sono molto rappresentati nei granulomi. Gli elevati livelli di calcitriolo aumentano l'assorbimento intestinale di calcio e inibiscono il PTH, promuovendo l'ipercalcemia. L' 1α -idrossilasi macrofagica è sensibile all'inibizione da parte dei glucocorticoidi.

Anche l'**AIDS** può indurre ipercalcemia, presumibilmente attraverso un effetto diretto virale sul riassorbimento scheletrico.

Ipercalcemia da farmaci

I **tiazidici** aumentano il riassorbimento di calcio, riducendo la calciuria e incrementando la calcemia. Nel caso di esami ematochimici sospetti per iperparatiroidismo primitivo, andrebbero sospesi almeno per 15 giorni prima di rivalutare il quadro biochimico.

Il carbonato di **Litio** può occasionalmente (5%) dare ipercalcemia, presumibilmente riducendo la funzione renale e alterando il *set-point* per la secrezione del calcio. Solitamente l'ipercalcemia è reversibile con la sospensione del farmaco.

L'eccessiva assunzione di **vitamina D**, essenzialmente nella sua forma attivata $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D può causare ipercalcemia e ipercalcemia.

I derivati della **vitamina A** di impiego dermatologico sembrano in grado di indurre un incremento del riassorbimento osseo e ipercalcemia a dosaggi elevati (50.000 IU/die). Solitamente la sospensione del farmaco si accompagna a normalizzazione del quadro biochimico.

L'impiego di **SERM** può accompagnarsi ad ipercalcemia, per un presumibile stimolo del riassorbimento scheletrico. Solitamente l'ipercalcemia è moderata e non richiede particolari provvedimenti terapeutici.

Bibliografia

- Goltzman D. *Approach to hypercalcemia*. Endotext.org, 2010.
- Shane E, Rosen CJ, Mulder JE. *Diagnostic approach to hypercalcemia*. Uptodate 2010.
- Burtis WJ, Yang KH, Stewart AF. *Non parathyroid hypercalcemia*. In: Becker KL, et al (Eds). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 2nd Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995.
- Peacock M. *Calcium metabolism in health and disease*. Clin J Am Soc Nephrol 2010, 5 Suppl 1: S23-30.
- Mundy GR, Edwards JR. *PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia*. J Am Soc Nephrol 2008, 19: 672-5.
- Esbrit P. *Hypercalcemia of malignancy-new insights into an old syndrome*. Clin Lab 2001, 47: 67-71.
- Shepard MM, Smith JW. *Hypercalcemia*. Am J Med Sci 2007, 334: 381-5.
- Inzucchi SE. *Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms*. Postgrad Med 2004, 115: 69-70, 73-6.
- Jacobs TP, Bilezikian JP. *Clinical review: Rare causes of hypercalcemia*. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 6316-22.
- Stewart AF. *Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer*. N Engl J Med 2005, 352: 373-9.
- Carroll MF, Schade DS. *A practical approach to hypercalcemia*. Am Fam Physician 2003, 67: 1959-66.

10b. Ipercalciurie

Definizione

Viene definita come ipercalciuria l'eccessiva escrezione urinaria di calcio. Sebbene la definizione sia semplice e si ritenga che il 5-10% della popolazione generale possa essere affetto da ipercalciuria, la più frequente causa di litiasi renale ricorrente, i suoi criteri diagnostici non sono ancora univoci e ne sono state proposte diverse definizioni (tab 10b.1). Queste sono limitate dalla grande variabilità individuale nella regolazione del metabolismo del calcio e soprattutto nella sua escrezione renale (oltre al sesso e al peso corporeo, la calciuria è influenzata da introito alimentare di sodio, potassio, proteine ed alcol): talvolta, pazienti che hanno normale escrezione urinaria di calcio secondo tali criteri diagnostici tendono comunque a formare calcoli renali.

Tabella 10b.1
Definizione di ipercalciuria

Dieta libera	Donne: > 250 mg/24h (6.2 mmol) Uomini: > 275-300 mg/24h (7.5 mmol) > 4 mg/kg di peso/die (0.1 mmol)
Dieta ipocalcica (400 mg/die di calcio e 100 mEq/die di sodio per almeno 7 giorni)	> 200 mg/die > 3 mg/kg di peso/die

Classificazione ed eziologia

L'ipercalciuria può essere primitiva o secondaria a condizioni cliniche (iperparatiroidismo, sarcoidosi, ipertiroidismo) che inducono ipercalcemia (*cf* cap 10a) e che sono già state trattate in altre parti del testo (tab 10b.2).

Tabella 10b.2
Condizioni causa di ipercalciuria

Con ipercalcemia	Senza ipercalcemia
Iperparatiroidismo primitivo (<i>cf</i> cap 8)	Aumentata assunzione di calcio
Ipervitaminosi D	Ipercalciuria idiopatica
Sarcoidosi e altre patologie disreattive	Acidosi tubulare renale
Metastasi ossee/Mieloma Multiplo	X-Linked Hypercalciuria (m. di Dent)
Terapia corticosteroidica (talvolta)	Diuretici dell'ansa
Immobilizzazione	Sindrome di Bartter
M. di Paget (<i>cf</i> cap 14a)	
Ipertiroidismo	

L'ipercalciuria è tradizionalmente classificata in diversi sottotipi sulla base della fisiopatologia (tab 10b.3).

Tabella 10b.3
Classificazione fisiopatologica delle ipercalcemie

Assorbitiva	da eccesso di assorbimento intestinale di calcio: <ul style="list-style-type: none"> • tipo 1: rara, non responsiva a dieta ipocalcica; • tipo 2: frequente, responsiva a dieta ipocalcica; • tipo 3: da tubulopatia con fosfaturia
Da perdita renale	meno frequente, di solito da difetto tubulare
Riassorbitiva	da aumento del carico glomerulare di calcio per ipercalcemia
Da fosfaturia marcata	

Di recente è emerso come questa classificazione fisiopatologica non renda ragione delle molteplici varianti dell'escrezione urinaria di calcio, descritte nella popolazione generale. Si ritiene che i tre meccanismi fisiopatologici coinvolti nella patogenesi dell'ipercalcemia (aumento dell'assorbimento intestinale, aumento del rilascio da parte dell'osso e alterazioni nell'escrezione renale del calcio – *cf* cap 1) possano agire sovrapponendosi e interagendo in maniera complessa tra loro, secondo determinanti genetiche che rendono ragione dell'estrema variabilità dei quadri clinici.

Clinica

Le principali conseguenze cliniche dell'ipercalcemia sono l'aumentato rischio di formazione di calcoli renali e l'**osteoporosi**, particolarmente quando l'ipercalcemia è la conseguenza di un eccessivo filtrato glomerulare di calcio come, ad esempio, nell'iperparatiroidismo primitivo (*cf* cap 8), nell'ipercalcemia paraneoplastica (*cf* cap 10a) o nella perdita renale di calcio.

Anche se la **litiasi renale** è piuttosto frequente, solo una parte dei pazienti con litiasi (30-60%) ha ipercalcemia. Il rischio di nefrolitiasi varia nei diversi continenti (1-5% in Asia, 5-9% in Europa, 13% in Nordamerica) ed è condizionato da molteplici fattori:

- etnia: più frequente nei bianchi;
- sesso: nei maschi la litiasi è più frequente, mentre nelle donne in menopausa è più elevata la calcemia;
- massa corporea: l'obesità favorisce la formazione di calcoli nel sesso femminile ma non in quello maschile;
- età: picco dell'incidenza a 35-45 anni e progressiva riduzione dopo i 65 anni.

Diagnosi e diagnosi differenziale dei sottotipi

La determinazione della calcemia è spesso limitata dalla notevole variabilità pre-analitica (*cf* cap 15c e 23c) che tende a fornire risultati sottostimati e ne limita la sensibilità. Tale limitazione può in parte rendere ragione della discrepanza tra valori di calcemia e presenza di litiasi renale. Nei pazienti che formano calcoli è sempre auspicabile determinare calcio, fosforo, sodio, potassio, creatinina e PTH: una volta escluso l'iperparatiroidismo primitivo (*cf* cap 8) o altre forme di ipercalcemia secondaria, l'approccio tradizionale prevederebbe l'esecuzione di un carico di calcio per distinguere tra ipercalcemia assorbitiva (in cui la calcemia aumenta) e perdita renale di calcio (in cui la calcemia non si modifica). L'esecuzione di tale test da carico è spesso complessa ed è da effettuarsi in centri specialistici di secondo e terzo livello con grossa esperienza (*cf* cap 16c). Inoltre, la classica distinzione in ipercalcemia assorbitiva di tipo I, II, III, da perdita renale e riassorbitiva (le cui caratteristiche biochimiche sono descritte nelle

tabelle 10b.4 e 10b.5) nella pratica clinica non è così netta, richiede una diagnostica non solo complessa, ma costosa e di non facile esecuzione, che spesso non modifica l'approccio terapeutico alle ipercalcemie.

È stato quindi proposto un **approccio diagnostico semplificato**, perché la gran parte dei pazienti può essere trattata in maniera efficace senza la necessità di effettuare il test da carico orale di calcio. Tale approccio è più facilmente praticabile anche in centri periferici, ma presuppone una notevole affidabilità nel dosaggio della calciuria (*cf* cap 15c). Dopo la raccolta anamnestica e la conferma biochimica dell'ipercalcemia (e dopo la valutazione ematochimica per l'esclusione dell'iperparatiroidismo e delle altre forme di ipercalcemia secondaria), i pazienti sono sottoposti per una settimana ad una dieta con basso tenore calcico (400 mg/die), normoproteica (1 g/kg/die) e normosodica (100-150 mmol/die). Viene quindi valutata la risposta del rapporto calciuria/creatininuria:

- in caso di normalizzazione della calciuria (*cf* flow-chart al cap 24b), si prosegue con le sole restrizioni dietetiche, che rappresentano il trattamento più efficace;
- se l'ipercalcemia persiste, può essere effettuato un test da carico orale di calcio (*cf* cap 16c) per definire il tipo di ipercalcemia o, in alternativa, instaurare una terapia con tiazidici.

È indicato ripetere la determinazione della calciuria a cadenza annuale.

Tabella 10b.4
Diagnosi differenziale delle diverse forme di ipercalcemia

Tipo		Calciuria in corso di dieta ipocalcica (400 mg/die) (vn < 200 mg/24 h)	Rapporto urinario Calcio/Creatinina* (vn < 0.11)	Rapporto urinario Calcio/Creatinina* dopo carico (vn < 0.20)
Assorbitiva	I	↑	↔	↑
	II	↔	↔	↑
	III	↑	↑	↑
Perdita renale		↑	↑	↑
Riassorbitiva		↑	↑	↑

* calcio e creatinina sono entrambi espressi in mg/dL

Tabella 10b.5
Diagnosi differenziale delle diverse forme di ipercalcemia

	Assorbitiva				Perdita renale Ca	Riassorbitiva
	I (vitamina D-dipendente, forma classica)	II (vitamina D-dipendente, variante)	II (dietetica, responsiva al calcio)	III (perdita renale di fosfato)		
Calciuria senza restrizioni dietetiche†	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Calciuria in corso di dieta ipocalcica‡	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Calciuria dopo 12 ore di digiuno (vn < 0.11 mg Ca/mg creatinina)	↔	↑	↔	↑	↑	↑
Calciuria dopo carico orale di 1 g di calcio (vn < 0.20 mg Ca/mg creatinina)	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Fosforemia a digiuno	↔	↔	↔	↓	↔	↓
Calcemia a digiuno	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PTH	↔	↔	↔	↓	↑	↑
BMD	↔	↔	↔	↔	↓	↓

*Riassorbitiva = iperparatiroidismo

† Nessuna restrizione su calcio e sodio (calciuria normale < 4 mg/kg peso/die)

‡ Dieta ipocalcica = 400 mg calcio e 100 mEq di sodio/24 ore.

Bibliografia

eMedicine Specialties > Urology > Stones Hypercalciuria.

Leslie SW. Medscape. Updated: Oct 21, 2009.

Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* 2009, 103: 670-8.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993, 328: 833-8.

Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008, 179: 1676-82. <http://www.medscape.com/medline/abstract/18343451>

Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992, 327: 1141-52.

Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000, 13 Suppl 3: S45-50.

Sella S, Catellan C, Reali, G, Giannini S. Bone disease in primary hypercalciuria. *Clin Cas Bone Mineral Metab* 2008, 5: 118-26.

Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008, 35: 369-91.

Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008, 28: 120-32.

11. Ipoparatiroidismo & Pseudoipoparatiroidismo

Roberto Cesareo

11a. Ipoparatiroidismo

Assunta Santonati

Dati clinici

Eziopatogenesi ed epidemiologia

È la conseguenza di un deficit o dell'assenza completa di PTH, da cause chirurgiche, autoimmuni, idiopatiche e raramente familiari (tab 11a.1).

Tabella 11a.1
Classificazione eziopatogenetica dell'ipoparatiroidismo

Iatrogeno	Post-chirurgico (tiroidectomia)
Autoimmune	Isolato o nell'ambito di poliendocrinopatia autoimmune
Familiare	Poliendocrinopatia autoimmune o in associazione ad altri difetti (sordità, nefropatia, linfedema): molto raro, trasmesso come carattere autosomico, dominante o recessivo, deriva da mutazioni genetiche che interferiscono con la normale sintesi di PTH
Forme rare	Sindrome di Di George: ipoplasia del timo e delle paratiroidi, cardiopatia congenita di tipo tronco-conale, palatoschisi o insufficienza del velo palatino, dismorfismi del viso e disturbi dell'apprendimento (microdelezione 22q11, circa 1/5.000 nati) Aplasia congenita delle paratiroidi Emosiderosi per deposizione di ferro nelle paratiroidi dei politrasfusi (pazienti affetti da talassemia o aplasia della serie rossa che sopravvivono almeno fino alla terza decade) Grave deplezione di magnesio, dovuta a perdite intestinali, renali, alcolismo, che può paralizzare le paratiroidi, riducendo la secrezione di PTH Infiltrazione neoplastica metastatica delle paratiroidi

La forma **più frequente** di ipoparatiroidismo è **iatrogena**, con exeresi o ischemia delle paratiroidi, conseguente alla legatura delle arterie tiroidee da cui si diramano come rami terminali le arterie paratiroidi. L'ipoparatiroidismo si presenta in forma transitoria (da danno reversibile) nel 20-30% e in forma permanente (si protrae per più di 6 mesi dopo l'intervento e necessita di un adeguato supporto farmacologico) nel 2-5% dei pazienti operati: la notevole variabilità dei dati è riconducibile sia ai parametri utilizzati per la sua definizione e diagnosi, che all'esperienza e alla tecnica chirurgica dell'operatore. Gli interventi che si complicano più spesso con ipoparatiroidismo sono quelli demolitivi per neoplasie, la tiroidectomia totale e l'exeresi paratiroidea per iperparatiroidismo. Al contrario, l'ipoparatiroidismo permanente è, di fatto, assente dopo tiroidectomia unilaterale, avvalorando l'ipotesi che la preservazione di almeno 2 paratiroidi possa garantire la normocalcemia post-operatoria.

I pazienti con importante patologia ossea da iperparatiroidismo, dopo l'intervento di paratiroidectomia possono sviluppare ipocalcemia franca e sintomatica, tale da richiedere terapia sostitutiva temporanea, a causa della cosiddetta "**sindrome dell'osso affamato**", riconducibile all'avida captazione di calcio e fosforo da parte delle ossa, che le paratiroidi superstiti, anche se intatte, non riescono a compensare.

L'ipoparatiroidismo idiopatico può essere riconducibile ad una sindrome poliendocrina **autoimmune** (SPA) di tipo I, con associazione di insufficienza surrenalica e candidosi mucocutanea, correlata a mutazioni puntiformi di uno specifico gene *AIRE* (*autoimmune regulator*) sul cromosoma 21, che sembra regolare un fattore di trascrizione nello sviluppo della tolle-

ranza immunitaria. È malattia rara (0.05% della popolazione generale), in cui l'ipoparatiroidismo si manifesta nella prima decade di vita nell'88% dei pazienti, circa due anni prima della comparsa del morbo di Addison. Alla SPA I possono essere associati anche diabete mellito di tipo 1, menopausa precoce, ipofisite, gastrite cronica atrofica, anemia perniciosa, vitiligine, alopecia areata. Sono state descritte forme isolate di ipoparatiroidismo con inizio precoce della malattia e associazione a candidosi.

Clinica

I **segni e i sintomi** dell'ipoparatiroidismo sono **riconducibili all'ipocalcemia** (cfr cap 12). In particolare vi sono manifestazioni:

- neuromuscolari: parestesie peri-orali e delle estremità, spasmi muscolari, stridore laringeo, convulsioni, tetania, coma;
- cardiache: anomalie all'ECG, aritmie, scompenso;
- oftalmiche: cataratta sub-capsulare;
- dermatologiche: pelle secca desquamata, unghie fragili, dermatite tipica definita *impetigo herpetiformis*.

Nei pazienti con sindrome poliendocrina si associano segni e sintomi dovuti all'insufficienza delle altre ghiandole endocrine colpite (diabete mellito, iposurrenalismo, ipotiroidismo, ipogonadismo).

Il riscontro di ipocalcemia è spesso associato alla presenza di manifestazioni cliniche, tuttavia non è raro trovare un dato di laboratorio positivo in assenza di un corteo sintomatologico tipico. Nelle **forme asintomatiche**, l'ipocalcemia, in assenza di un vero ipoparatiroidismo, può essere attribuita a:

- emodiluizione da infusioni endovenose;
- effetti farmacologici dell'anestesia, soprattutto se prolungata;
- elevato riassorbimento osseo del calcio ematico in pazienti con osteodistrofia da ipertiroidismo;
- ridotto riassorbimento urinario di calcio con ipercalciuria;
- aumentata secrezione di calcitonina da parte delle cellule parafollicolari da manipolazione paratiroidea intra-operatoria.

Diagnosi

I caratteri peculiari ed essenziali dell'ipoparatiroidismo sono **ipocalcemia** (cfr cap 15b), **iperfosfatemia** (cfr cap 15d) (a causa della perdita dell'effetto fosfaturico del PTH) e livelli di **PTH inappropriatamente bassi o non dosabili** (cfr cap 15a1), associati ad alcalosi metabolica.

Anche la valutazione del magnesio ematico (cfr cap 15f) assume un ruolo rilevante, in quanto l'ipomagnesiemia riduce il PTH sierico.

Può essere valutata l'escrezione nelle urine delle 24 ore di calcio e di fosforo (cfr cap 15c e 15d), che appare ridotta così come quella dell'idrossiprolina (cfr cap 15g3).

I pazienti con ipoparatiroidismo idiopatico non hanno auto-anticorpi circolanti contro il tessuto paratiroideo, a differenza dei pazienti con ipoparatiroidismo associato a m. di Addison, che mostrano positività per anticorpi contro surrene, tiroide e cellule parietali gastriche.

Per la diagnosi non servono esami strumentali, ma nelle forme di lunga durata si possono rilevare calcificazioni dei nuclei della base eseguendo Rx cranio o TC dell'encefalo.

La diagnosi di sindrome di Di George è clinica e generalmente viene posta in epoca ne-

onatale. L'evoluzione è largamente condizionata dalla natura dei difetti congeniti: l'ipocalcemia, osservata frequentemente nel periodo neonatale, di solito scompare, ma alcuni bambini possono presentare una persistenza dell'ipoparatiroidismo, che rende necessario un trattamento.

Bibliografia

- Bilezikian JP, et al. The Parathyroids. Raven Press, 1994.*
Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome. Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. Am J Med 1988, 84: 654-60.
Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 2006, 50: 664-73.
Cutrupi MC. La sindrome di DiGeorge: peculiarità cliniche e genetiche. Riv Immun Allergol Ped 2008, 3: 37-44.

11b. Pseudoipoparatiroidismo

Daniela Bosco

Definizione

Lo pseudoipoparatiroidismo (PHP) comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie, aventi in comune la resistenza al paratormone (PTH) e le stesse alterazioni biochimiche: ipocalcemia e iperfosforemia.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Molto raro

Eziologia

Mutazioni inattivanti del complesso *locus GNAS* (*guanine nucleotide-binding protein α -stimulating gene*), sul cromosoma 20, che codifica per la subunità α della proteina G. Tale proteina trans-membrana svolge un ruolo cruciale nella trasduzione del segnale intra-cellulare dei recettori di ormoni proteici e di neurotrasmettitori e presenta un'espressione genetica differente (monoallelica o biallelica) nei vari tessuti: la subunità α è primariamente codificata dall'allele materno a livello di tubuli renali, ipofisi, tiroide e gonadi.

Contesto clinico

Fuller Albright descrisse un disordine caratterizzato da ipocalcemia, iperfosforemia e resistenza al PTH, chiamandolo pseudoipoparatiroidismo. Notò, inoltre, che tali pazienti presentavano anche alterazioni somatiche e dello sviluppo peculiari, che identificano l'**osteodistrofia ereditaria di Albright** (AHO) (tab 11b.1).

Tabella 11b.1
Manifestazioni dell'Osteodistrofia Ereditaria di Albright

Bassa statura
Obesità (ridotta attività lipolitica degli adipociti)
<i>Facies</i> tonda
Ritardo mentale
Ossificazioni sottocutanee
Brachidattilia (accelerazione del processo di ossificazione encondrale nelle cartilagini di coniugazione)
Alterazioni dentali (ipoplasia e aplasia dentale e dello smalto; radici brevi)

Con riferimento al grado di resistenza al PTH, la presenza di resistenza ormonale multipla e il fenotipo, lo PHP è così **classificato** (tab 11b.2).

• PHP-1a:

- resistenza ormonale ad ormoni multipli (TSH, gonadotropine, glucagone e più raramente ADH e ACTH);
- fenotipo di Albright;
- alterazioni dell'anca (necrosi della testa del femore) e della colonna (fusione vertebrale);

- alterazioni del gusto e dell'olfatto (ipersensibilità);
- ipertensione arteriosa (più frequente in età adulta).

Le alterazioni compaiono dopo il 1° anno di età e sono condizionate dalla progressiva riduzione dell'attività della subunità α nel tubulo renale; l'*habitus* completo compare in età scolare. Nell'ambito di una famiglia di soggetti affetti da PHP è possibile trovare membri con caratteri fenotipici tipici della AHO, ma con normali livelli di calcemia, fosforemia e PTH. Tale quadro clinico è definito **pseudopseudoipoparatiroidismo** (PPHP). In tali soggetti è l'allele paterno ad essere interessato dalla mutazione, che tuttavia rimane silente a livello renale in virtù dell'*imprinting* tessuto-specifico di tale gene (materno a livello renale).

• **PHP-1b:**

- isolata resistenza renale al PTH;
- assenza del fenotipo AHO;
- bassa statura;
- intelligenza normale.

Nell'ambito del PHP-1b si distinguono due forme:

- **familiare**, ad ereditarietà materna, in cui la mancata metilazione dell'esone 1A inibisce la produzione della subunità α , determinando la soppressione del *promoter*;
- **sporadica**, causata da difetti di *imprinting*, che coinvolgono regioni a monte del *locus* GNAS.

• **PHP-1c:**

- resistenza ormonale multipla;
- fenotipo di AHO;
- normale attività della proteina G;
- frequente associazione alla s. di Sjögren.

È responsabile di tale forma molto rara una mutazione della parte C-terminale del gene *GNAS*, che codifica per una proteina importante per il legame della subunità α al recettore di membrana.

• **PHP-2:**

- resistenza isolata al PTH;
- normale risposta del cAMP renale allo stimolo con PTH, ma ridotta risposta fosfaturica (*cfr cap 16a*);
- manifestazioni ossee simili all'iperparatiroidismo (*cfr cap 8*).

È un quadro eterogeneo di non sicura origine genetica o familiare, in cui la mutazione, non ancora identificata, è con ogni probabilità localizzata a valle dell'adenil-ciclastasi.

Tabella 11b.2
Classificazione dello pseudoipoparatiroidismo

	AHO	Resistenza ormonale	Deficit $G_s\alpha$
PHP-1a	Si	Multipla	Si
PHP-1b	No	PTH isolata	No
PHP-1c	Si	Multipla	No
PHP-2	No	PTH isolata	No
PPHP	Si	Assente	Si

Esami di base e test dinamici

La diagnosi è definita dalla presenza delle alterazioni elettrolitiche (**ipocalcemia**, *cfr cap 15b*, e **iperfosforemia**, *cfr cap 15d*) ed **elevati livelli di PTH** (*cfr cap 15a1*) con funzione renale

nella norma. La presenza poi di alterazioni fenotipiche riconducibili alla AHO orienta verso la forma 1a oppure 1c.

L'analisi genetica molecolare può costituire un supporto diagnostico utile ai fini dell'inquadramento clinico.

È ormai obsoleto l'uso del test con PTH ev (*cf. cap 16a*) per la valutazione della risposta del cAMP e della fosfaturia.

Esami strumentali

Non servono per la diagnosi ma per monitorare le complicanze.

- EEG
- Ecocardiogramma: in alcuni casi sono presenti già alla nascita nuclei di ossificazione (osteomi)
- Rx cranio/TC cranio, per la ricerca di calcificazioni dei nuclei della base
- Rx mani, anca e rachide

Bibliografia

- Bastepe M. *The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Adv Exp Med Biol* 2008, 626: 27-40.
- Plagge A, Kelsey G, Germain-Lee EL. *Physiological functions of the imprinted Gnas locus and its protein variants Galpha(s) and XLalpha(s) in human and mouse. J Endocrinol* 2008, 196: 193-214.
- Jüppner H, Bastepe M. *Different mutations within or upstream of the GNAS locus cause distinct forms of pseudohypoparathyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab* 2006, 19 Suppl 2: 641-6.
- Aldred MA. *Genetics of pseudohypoparathyroidism types Ia and Ic. J Pediatr Endocrinol Metab* 2006, 19 Suppl 2: 635-40.
- Freson K, et al. *GNAS defects identified by stimulatory G protein-subunit signalling studies in platelets. J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 4851-9.
- Fernandez-Rebollo E, et al. *New mutation type in pseudohypoparathyroidism type Ia. Clin Endocrinol* 2008, 69: 705-12.

12. Ipocalcemie

Roberto Cesareo & Lucia Mallardo

Definizione e fisiopatologia

L'ipocalcemia è un disturbo elettrolitico, caratterizzato da una riduzione anomala del calcio sierico (*cfr cap 4b*), totale (in presenza di una condizione normale di albumina) o ionizzato. In pazienti con malattie croniche, psoriasi, malnutrizione, l'albumina può essere bassa, provocando una riduzione del calcio totale, ma non del calcio ionizzato (ipocalcemia *factitia*). I pazienti sono completamente asintomatici. Se i valori dell'albuminemia sono < 4 g/dL, la calcemia totale deve essere **corretta** utilizzando l'apposita formula (*cfr cap 25*):

$$\text{calcemia corretta} = \text{calcemia misurata} + [0.8 \times (4 - \text{albuminemia})]$$

La calcemia ionizzata è finemente regolata, quindi minime variazioni portano all'attivazione di una serie di meccanismi compensatori (tab 12.1).

Tabella 12.1
Risposte all'ipocalcemia

Tipo	Tempo	Meccanismo d'azione
Esocitosi del PTH contenuto nelle cellule paratiroidi	Secondi–minuti	CaSR
Riduzione nella degradazione intra-cellulare del PTH	Minuti–1 ora	CaSR, magnesio
Aumento dell'attività del gene del PTH	Ore-giorni	Calcio, calcitriolo, fosfato?
Aumento proliferazione delle cellule paratiroidi	Settimane	Calcitriolo, calcio

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

L'ipocalcemia può manifestarsi in numerose condizioni morbose, sia in forma acuta che cronica, e se non riconosciuta e trattata adeguatamente è **potenzialmente pericolosa per la vita**.

L'ipocalcemia è presente in circa il 18% di tutti i pazienti ospedalizzati e nell'85% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Eziologia

La tabella 12.2 riporta sinteticamente le maggiori cause di ipocalcemia e la diagnosi differenziale biochimica.

Tabella 12.2
Cause di ipocalcemia (e loro diagnosi differenziale biochimica)

	PTH	ALP	P	25-OH-D
Comuni				
Deficit di vitamina D (ridotta assunzione o scarsa esposizione solare o malassorbimento)(<i>cf</i> cap 13a)	alto	normale o alto	basso	bassa
Ipoparatiroidismo post-chirurgico o autoimmune (<i>cf</i> cap 11a)	basso	normale	alto	normale
Malattie renali	alto	normale o alto	alto	normale o bassa
Rare				
Resistenza all'ormone paratiroideo (<i>cf</i> cap 11b)	alto	normale	alto	normale
Resistenza alla vitamina D (<i>cf</i> cap 13b)	alto	normale	basso	normale
Ipocalcemia autosomica dominante	normale	normale	normale	normale
Ipomagnesiemia	normale o basso	normale	normale	normale o bassa
Metastasi osse	alto	alta	basso	normale
Altre:				
<ul style="list-style-type: none"> • <i>hungry bone syndrome</i> dopo intervento per iperparatiroidismo (<i>cf</i> cap 8); • infusione di fosfato o chelanti del calcio; • malattie gravi; • infusione di bisfosfonati in pazienti con deficit di vitamina D 				

Tabella 12.3
Cause di ipocalcemia in età pediatrica

Età neonatale	Prematurità S. asfittica Nati da madre diabetica Alcalosi Ipoparatiroidismo (<i>cf</i> cap 11a) Pseudoipoparatiroidismo (<i>cf</i> cap 11b)
Età evolutiva	Deficit di vitamina D (<i>cf</i> cap 13a) S. da malassorbimento intestinale Insufficienza renale cronica Nefropatie croniche Ipoparatiroidismo (<i>cf</i> cap 11a) Pseudoipoparatiroidismo (<i>cf</i> cap 11b) Rachitismo e osteomalacia (<i>cf</i> cap 13b) Deficit di magnesio (<i>cf</i> cap 4e) Pancreatite acuta Ipoalbuminemia Farmaci anti-convulsivanti Iperfosforemia (<i>cf</i> cap 4c)

Malattie renali. L'insufficienza renale può determinare ipocalcemia in seguito a ridotta formazione di calcitriolo, secondaria al danno delle cellule renali, ed all'iperfosfatemia, dovuta a ridotta escrezione renale del fosfato.

Anche le nefropatie tubulari, dovute a danno renale da metalli pesanti, e l'acidosi tubulare renale distale provocano una grave ipocalcemia conseguente alla perdita di calcio e alla ridotta capacità renale di idrossilare la 25-OH-D.

Ipomagnesiemia (*cf* cap 4e). La carenza di questo elettrolita è dovuta a molteplici cause: malnutrizione, anoressia, perdite gastrointestinali (vomito, diarrea), *by-pass* intestinali per

obesità, pancreatite, malattie infiammatorie intestinali, adenoma villosa, perdite renali, farmaci (lassativi, diuretici, inibitori di pompa protonica).

L'ipomagnesiemia provoca una ridotta secrezione del paratormone (*cf. cap 15a1*), che si presenta inappropriatamente normale, basso o indosabile, ma non una riduzione della sua biosintesi. La somministrazione ev di magnesio, infatti, provoca rapidamente (in un minuto circa) aumento di PTH. Poiché la calcemia, però, si normalizza solo dopo alcuni giorni, è ipotizzabile anche una temporanea resistenza periferica, dimostrata da una ridotta e ritardata escrezione di cAMP dopo somministrazione di PTH, per interferenza con l'attivazione della proteina G sia a livello renale che osseo.

Particolare attenzione meritano i pazienti che assumono inibitori di pompa protonica e presentano un ipoparatiroidismo idiopatico (*cf. cap 11a*). Questi farmaci provocano ipomagnesiemia, inibendo il trasporto attivo del magnesio nell'intestino e influenzano la funzione enzimatica o la funzione dei canali del magnesio, variando il pH intestinale.

Metastasi. Ipocalcemia può essere provocata da metastasi osteoblastiche da tumori della prostata e della mammella.

Hungry bone syndrome. Se lo stimolo al riassorbimento osseo viene rimosso (correzione dell'ipertiroidismo o dell'iperparatiroidismo, *cf. cap 8*), c'è un drammatico incremento di formazione ossea, che può produrre ipocalcemia. Questa sindrome è in genere associata ad un dolore osseo grave e diffuso.

Farmaci. In pazienti con preesistente deficit di vitamina D ai quali vengono somministrati **bisfosfonati ev** sono state riportate ipocalcemie gravi, perchè questi farmaci bloccano il riassorbimento di calcio dall'osso da parte degli osteoclasti.

Stesso problema possono provocare i farmaci **calcimimetici** (cinacalcet), utilizzati per trattare l'ipercalcemia (*cf. cap 10a*). Questi si legano direttamente al recettore sensibile al calcio (CaSR) sulla superficie della cellula paratiroidea, aumentando la sensibilità del recettore nei confronti dei livelli del calcio extra-cellulare. Il cinacalcet riduce quindi i livelli di PTH e calcemia. È necessario, pertanto, monitorare i livelli del calcio dopo una settimana dall'inizio della terapia o dopo ogni variazione della posologia.

L'**iperfosfatemia acuta**, secondaria a mionecrosi nelle lesioni da schiacciamento o in seguito a lisi massiva di tumori sensibili al trattamento chemioterapico, può essere aggravata da una ridotta funzionalità renale, rispettivamente per concomitante mioglobinuria e per nefropatia acuta da acido urico. In questi casi all'iperfosfatemia si associa una ridotta capacità di eliminare fosfato con le urine.

Per impedire la coagulazione nel sangue da trasfondere, si utilizza un chelante del calcio, il citrato, la cui capacità chelante è di 150 mg di calcio per unità trasfusionale di emazie.

Trasfusioni rapide e massive possono dar luogo a riduzioni sintomatiche di calcio ionizzato. Tuttavia, la calcemia totale può risultare normale, perchè comprende anche la quota complessata con il citrato. Quando siano indicate trasfusioni massive, è quindi consigliabile controllare sempre i livelli di calcio ionizzato e somministrare calcio di pari passo.

Tra le **altre cause** ricordiamo:

- la **pancreatite acuta**, che causa ipocalcemia in quanto il calcio viene chelato da prodotti lipolitici liberati dal pancreas;
- lo **shock settico**, che provoca soppressione del rilascio di PTH e ridotta conversione di calcidiolo in calcitriolo.

Contesto clinico

Le manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia sono **dovute** alla **riduzione** della concentrazione del **calcio extra-cellulare**, indispensabile per il normale funzionamento di muscoli e nervi, di solito ≤ 7 mg/dL (1.75 mmol/L). Tale *cut-off* non è più valido in presenza di alcalosi grave, in cui si possono manifestare segni clinici anche in assenza di ipocalcemia marcata, per una riduzione del calcio **ionizzato**.

Disturbi **frequenti** sono i crampi muscolari a livello del dorso, delle mani e delle gambe.

Nei **casi più gravi** si manifestano tetania (parestesie di labbra, lingua e dita delle mani e dei piedi, dolori muscolari diffusi e spasmo della muscolatura facciale, delle mani e dei piedi), laringospasmo o convulsioni generalizzate.

L'ipocalcemia può essere conclamata o **latente**, con concentrazioni plasmatiche di calcio tra 7-8 mg/dL, evidenziabile con manovre semeiotiche provocative:

- segno di Chvostek, in cui si provoca una contrazione involontaria dei muscoli facciali omolaterali percuotendo il nervo facciale anteriormente al meato acustico esterno;
- segno di Trousseau, in cui si provoca l'adduzione del pollice con flessione delle articolazioni metacarpo-falangee ed estensione delle interfalangee (mano da ostetrico), applicando al braccio il manico di uno sfigmomanometro gonfiato per 3 minuti ad una pressione superiore di 20 mm Hg alla sistolica.

La tetania latente può essere mascherata dalla presenza di ipokaliemia.

Lo sviluppo di tetania dipende sia dalla concentrazione assoluta di calcio che dalla sua **rapidità di caduta**: l'insorgenza rapida di ipocalcemia è spesso associata a sintomi, mentre pazienti che la sviluppano gradualmente possono essere sorprendentemente asintomatici, con la diagnosi che si evidenzia soltanto in corso di accertamenti ematochimici.

A volte l'ipocalcemia **cronica**, anche se asintomatica, è associata a sintomi neuropsichiatrici, cataratta, aumento della pressione endocranica, cute secca, unghie fragili, capelli ispessiti e infezioni da candida (presenti soprattutto nelle ipocalcemie dovute a ipoparatiroidismo autoimmune, *cfr cap 11a*).

Nelle ipocalcemie, l'**elettrocardiogramma** mostra un tipico allungamento dell'intervallo QT e talvolta alterazioni della ripolarizzazione, come un'onda T alta e aguzza o invertita. Occasionalmente compaiono aritmie cardiache e arresto cardiaco. Dato il ruolo critico del calcio nell'accoppiamento eccitazione-contrazione, non è raro riscontrare in pazienti ipocalcemici un'insufficienza cardiaca refrattaria, che risponde però al trattamento dell'ipocalcemia.

Diagnosi

Le concentrazioni di calcio sierico totale devono essere sempre interpretate in relazione ai valori dell'albuminemia sierica, in quanto solo il calcio ionizzato (che rappresenta il 50% del calcio totale) **è biologicamente attivo**.

La determinazione dei livelli circolanti di PTH e fosfatemia consente nella quasi totalità dei casi la diagnosi eziologica di ipocalcemia. Infatti, poichè le cause di ipocalcemia di più frequente riscontro sono rappresentate dall'ipovitaminosi D (a sua volta spesso sostenuta da quadri malassorbitivi) e dall'ipoparatiroidismo (solitamente post-chirurgico), anamnesi e determinazione dei livelli di PTH possono indirizzare la diagnosi nella maggior parte dei casi. Inoltre, la determinazione della fosfatemia consente di distinguere tra ipocalcemie associate a ridotti livelli fosfatemici (deficit di vitamina D e ipercalcemie primitive) e ipocalcemie con iperfosfatemia (insufficienza renale cronica, ipoparatiroidismo, pseudoipoparatiroidismo) (tab 12.3).

Tabella 12.3
Classificazione delle ipocalcemie in base ai livelli di PTH

PTH ridotto	PTH normale o elevato
Ipoparatiroidismi acquisiti (<i>cfr cap 11a</i>): post-chirurgico, autoimmune, post-attinico, da patologia infiltrativa Agenesia/ipoplasia paratiroidea: • <i>X-linked hypoparathyroidism</i> ; • s. di Di George; • s. di Kenny-Caffey; • neuropatie mitocondriali Alterata funzionalità paratiroidea: • difetti del gene del PTH; • mutazioni del <i>calcium-sensing receptor</i> ; • ipomagnesiemia	Ipoitaminosi D (<i>cfr cap 13a</i>) e/o insufficiente apporto di calcio con la dieta: • malnutrizione; • malassorbimenti (celiachia); • rachitismo; • insufficienza renale cronica Pseudoipoparatiroidismo (<i>cfr cap 11b</i>) Iperfosfatemia: • insufficienza renale cronica; • lisi cellulare massiva (neoplasie); • rabdomiolisi acuta Farmaci Pancreatite acuta Alcolismo <i>Hungry bone syndrome</i> <i>Toxic shock syndrome</i>

Il capitolo 24c mostra un algoritmo diagnostico per inquadrare correttamente le cause di ipocalcemia, seguendo alcune tappe razionali.

- Misurare la calcemia (corretta per l'albumina).
- Dosare il **paratormone** (*cfr cap 15a1*):
 - se il PTH si presenta inappropriatamente basso o normale, per il livello plasmatico del calcio, dosare la **magnesiemia** (*cfr cap 15f*):
 - se questa è normale, possiamo porre diagnosi di ipoparatiroidismo (*cfr cap 11a*); il paratormone basso o indosabile con esordio nell'infanzia può suggerire la diagnosi di APS (*autoimmune poliendocrine syndrome*) di tipo 1, se associato a morbo di Addison, candidosi, steatorrea;
 - se ridotta, possiamo sospettare un ipoparatiroidismo funzionale, che regredisce prontamente con la somministrazione di Mg. La prevalenza dell'**ipomagnesiemia** supera la percentuale del 65% nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva. Può essere dovuta alla malnutrizione associata all'abuso cronico di alcol, alla diarrea prolungata, al trattamento con diuretici, chemioterapici (come il cisplatino), inibitori di pompa protonica. La correzione dell'ipomagnesiemia è di primaria importanza per normalizzare un'ipocalcemia difficilmente trattabile;
 - se i livelli di paratormone sono alti, è indispensabile controllare la **funzionalità renale**:
 - se normale, ci orienteremo verso un deficit di vitamina D (*cfr cap 13a*), un pseudoipoparatiroidismo (*cfr cap 11b*) o un malassorbimento di calcio;
 - se patologica, diagnosticheremo un'ipocalcemia secondaria a insufficienza renale cronica, essendo il rene un organo centrale nell'omeostasi del calcio.
- **Fosfatasi alcalina** (*cfr cap 15g2*): un suo aumento suggerisce un deficit di vitamina D (*cfr cap 13a*), ma dovrebbe anche essere indagata la possibilità di metastasi ossee, che causano un rapido assorbimento del calcio nelle ossa.
- **Fosforo** (*cfr cap 15d*): poiché il paratormone stimola la *clearance* renale del fosfato, i livelli di tale elettrolita sono bassi nelle malattie non PTH-dipendenti, ma alti nel deficit di ormone paratiroideo (*cfr cap 11a*). Purtroppo la misura del fosfato ha un valore limitato, in quanto influenzata dall'introito alimentare.
- **25-OH-vitamina D** (*cfr cap 15e1*): il suo dosaggio è indispensabile per confermare un deficit di vitamina D (*cfr cap 13a*) e dovrebbe essere accertato nei pazienti con possibile pseudoipoparatiroidismo (*cfr cap 11b*). In questi l'ipocalcemia, nonostante la presenza di

livelli di PTH normali o elevati, si presenta associata a iperfosforemia e normali livelli di vitamina D. La diagnosi è spesso suggerita dalle alterazioni scheletriche e fenotipiche concomitanti.

Bibliografia

Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med 2006, 355: 1834-6.

Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ 2008, 336: 1298-302.

Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. BMJ 2004, 328: 335-6.

Fitzpatrick LA. Hypocalcemia: diagnosis and treatment. Endotext.com 2002, chapter 7: 1-21.

RuDusky BM. ECG abnormalities associated with hypocalcemia. Chest 2001, 119: 668-9.

Wilson RB, Erskin C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. World J Surg 2000, 24: 722-6.

13. Ipovitaminosi D & osteomalacia

Giusi Beretta Anguissola, Andrea Palermo & Gregorio Reda

13a. Ipovitaminosi D

(Per fisiologia e fisiopatologia cfr cap 3 e 4d)

Fabbisogno

Il fabbisogno di vitamina D varia a seconda dell'età del soggetto e di eventuali condizioni morbose concomitanti. Nel corso degli anni si è assistito ad un progressivo aumento dei livelli raccomandati di vitamina D, soprattutto per la fascia senile (tab. 13a.1).

Tabella 13a.1
Livelli minimi raccomandati per l'apporto di vitamina D

Dal II mese di vita fino all'adolescenza	200 UI/die
Età adulta	400-600 UI/die
Sopra i 70 anni	800-1000 UI/die

Bisogna ricordare che possono essere necessarie **dosi supplementari** in condizioni di ridotta esposizione solare, età molto avanzata, osteoporosi, malassorbimento, somministrazione di farmaci quali glucocorticoidi, anti-convulsivanti, anti-rigetto, anti-retrovirali, ecc.

I **cibi** che hanno la maggior concentrazione di vitamina D sono pesce (in particolare olio di pesce, salmone, fegato di merluzzo, trota, tonno, sgombro, sarde, acciughe), tuorlo d'uovo, funghi.

L'esposizione ai raggi del **sole** di almeno volto, mani e braccia scoperti e senza protezione per 10 o 15 minuti per due o tre volte alla settimana è sufficiente per garantire la quantità di vitamina D necessaria all'organismo.

Dati Clinici

Epidemiologia

Diversi studi mettono in evidenza che l'ipovitaminosi D rappresenta una vera e proprio **pandemia**. In particolare, lavori pubblicati nel 2006 mostrano che in Italia, specie nei mesi invernali e nelle persone anziane, ben il 70% delle donne presenta valori di vitamina D non adeguati (*vedi oltre*). Nonostante la latitudine del nostro paese sembri favorire la sintesi cutanea di colecalciferolo, la popolazione italiana è in Europa tra quelle con i minori livelli di 25-OH-vitamina D. Inoltre, sebbene gli anziani siano la fascia più colpita, ben un terzo delle donne italiane in periodo fertile presenta insufficienza di vitamina D con riduzione della densità minerale ossea. Gli uomini non sembrano esenti dal problema, anche se è stato dimostrato che lo stato carenziale si instaura ad un'età più avanzata rispetto alla popolazione femminile. Quanto sopra conferma l'inadeguatezza dei trattamenti preventivi messi in atto per contrastare il problema.

Nel passato si pensava che l'unica conseguenza patologica dello stato di ipovitaminosi D fosse il rachitismo. In realtà questa condizione patologica rappresenta solo la punta dell'*iceberg*. Infatti, gli innumerevoli studi pubblicati nell'ultimo decennio dimostrano in maniera inequivocabile che lo stato carenziale D è condizione comunissima, tanto negli adulti che nei bambini. Nella vita intra-uterina e nella prima infanzia la carenza vitaminica provoca ritardi di crescita e deformazioni scheletriche e predispone alle fratture di anca con l'avanzare dell'età. Nell'adulto, la carenza di vitamina D scatena o esacerba osteopenia e osteoporosi, causa osteomalacia e astenia muscolare ed aumenta significativamente il rischio di fratture.

Eziologia

Le condizioni che possono predisporre o determinare direttamente uno *status* carenziale di vitamina D sono molteplici (tab 13a.2).

Tabella 13a.2
Classificazione eziopatogenetica dell'ipovitaminosi D

Fattori Nutrizionali	<p>Malnutrizione. Scarsa assunzione di cibi ricchi in vitamina D o addizionati con vitamina D: vegetariani stretti e coloro che non consumano latte e latticini. Gravidanza/allattamento: raccomandata la supplementazione di vitamina D durante la gravidanza e l'allattamento (il latte materno ne è povero).</p>
Ridotta sintesi cutanea	<p>Pigmentazione: nella popolazione di colore è necessaria un'esposizione solare sino a cinque volte superiore rispetto ai caucasici per garantire un adeguato <i>status</i> vitaminico D. Stagioni invernali. Creme protettive: un fattore di protezione solare ≥ 15 riduce la produzione di vitamina D. Scarsa esposizione al sole: usi e costumi che implicano una ridotta esposizione solare (donne musulmane, suore di clausura, ecc).</p>
Età	<p>Nei soggetti anziani (≥ 65 anni):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sintesi cutanea di vitamina D fortemente ridotta; • ipomobilità e istituzionalizzazione; • alimentazione carente in vitamina D; • potenziale malassorbimento età-correlato.
Ridotto assorbimento	<p>Celiachia. Malattie dell'intestino tenue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • flogistiche-disreattiva (IBD, malattie granulomatose, m. di Whipple); • neoplastiche (linfomi). <p>Pancreatite cronica. Fibrosi cistica. Ostruzione delle vie biliari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoplasie; • cirrosi biliare; • drenaggi chirurgici delle vie biliari; • epatite cronica; • cirrosi epatica. <p>Esiti di alcuni interventi di chirurgia bariatrica.</p>
Riduzione idrossilazione in 25	<p>Insufficienza epatica. Sindrome nefrosica: perdita urinaria della proteina di trasporto della vitamina D.</p>
Riduzione idrossilazione in 1	<p>Insufficienza renale al IV e V stadio. Ipoparatiroidismo (<i>cf</i> cap 11a).</p>
Ridotta biodisponibilità	<p>Obesità: sequestro di vitamina D nel tessuto adiposo.</p>
Cause endocrine	<p>Iperparatiroidismo (<i>cf</i> cap 8). Ipertiroidismo: accentuata idrossilazione epatica e incremento del catabolismo renale.</p>
Cause ereditarie	<p>Rachitismo genetico tipo 1 (deficit 1α-idrossilasi) e tipo 2 (resistenza periferica al calcitriolo) (<i>cf</i> cap 13b).</p>
Altre	<p>Malattie granulomatose (TBC, sarcoidosi, m di Wegener). Linfomi.</p>
Cause iatrogene	<p>Interferenti con l'assorbimento: lassativi di composizione oleosa o lipidica, farmaci per l'obesità (es. orlistat), resine biliari (es. colestiramina), corticosteroidi. Interferenti con il metabolismo: fenilidantoina, carbamazepina, rifampicina, cimetidina, tiazidici, litio, fenobarbital, anti-retrovirali.</p>

Contesto clinico

L'ipovitaminosi D è una condizione patologica che può non dar segno di sé clinicamente, anche se condiziona inevitabilmente il processo di mineralizzazione ossea.

Il deficit di vitamina D di lunga durata provoca ipocalcemia, con iperparatiroidismo secondario, alterata mineralizzazione dello scheletro (rachitismo nel bambino e osteomalacia nell'adulto), osteopenia, osteoporosi e miopatia prossimale.

Diagnostica

Dosaggio e livelli di riferimento

La concentrazione sierica del metabolita 25-OH-D (*cfr cap 15e1*) è ritenuta il miglior indicatore dello *status* vitaminico D. Gli studi che hanno portato alla corretta definizione del suo *range* di normalità si basano sulla relazione esistente tra PTH e vitamina D. Pertanto, viene **considerato come livello ottimale di vitamina D quello che impedisce la comparsa dell'iperparatiroidismo secondario** (*cfr cap 9*). I dati epidemiologici mostrano come 30 ng/mL sia la concentrazione di vitamina D più vantaggiosa per la conservazione della BMD, la riduzione del rischio di fratture, di cadute e di cancro del colon-retto. Appare, invece, meno chiara l'evidenza dai *trials* clinici di intervento per quanto riguarda la prevenzione del rischio di frattura. Pertanto per **ipovitaminosi D** si intende una riduzione dei valori sierici di 25-OH-vitamina D al di sotto di 30 ng/mL (< 75 nmol/L). C'è abbastanza concordanza nei valori di riferimento che decretano la classificazione dei livelli di vitamina D (tab 13a.3).

Tabella 13a.3
Classificazione clinica dei livelli di 25-OH-vitamina D

Livello	Interpretazione
< 5 ng/mL (12.5 nmol/L)	Carenza di grado severo
< 10 ng/mL (< 25 nmol/L)	Deficit moderato: ridotta mineralizzazione ossea e aumentato rischio di frattura
10-30 ng/mL (25-75 nmol/L)	Ipovitaminosi D di grado lieve: aumento del PTH e del <i>turn-over</i> osseo
30-100 ng/mL (75-250 nmol/L)	Stato adeguato
> 100 ng/mL (> 250 nmol/L)	Tossicità

Nella valutazione dello *status* vitaminico D bisogna tener conto che la sovrapproduzione di vitamina D nei mesi estivi ne consente l'accumulo, così che la si possa avere a disposizione anche durante il periodo invernale (condizione particolarmente vera per le popolazioni che abitano zone tropicali o che non superano il 37° parallelo).

I livelli di calcitriolo, in genere, sono normali in tutte queste condizioni, con l'esclusione del marcato deficit vitaminico D che può caratterizzarsi per la presenza di livelli ridotti. Il PTH, invece, presenta incrementi $\geq 30\%$ nel deficit e del 5-30% nell'insufficienza.

Quando effettuare lo *screening* per l'ipovitaminosi D?

Si è concordi nell'affermare che il dosaggio di vitamina D non andrebbe effettuato come indagine di *screening* nella popolazione generale, ma andrebbe **riservata ai soggetti ad elevato rischio** di ipovitaminosi D:

- diagnosi nota o sospetta di malassorbimento;
- soggetti immobilizzati e/o che non si espongono alla luce solare (in particolare se con cute particolarmente pigmentata);

- per approfondimento diagnostico dell'osteoporosi (*cf* cap 5);
- che assumono determinati farmaci (tab 13a.2).

Ipervitaminosi D

Attualmente è stato dimostrato che i margini di sicurezza per il dosaggio di vitamina D sono ampi: si ritiene potenzialmente tossico solo il livello sierico di 25-OH-D > 150 ng/mL (375 nmol/L).

I segni di **intossicazione** di vitamina D sono: nausea, vomito, mal di testa, gusto metallico, nefrocalcinosi, pancreatite.

Bibliografia

- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1646-9.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005, 135: 317-22.
- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006, 92: 26-32.
- Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3152-7.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357: 266-81.
- Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1214-22.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, FaNBloM Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. In: Washington, DC: National Academy Press 1997.
- Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 70: 685-90.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005, 20: 187-92.

13b. Osteomalacia e rachitismi

Definizione

L'osteomalacia è un'osteopatia caratterizzata da un **difetto di mineralizzazione della matrice organica dell'osso**. La porzione organica della matrice ossea, chiamata tessuto osteoide, costituisce il tessuto osseo di nuova formazione ed è composta da fibre di collagene e da tessuto amorfo (condroitin-solfato e osteocalcina) (*cf* cap 2). Perché il processo di mineralizzazione del tessuto osteoide sia ottimale, sono necessarie una normale rappresentazione quali-quantitativa delle sue componenti, una normale concentrazione di calcio e fosfati nella matrice extra-cellulare, un'adeguata attività della fosfatasi alcalina, un normale pH nel nucleo di calcificazione e l'assenza di fattori che inibiscono la calcificazione. Mentre nell'osteomalacia il difetto di mineralizzazione coinvolge la matrice organica ossea neoformata dello scheletro adulto, nel **rachitismo** il difetto di mineralizzazione coinvolge la cartilagine di accrescimento epifisaria dello scheletro e determina dilatazione delle estremità delle ossa lunghe, ritardo di crescita e deformità scheletriche.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Il *National Institutes of Health* (NIH) annovera l'osteomalacia tra le malattie rare, dichiarando circa 200.000 casi negli Stati Uniti d'America. In Italia non sono stati condotti studi epidemiologici sulla popolazione generale, ma l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D (*cf* cap 13a) fa supporre una sottostima del dato del NIH.

Eziopatogenesi

I disordini alla base dell'osteomalacia sono da individuare principalmente nelle seguenti condizioni:

- deficit di vitamina D (*cf* cap 13a);
- insufficiente apporto di calcio;
- alterazione del metabolismo della vitamina D (*cf* cap 3): insufficienza renale cronica, farmaci (fenobarbital, fenitoina, glucocorticoidi);
- alterazione dell'omeostasi dei fosfati (*cf* cap 4c): alimentazione parenterale, sindrome nefrosica, mieloma multiplo, acidosi tubulare renale, uretero-sigmoido-stomia, osteomalacia oncogenica, neurofibromatosi;
- farmaci che alterano la mineralizzazione ossea: alluminio, bisfosfonati, fluoruro;
- ipofosfatasi: rara malattia autosomica, associata a bassi livelli di fosfatasi alcalina a livello ematico e osseo, che determina osteomalacia e importante coinvolgimento periodontale.

Contesto clinico

L'osteomalacia può essere **asintomatica** e presentarsi esclusivamente con il quadro radiologico dell'osteopenia. Nelle forme più avanzate la sintomatologia è caratterizzata dalla presenza di dolore osseo, dolorabilità e debolezza muscolare.

Dolore osseo: localizzato soprattutto a colonna lombare, pelvi e arti inferiori, spesso coinvolgente i siti di pregresse fratture, che si presentano maggiormente a livello di coste, vertebre e ossa lunghe. Il dolore è secondario all'idratazione della matrice ossea demineralizzata, che determina compressione a livello del periostio; può essere evocato comprimendo lo sterno o la parte anteriore della tibia. Solo nell'osteomalacia severa e di lunga durata sono presenti deformità scheletriche della colonna (cifo-lordosi) o della gabbia toracica.

Dolorabilità e debolezza muscolare: interessano soprattutto i muscoli prossimali (cingoli scapolare e pelvico) e possono essere associati a perdita di massa muscolare ed ipotonia.

Riduzione della "performance" muscolare e aumento del rischio di cadute.

Esami di base e test dinamici

Nel sospetto di osteomalacia, gli esami di **primo livello** da richiedere sono fosforemia (*cfr cap 15d*), calcemia (*cfr cap 15b*), fosfatasi alcalina (*cfr cap 15g2*), 25-OH-vitamina D (*cfr cap 15e1*). Ipofosforemia e ipovitaminosi D, accompagnate o meno da ipocalcemia e aumento di fosfatasi alcalina, sono diagnostiche per osteomalacia da ipovitaminosi D (che ne è la causa più frequente). Anche il PTH (*cfr cap 15a1*) è elevato.

Se si esclude il deficit di vitamina D, bisogna cercare le altre cause di osteomalacia:

- nei pazienti con patologia da perdita di fosfati si presentano ipofosforemia e iperfosfaturia;
- l'acidosi tubulare renale tipo 2 si caratterizza per ipofosforemia e acidosi metabolica ipercloremica;
- nell'ipofosfatasi è caratteristica la riduzione della fosfatasi alcalina, con normali livelli di calcemia e fosforemia.

Esami strumentali

Quadro radiologico (*cfr cap 17d*)

L'aspetto più comune dell'osteomalacia è la riduzione della massa ossea, caratterizzata da assottigliamento della zona corticale. Aspetti radiologici più specifici sono rappresentati da modificazioni nella struttura dei corpi vertebrali e dalla presenza di zone di Looser.

L'inadeguata mineralizzazione dell'osteoidi e la perdita delle trabecole ossee secondarie determinano la perdita di definizione dei **corpi vertebrali**. Nella malattia più avanzata si ha la formazione di concavità dei corpi vertebrali (*codfish vertebra*) e il disco vertebrale appare allargato e biconvesso.

Le **pseudo-fratture di Looser** sono sottili strie radiolucenti, delle dimensioni da 2 a 5 mm, spesso bilaterali e simmetriche, che decorrono perpendicolarmente al margine corticale in corrispondenza del decorso delle arteriole, che pulsando si fanno spazio nell'osso demineralizzato. Solitamente sono localizzate a livello di collo femorale, ulna, scapola, clavicola, coste e metatarsi. Quando le pseudo-fratture sono multiple, bilaterali e simmetriche si utilizza il termine di "*Milkman syndrome*".

Raramente si possono anche osservare erosioni sub-periostali, che sono più caratteristiche dell'iperparatiroidismo primitivo (*cfr cap 8*).

Raramente viene effettuata a scopo diagnostico la biopsia ossea (*cfr cap 18f*), che rappresenta il vero *gold standard*: mostra un ridotto tasso di crescita scheletrica e un aumento di volume del tessuto osteoide.

Follow-up

La riparazione delle pseudo-fratture può iniziare già dopo 3-4 settimane e completarsi in circa sei mesi. Anche l'astenia e i dolori osteo-muscolari possono risolversi in poche settimane.

Non essendoci rischi di intossicazione da vitamina D, per valutare l'efficacia dello schema terapeutico nei pazienti trattati con colecalciferolo e calcio il controllo di calcemia, fosforemia, PTH e 25-OH-vitamina D può essere eseguito dopo alcuni mesi. Invece, nei pazienti trattati con calcitriolo, che può causare ipercalcemia e ipercalciuria con rischio di nefrocalcinosi, il controllo deve essere più stretto, con dosaggio di calcemia e calciuria inizialmente dopo 15-30 giorni ed in seguito ogni 2-3 mesi.

Criteria Diagnostici

Laboratorio: ipofosforemia, ipovitaminosi D, fosfatasi alcalina elevata, calcemia normale o ridotta, PTH elevato o normale

Gold standard: biopsia ossea

Rachitismi genetici (tabella 13b.1)

Rachitismo vitamina D-dipendente di tipo I (pseudo-rachitismo vitamina D-resistente) (VDDR 1)

Malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, determinata da una mutazione del gene che codifica per la 1α -idrossilasi, che comporta la mancata conversione della 25-OH-D a calcitriolo. Entrambi gli alleli sono inattivati in tutti i pazienti, ma sono frequenti gli eterozigoti che presentano mutazioni diverse nei due alleli.

L'insorgenza è precoce, entro i due anni di vita; spesso sono presenti deformità scheletriche. Il quadro è caratterizzato da ipocalcemia, anche con tetania, ipofosforemia, sHPT ed osteomalacia, con fosfatasi alcalina normale o aumentata.

Le alterazioni di laboratorio e radiologiche possono essere corrette con calcitriolo a dosi fisiologiche oppure con 25-OH-D a dosi elevate.

Rachitismo vitamina D-dipendente di tipo II (resistenza alla $1,25\text{-(OH)}_2$ -vitamina D) (VDDR 2)

Il rachitismo è secondario alla resistenza di varia entità degli organi bersaglio all'azione della $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, a causa di una mutazione del recettore della vitamina D, a trasmissione autosomica recessiva.

I livelli plasmatici di vitamina D risultano aumentati di almeno 3 volte, a causa della sinergia di tre meccanismi: ipocalcemia, sHPT e ipofosforemia. I fenotipi caratterizzati geneticamente presentano quadri clinici e biochimici molto eterogenei: la malattia tende a manifestarsi nei primissimi anni di vita, ma sono descritte presentazioni più tardive fino alla seconda decade ed oltre, in cui generalmente la calcemia è normale.

Le manifestazioni cliniche, simili a quelle del rachitismo di tipo I, tendono però ad essere più gravi, non facilmente correggibili dal trattamento con calcitriolo, che deve essere somministrato a dosaggi elevati insieme al calcio. L'**alopecia**, per lo più parziale, che si evidenzia già nei primi mesi di vita, è un marcatore di gravità del difetto.

Tabella 13b.1
Diagnosi differenziale delle forme di rachitismo genetico

	Calcemia	25-OH-D	Calcitriolo	PTH	Difetto presunto
VDDR 1	↓	↓ o N	↓↓	↑	1 α -idrossilasi renale
VDDR2	↓	↓ o N	↑ o N	↑	Recettore (VDR)

Bibliografia

- Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. In: Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Lippincott-Raven, Philadelphia 1993.*
- Russell JA. Osteomalacic myopathy. Muscle Nerve 1994, 17: 578-80.*
- Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. Am J Med 1993, 95: 519-23.*
- Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. Clin Endocrinol 1995, 43: 479-90.*
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. N Engl J Med 1999, 341: 563-8.*
- Bishop N. Rickets today — Children still need milk and sunshine (editorial). N Engl J Med 1999, 341: 602-4.*
- Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. Curr Med Res Opin 2005, 21: 579-86.*
- Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol 2007, 103: 497-503.*

14. Altre malattie metaboliche dell'osso

Roberto Cesareo

14a. Malattia di Paget

Salvatore Monti & Sebastiano Vottari

La malattia di Paget dell'osso è una **patologia focale** del metabolismo osseo, caratterizzata da un'accelerazione del rimodellamento dell'osso, che porta a un'eccessiva crescita ossea in una determinata area e ad un'alterata integrità dell'osso affetto. La **caratteristica istopatologica** è un osso lamellare anomalo, caratterizzato da iniziali aree di osteolisi, visibili anche radiologicamente, per l'effetto riassorbitivo degli osteoclasti, e da successivo aumento compensatorio degli osteoblasti, che creano aree di accelerata e disordinata deposizione di osso lamellare. Questa intensa attività cellulare produce un'immagine caotica di osso trabecolare (*pattern* a mosaico) al posto del lineare *pattern* lamellare. L'osso riassorbito viene sostituito e gli spazi midollari vengono riempiti da un eccesso di tessuto connettivo, con un marcato aumento di vasi sanguigni che rendono l'osso ipervascolarizzato. Di solito le fasi descritte sono visibili contemporaneamente in foci differenti nello stesso paziente. Tuttavia, l'ipercellularità in una determinata area può eventualmente ridursi e lasciare posto a semplice osso sclerotico.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

La prevalenza è pari a circa il 3-3.7% dopo i 40 anni e sembra aumentare con l'età; uomini e donne sembrano essere affetti in egual misura.

La malattia è più comune in aree geografiche in cui siano presenti alte concentrazioni di popolazioni di origine anglosassone, mentre è rara in Asia, India e Scandinavia.

Eziologia

Sebbene l'eziologia sia sconosciuta, numerosi studi suggeriscono che sia fattori genetici che infezioni virali giochino un ruolo patogenetico.

Le seguenti osservazioni indicano la possibile esistenza di **fattori genetici**:

- tra il 14 e il 25% dei familiari di un paziente affetto contrae la malattia;
- studi di aggregazione familiare indicano che il rischio di sviluppare la malattia è aumentato di 7-10 volte nei parenti di primo grado dei soggetti affetti;
- sono stati identificati quattro loci di suscettibilità (sui cromosomi 18, 6, e due sul 5) in famiglie con apparente ereditarietà di tipo autosomico dominante della malattia.

Anche se non vi sono dati conclusivi a favore, è probabile un ruolo eziologico di membri della famiglia dei *Paramixovirus*.

M. di Paget giovanile, detta anche iperfosfatemia idiopatica, è una rara patologia, ben distinta dal m. di Paget dell'adulto, caratterizzata da ossa fragili e deformi con differenti caratteristiche morfologiche. Alcuni pazienti hanno delezioni in omozigosi per *TNFRSF11B*, il gene che codifica per l'osteoprotegerina (che inibisce il riassorbimento osseo, agendo come recettore bloccante per il fattore di differenziazione osteoclastica).

Contesto clinico

Sebbene possa essere coinvolta qualsiasi porzione scheletrica, le **aree** più comunemente **interessate** sono pelvi, colonna vertebrale, cranio e ossa lunghe. L'interessamento può essere di un

solo osso o contemporaneo di più ossa (forme mono e poliostotiche).

La **maggior parte** dei pazienti sono **asintomatici**: la malattia viene riscontrata durante esami radiologici eseguiti per altri motivi (per esempio, sospetta calcolosi renale) o a seguito di esami ematochimici che rivelano elevate concentrazioni sieriche di fosfatasi alcalina di origine ossea. Le due manifestazioni cliniche principali sono dolore e deformità del sito interessato. Tuttavia, possono verificarsi fratture, tumori ossei, malattie neurologiche, patologie cardiache e alterazioni del bilancio calcio-fosforo. Inoltre, a causa della vascolarizzazione dell'osso pagetico, può verificarsi un eccessivo sanguinamento durante gli interventi di chirurgia ortopedica.

Il **dolore** può originare dalla lesione pagetica o, più spesso, dalle complicanze causate indirettamente dall'osso anomalo, incluse artriti degenerative, lesione di nervi, o osteosarcoma. Il dolore osseo può peggiorare la notte e spesso con il carico. La patogenesi non è chiara: potrebbe essere dovuta all'allungamento del periostio, causato dall'aumento di volume dell'osso in associazione con l'iperemia, o a microfratture a carico delle ossa sottoposte a carico. Può essere difficile distinguere il dolore pagetico dal dolore delle osteoartriti; tuttavia, una buona risposta alla terapia specifica ne suggerisce la causa.

Deformità scheletriche: sono più evidenti a livello delle ossa lunghe, del cranio e delle clavicole.

Fratture: sono più frequenti quelle femorali che di tibia, sono spesso trasversali e perpendicolari alla corticale. Possono essere complete o incomplete (fissurazioni): le fratture complete di solito consolidano normalmente, ma possono associarsi a consistenti episodi emorragici acuti.

Tumori ossei. Anche se nei pazienti con m. di Paget è marcatamente aumentata l'incidenza di tumori ossei, questi compaiono solo nello 0.7-1% dei casi. I più frequenti sono gli **osteosarcomi**, più frequentemente a carico di bacino, femore, omero, cranio e ossa facciali, con prognosi scarsa (sopravvivenza a cinque anni del 10-20%, con decesso causato dall'estensione locale o da metastasi polmonari). Si riscontrano inoltre **tumori benigni a cellule giganti**, clinicamente non sempre distinguibili dai sarcomi, ma istologicamente costituiti da agglomerati di osteoclasti (osteoclastomi), che interessano solitamente il cranio e le ossa facciali, ma possono essere anche extra-scheletrici, e sono spesso sensibili alla terapia con glucocorticoidi.

Complicanze neurologiche. Sono causate da compressione nervosa da parte dell'osso in crescita o dall'interferenza con i vasi sanguigni afferenti. Una delle complicanze più frequenti, presente in circa il 37% dei pazienti con m. di Paget, è l'**ipoacusia**, derivante da compressione dell'VIII nervo cranico o da coinvolgimento degli ossicini dell'orecchio medio, che ne riduce la motilità. Possono essere compressi anche il II, V e VII paio di nervi cranici, con alterazioni del *visus* e paralisi facciali. Queste alterazioni possono migliorare se si attua un trattamento precoce. Il coinvolgimento della colonna vertebrale può portare sintomi neurologici, causati dalla lesione diretta o dall'ischemia di alcuni nervi, dovuta a una sindrome da "furto vascolare". In quest'ultima condizione, il flusso sanguigno aumentato a carico dell'osso pagetico ipervascolarizzato e "ipermetabolico" causa mielite ischemica.

Complicanze cardiologiche. In pazienti con malattia di Paget severa (coinvolgimento \geq 75% di 3 o più ossa principali), ma non in quella moderata, si possono verificare anomalie cardiache. Quando presente, lo scompenso cardiaco di solito indica che più del 20% dello scheletro è già colpito. Altre complicanze descritte più raramente sono stenosi aortica e alterazione della conduzione atrio-ventricolare.

Esami di base e test dinamici

Nella maggior parte dei pazienti con m. di Paget i valori di calcemia (*cf*r cap 15b) e fosforemia (*cf*r cap 15d) sono normali. Tuttavia, in caso di immobilizzazione o di fratture, raramente possono presentarsi ipercalcemia (*cf*r cap 10a) e ipercalciuria (*cf*r cap 10b), a causa di un

contestuale aumento del riassorbimento osseo. Al contrario, il riscontro di ipercalcemia in un paziente ambulatoriale suggerisce la presenza di un'altra alterazione, come ad esempio un iperparatiroidismo primitivo (*cf. cap 8*). Non è chiaro se ci sia una correlazione fra queste due patologie: l'aumentata attività osteoclastica dovuta a iperparatiroidismo peggiorerebbe la malattia di Paget; d'altro canto, l'asportazione di un adenoma paratiroideo in un paziente con m. di Paget spesso porta a un miglioramento della sintomatologia ossea. Può verificarsi anche iperparatiroidismo secondario (*cf. cap 9*) indotto dall'ipocalcemia, che può essere, a sua volta, correlato o alla presenza di un'aumentata richiesta di calcio nei periodi di intensa formazione ossea o al fatto che alcuni pazienti trattati con bisfosfonati sviluppano ipocalcemia transitoria.

Pazienti con m. di Paget diffuso hanno aumentata escrezione urinaria di idrossiprolina (segno di accelerato riassorbimento osseo) e valori elevati di fosfatasi alcalina sierica (segno di aumentata formazione ossea) (*cf. cap 15g2*). Questi valori solitamente aumentano proporzionalmente, poiché nella maggior parte dei pazienti riassorbimento e neoformazione ossea sono simultanei. Pertanto, sono considerati dei marcatori dell'attività, dell'estensione e della gravità della malattia, oltre che dell'efficacia del trattamento. Ad esempio, entrambi questi valori sono normali nei pazienti con malattia monostotica ed entrambi si riducono con una terapia efficace, solitamente prima l'idrossiprolinuria e poi la fosfatasi alcalina. Altri marcatori del metabolismo osseo sono poco utili.

La valutazione di un paziente con sospetto m. di Paget dovrebbe includere un'attenta anamnesi, un esame obiettivo completo e il dosaggio di calcemia (*cf. cap 15b*) e fosfatasi alcalina (*cf. cap 15g2*). Normali livelli sierici di 25-OH-vitamina D (*cf. cap 15e1*) in genere permettono di escludere l'osteomalacia (*cf. cap 13b*) come causa degli elevati livelli di fosfatasi alcalina. Il dosaggio del PTH (*cf. cap 15a1*) è giustificato nei pazienti che presentino ipercalcemia: il PTH è basso nei casi di ipercalcemia (*cf. cap 10a*) associata all'immobilizzazione, mentre è elevato nell'iperparatiroidismo (*cf. cap 8*), che, come detto, può presentarsi nei pazienti con m. di Paget.

Monitoraggio

La riduzione entro i limiti normali dei valori di fosfatasi alcalina sierica (*cf. cap 15g2*) è associata con la normalizzazione del *turn-over* osseo; d'altro canto, l'aumento della fosfatasi alcalina sierica corrisponde a un incremento dell'attività di malattia. Pertanto, la fosfatasi alcalina sierica, in quanto indice di *turn-over* osseo, può essere considerata un appropriato parametro nel monitoraggio della risposta biochimica alla terapia con bisfosfonati. La fosfatasi alcalina sierica andrebbe dosata a 3-6 mesi per valutare la risposta iniziale alla terapia; una volta che i valori si siano stabilizzati, il dosaggio può essere eseguito 1-2 volte all'anno.

Esami strumentali

Scintigrafia (*cf. cap 17b2*): le lesioni ossee da m. di Paget, a causa del loro elevato *turn-over*, appaiono come aree focali di marcata captazione (*hot spots*) (fig 17b.4).

I segmenti ossei sospetti per m. di Paget andrebbero poi successivamente valutati mediante studi **radiologici** (*cf. cap 17d*), per ottenere maggiori informazioni riguardo alle strutture adiacenti, alla presenza di fissurazioni o di aree litiche, e all'estensione della deformità. Non sono necessarie ripetizioni dei suddetti esami, se il paziente non lamenta l'insorgenza di nuovi sintomi o la progressione degli stessi.

Per il **monitoraggio** della risposta alla terapia in genere **non sono utili** studi seriati radiologici o scintigrafici.

Criteria Diagnostici

Differenziare la m. di Paget da lesioni ossee metastatiche può essere difficile. Sono spesso utili esami di laboratorio e radiologici eseguiti in precedenza. Se, per esempio, esami eseguiti un anno prima fossero normali, la diagnosi di m. di Paget sarebbe improbabile. Perdi più, la diffusione della m. di Paget ad altri siti è inusuale dopo pochi anni dalla prima presentazione. Pertanto, il riscontro di nuove alterazioni non meglio specificate deve destare sospetto e far prendere in considerazione l'ipotesi della biopsia ossea (*cfr 18f*).

Bibliografia

- Polednak AP. Rates of Paget's disease of bone among hospital discharges, by age and sex. *J Am Geriatr Soc* 1987, 35: 550-3.
- Reddy SV, Singer FR, Mallette L, et al. Detection of measles virus nucleocapsid transcripts in circulating blood cells from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 1602-7.
- Brandi ML, Falchetti A. What is the relationship between Paget's disease of bone and hyperparathyroidism? *J Bone Miner Res* 2006, 21 Suppl 2: P69-74.
- Kaddam IM, Iqbal SJ, Holland S, et al. Comparison of serum osteocalcin with total and bone specific alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline: creatinine ratio in patients with Paget's disease of bone. *Ann Clin Biochem* 1994, 31: 327-30.
- Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006, 355: 593-600.

14b. Osteogenesi imperfetta

Sergio Mariani

Definizione ed epidemiologia

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una malattia **ereditaria** che provoca accentuata fragilità delle ossa, determinata da un'alterazione genetica che colpisce uno dei due geni responsabili della produzione del collagene di tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*), situati rispettivamente sui cromosomi 7 e 17.

È una patologia **eterogenea** sia in termini di ereditarietà che di espressività fenotipica. Anche se le forme più gravi sono clinicamente evidenti sin dalla nascita o nelle prime fasi dello sviluppo, forme lievi di OI possono non essere sospettate sino a età avanzata, quando il riscontro di osteopenia ne può smascherare la presenza. Tenendo conto che la diagnosi non viene posta in molti soggetti con malattia lieve, si stima che attualmente vi siano 50.000 individui affetti da OI negli Stati Uniti d'America. Le forme lievi (tipo I) sono presenti nel 60% circa dei pazienti, mentre le forme letali/gravi si verificano in circa 3-4 casi/100.000 nascite. Le forme meno gravi non sembrano superare i 4-5 casi/100.000 nati.

Classificazione e clinica

Dal punto di vista clinico si possono rilevare bassa statura, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, perdita di udito nell'età adulta, scoliosi e lassità legamentosa. I soggetti con le forme di malattia più grave presentano fratture multiple sin dalla nascita e sviluppano deformazioni scheletriche. Nei casi più lievi le deformità scheletriche non sono costanti, a dispetto delle fratture multiple, e l'altezza dei pazienti può essere quasi normale.

La classificazione dell'OI attualmente in uso è quella stilata nel 1979, successivamente modificata nel 1986 al 7° Congresso Internazionale di Genetica Umana di Berlino (tab 14b.1). Le caratteristiche peculiari di questa classificazione includono le sclere blu, il tipo di ereditarietà (dominante, recessiva, sporadica/nuova mutazione) e la gravità della malattia, come valutabile dall'incidenza delle fratture e dal grado di deformità ossea. In ogni categoria clinica l'assenza o presenza di dentinogenesi imperfetta definisce rispettivamente il gruppo "A" e "B".

Comunque, in più del 25% dei soggetti con OI è difficile arrivare a una classificazione precisa, dato che una sovrapposizione fenotipica e il colore delle sclere dei pazienti complicano le stime della gravità clinica.

È bene ricordare che ci sono casi familiari, trasmessi con carattere autosomico dominante, e casi di trasmissione sporadica della malattia: questi ultimi riguardano proprio le forme più gravi.

Tabella 14b.1
Classificazione clinica dell'Osteogenesi Imperfetta

Tipo e prevalenza	Ereditarietà	Manifestazioni cliniche
I (lieve) 60%	Autosomica dominante (eterogenea)	Fragilità ossea
		IA: bassa statura, sclere blu, denti normali, perdita presenile dell'udito
		IB: le precedenti più dentinogenesi imperfetta
II (letale) 15%	Autosomica dominante Mosaicismo gonadico/somatico	Malformazioni perinatali gravi, fratture intra-uterine, morte neonatale
		IIA: estesi cedimenti ossei, coste a rosario
		IIB: cedimenti ossei, aspetto a rosario assente o limitato
IIC: ossa degli arti brevi, coste sottili non a rosario		
III (grave progressiva) 20%	Autosomica dominante o recessiva	Fragilità ossea grave, lunghezza degli arti nettamente diminuita, scoliosi grave, ritardo di crescita, fratture neonatali, deformità gravi, sclere bianche, dentinogenesi imperfetta
IV (moderato) 5%	Autosomica dominante	Scoliosi
		IVA: sclere blu da giovani, sclere bianche da adulti, deformità scheletriche moderate, denti normali
		IVB: le precedenti più dentinogenesi imperfetta

Diagnosi

Il metabolismo osseo è stato studiato ampiamente nei pazienti con OI, con risultati talvolta contrastanti, probabilmente per la scarsa omogeneità dei pazienti valutati.

I principali esami del metabolismo osseo (Ca, P, ALP, e PTH) mostrano alterazioni aspecifiche e non significative.

È stato dimostrato un alterato *turn-over* osseo: riduzione della formazione e aumento del riassorbimento. Sono stati riscontrati livelli variabili di osteocalcina (*cfr cap 15g2*), mentre nei bambini affetti si rileva spesso ipercalciuria (*cfr cap 15c*), il cui livello si correla con la gravità del coinvolgimento scheletrico. Altri marcatori di apposizione ossea, come PNIP e PCIP (*cfr cap 15g2*), sono generalmente bassi: si tratta di un difetto quantitativo nei bambini e adulti con OI lieve, mentre nei pazienti con forme gravi esiste un difetto qualitativo della sintesi del collagene. I marcatori di riassorbimento osseo, come PYD, DPD e ICTP (*cfr cap 15g3*) sono generalmente normali o ridotti, ma si trovano elevati in adulti con malattia grave (difetto qualitativo del collagene I). Il *turn-over* osseo è quindi ridotto nei bambini ed adulti moderatamente affetti, mentre il riassorbimento osseo è elevato nei pazienti severamente affetti, in accordo con i risultati degli studi istomorfometrici e ultrastrutturali.

La diagnosi viene posta in base a **criteri clinici** (fragilità ossea con fratture per traumi anche banali, colorazione blu delle sclere e alterazioni della dentizione) ed attraverso **esami radiologici**, che evidenziano una o più fratture non spiegabili e senza storia familiare.

La densitometria ossea (*cfr cap 17c*) lombare o *total body* può aiutare a confermare la diagnosi, soprattutto nei casi di OI lieve, dimostrando densità minerale ossea diminuita.

Esiste la possibilità (in pochi laboratori) di effettuare lo studio biochimico e molecolare di colture di fibroblasti dopo **biopsia cutanea**, per valutare le alterazioni del collagene di tipo I.

L'esame del **DNA** è possibile nei casi familiari, o comunque quando sia già stata identificata l'alterazione genetica nel congiunto affetto.

La **diagnosi prenatale** si può effettuare tramite:

- ecografia, fra la 15° e la 20° settimana di gravidanza. Le caratteristiche ecografiche variano a seconda delle diverse forme di OI:
 - nel tipo II, tra la 14° e la 18° settimana di gestazione il feto inizia a presentare femori corti, gabbia toracica stretta e scarsa mineralizzazione del cranio;
 - nel tipo III femori incurvati nel secondo trimestre;
 - nei tipi I e IV è meno frequente il riscontro ecografico di fratture e deformità delle ossa lunghe, ma si evidenziano allargamento del cranio, diminuita ecogenicità (bassa densità ossea) e deformità o brevità delle estremità, come conseguenza delle fratture intra-uterine. Ad attestare la variabilità degli aspetti morfologici, nel secondo/terzo trimestre è stata osservata anche incurvatura delle ossa, con o senza diminuzione di lunghezza e con mineralizzazione grossolanamente normale;
- biopsia dei villi corioidei, con analisi del DNA per le mutazioni del collagene di tipo I; è una metodica invasiva utilizzabile tra la 10° e la 12° settimana di gestazione, nei casi in cui siano state rilevate mutazioni tipiche dell'OI in altri consanguinei.

Un possibile fattore di confondimento è il riscontro di sclere blu, presente anche in molti altri disturbi ereditari del tessuto connettivo (per esempio in corso di s. di Ehlers-Danlos), così come in individui apparentemente normali.

Bibliografia

- Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, et al. *Osteogenesis Imperfecta: practical treatment guidelines. Paediatric Drugs* 2000, 2: 465-88.
- Devogelaer JP. *New uses of bisphosphonates: osteogenesis imperfecta. Curr Opin Pharmacol* 2002, 2: 748-53.
- Bernehall Claesson I, Brodin J. *What families with children with brittle bones want to tell. Child Care Health Dev* 2002, 24: 309-15.

14c. Osteopetrosi

Vincenzo Fiore & Giuseppina Mancini

Definizione e classificazione

L'osteopetrosi, definita come "malattia delle ossa di marmo", comprende un gruppo eterogeneo di patologie, secondarie ad anomala differenziazione e funzione degli osteoclasti, con conseguente sclerosi generalizzata e simmetrica dello scheletro.

L'osteopetrosi viene classificata in diverse entità:

- autosomica recessiva (tipo maligno): se non trattata è causa di decesso nei lattanti. Varianti:
 - con neuropatia (dovuta a degenerazione neuronale primitiva);
 - con acidosi tubulare renale;
 - con displasia ectodermica ed immunodeficienza *X-linked*;
- intermedia;
- autosomica dominante (tipo benigno) o malattia di Albers-Schonberg.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

È una condizione rara, anche se osservata nella maggior parte dei gruppi etnici, in particolare tra quelli dove è comune la consanguineità. L'incidenza è di 20-50/milione di nati per la forma dominante e 4/milione per la forma recessiva, con picchi fino a 10 volte più elevati nell'area del Costa Rica.

Patogenesi

Sono stati identificati almeno 10 geni portatori di mutazioni che portano a difetti della differenziazione e funzione degli osteoclasti: in particolare, nella forma autosomica dominante la mutazione del gene *CLCN-7*, che codifica per il canale del Cloro, e nella variante intermedia quella del gene per l'isoenzima II dell'anidrasi carbonica.

L'osso non presenta più il canale midollare e le estremità delle ossa lunghe appaiono bulbose (deformazione a fiasco di Erlenmeyer) e mal sagomate. Persiste la spongiosa primaria, che riempie la cavità midollare, precludendo spazio al midollo emopoietico, così da ostacolare la formazione di trabecole mature. Il mancato rimodellamento osseo porta a un'architettura intrecciata (osso immaturo) e poco compatta (osso maturo).

Contesto clinico

La **forma autosomica recessiva** si manifesta già nella vita intra-uterina ed è frequente la morte post-partum e nella prima decade di vita. Le ossa dei bambini affetti sono troppo dense e scarsamente adattabili allo sviluppo del corpo. È possibile la compressione dei nervi cranici (ottico, oculomotori e facciale) per riduzione del diametro dei forami cranici. È tipico il mancato accrescimento corporeo, la dentizione tardiva, la *facies* macrocefalica, la prominenza delle bozze frontali e l'insorgenza di fratture. Sono possibili ipocalcemia (*cf* cap 12), crisi tetaniche ed iperparatiroidismo secondario (*cf* cap 9). La complicanza più grave è l'invasione della cavità midollare da parte del tessuto osseo: si verificano emopoiesi extra-midollare (epa-

tosplenomegalia di rilievo) con infezioni ricorrenti, tendenza agli ematomi e alle emorragie. La **forma autosomica dominante benigna** può manifestarsi durante l'adolescenza o nell'età adulta, scoperta in seguito a radiogrammi eseguiti per le numerose fratture. È possibile l'osteomielite mandibolare, con ascessi dentari e carie.

Il **deficit di anidraasi carbonica II** denota un'ampia variabilità clinica, includendo mancato accrescimento, fratture, ritardo di sviluppo, subnormalità mentale e statura ridotta. A livello renale è stata descritta acidosi tubulare, sia prossimale che distale.

Prognosi. Le forme maligne infantili sono associate con una diminuzione dell'aspettativa di vita: i bambini non trattati muoiono nella prima decade per complicanze legate alla pancitopenia. L'aspettativa di vita nelle forme dell'adulto è normale.

Diagnosi

Nell'osteopetrosi benigna gli indici biochimici di omeostasi minerale sono tipicamente irrilevanti, benché possano risultare aumentati i livelli di PTH (*cf. cap 15a1*). Risultano aumentati i livelli sierici della fosfatasi acida (tartrato-resistente) (*cf. cap 15g3*) e della creatin-chinasi BB, di origine verosimilmente osteoclastica.

Nell'osteopetrosi maligna si hanno ipocalcemia (*cf. cap 12*) e iperparatiroidismo secondario (*cf. cap 9*).

I **test genetici** (*cf. cap 18a*), usati per confermare la diagnosi e differenziare i diversi sottotipi di osteopetrosi, apportano ulteriori informazioni circa la prognosi, la risposta al trattamento e i rischi di recidiva. Sulle coppie a rischio, in cui entrambi i genitori sono portatori sani, si può effettuare la diagnosi prenatale per identificare i bambini affetti già prima della nascita.

- Variante autosomica recessiva: i genitori del probando hanno $\frac{1}{4}$ del rischio di trasmettere il difetto a ogni gravidanza, mentre $\frac{2}{3}$ dei fratelli non affetti possono essere portatori. Data la bassa incidenza di osteopetrosi, il rischio che il probando o i suoi fratelli trasmettano il difetto è basso.
- Variante autosomica dominante: i genitori del probando dovrebbero essere attentamente valutati sia clinicamente che radiologicamente per escludere un'osteopetrosi. Ogni figlio di un affetto ha un rischio del 50% di essere colpito. Se i genitori non sono affetti, ci può essere comunque un minimo rischio di trasmissione legato al mosaicismo gonadico.
- Variante *X-linked* recessiva: se la madre del probando è portatrice, il 50% dei nati di sesso maschile sarà affetto e il 50% delle nate di sesso femminile sarà portatrice.

Esami strumentali

Alla **radiografia** (*cf. cap 17d*) il segno distintivo è l'**osteosclerosi diffusa e simmetrica** di cranio, vertebre, pelvi e ossa appendicolari. Le ossa lunghe presentano, in genere, un aumento della densità; tipica, nella variante grave, la deformità delle metafisi delle ossa lunghe a "fiasco di Erlenmeyer". Nel bacino e nelle vertebre compaiono bande alternate di radiopacità e radiotrasparenza, facendo ipotizzare che il difetto si manifesti in maniera intermittente durante l'accrescimento. Di solito il cranio appare, soprattutto alla base, ispessito e addensato e i seni paranasali e mastoidei sono ipopneumatizzati. In proiezione laterale le vertebre possono mostrare una configurazione "osso in osso" o una sclerosi del piatto terminale, che determina un aspetto "a maglia da *rugby*" o di "vertebre a *sandwich*". Nell'osteopetrosi maligna si possono avere alterazioni radiografiche di tipo rachitico (*cf. cap 13b*).

La **BMD** (*cf. cap 17c*) è estremamente elevata, con uno *Z-score* compreso tra +3 e +8 (rachide lombare e collo del femore).

La **scintigrafia ossea** (cfr cap 17b2) può svelare la presenza di fratture e di osteomielite. La **RM** (cfr cap 17e2) aiuta a valutare il trapianto di midollo osseo, in quanto un innesto riuscito normalizza gli indici midollari.

Diagnosi differenziale

Va posta con condizioni che determinano una sclerosi ossea secondaria:

- avvelenamenti da piombo, berillio e bismuto;
- mielofibrosi;
- malattia di Paget (cfr cap 14a);
- forme neoplastiche (linfoma, metastasi ossee osteoblastiche).

Bibliografia

Askmyr MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 2008, 140: 597–609.

Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009, 4: 5.

Superti-Furga A, and the Nosology Group of the international skeletal Dysplasia Society. Nosology and classification of genetic skeletal disorders. *Am J Med Gen* 2007, 143A: 1-18.

Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1988, 9: 7-13.