

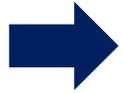
Iperparatiroidismo

Dal sospetto clinico alla terapia Percorso multidisciplinare

Relatrice: Cattaneo Camilla Alice

Venerdì 16.05.2025

Diagnosi di Laboratorio



IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO IPERCALCEMICO

Livelli elevati di calcio sierico corretti per l'albumina in presenza di elevati o inappropriatamente normali livelli di paratormone in due diverse misurazioni a distanza di almeno 2 settimane



IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCEMICO

Livelli di calcio sierico nei range di norma corretti per l'albumina associati a elevati livelli di paratormone in almeno due misurazioni a distanza di 3-6 mesi, dopo l'esclusione di tutte le cause di iperparatiroidismo secondario

REVIEW



Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop

John P. Bilezikian,¹ Aliya A. Khan,² Shonni J. Silverberg,¹ Ghada El-Hajj Fuleihan,³ Claudio Marcocci,⁴ Salvatore Minisola,⁵ Nancy Perrier,⁶ Antonio Sitges-Serra,⁷ Rajesh V. Thakker,⁸ Gordon Guyatt,⁹ Michael Mannstadt,¹⁰ John T. Potts,¹⁰ Bart L. Clarke,¹¹ and Maria Luisa Brandi,¹² On behalf of the International Workshop on Primary Hyperparathyroidism

¹Division of Endocrinology, Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA

²Division of Endocrinology and Metabolism, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

³Calcium Metabolism and Osteoporosis Program, WHO CC for Metabolic Bone Disorders, Division of Endocrinology, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

⁴Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Endocrine Unit 2, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy

⁵Department of Clinical, Internal, Anaesthesiologic and Cardiovascular Sciences, 'Sapienza', Rome University, Rome, Italy

⁶Department of Surgical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

⁷Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁸Academic Endocrine Unit, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism (OCDEM), Churchill Hospital, Oxford, UK

⁹Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

¹⁰Endocrine Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

¹¹Mayo Clinic Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

¹²Fondazione Italiana sulla Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O. Foundation), Florence, Italy

1. How should primary hyperparathyroidism (PHPT) be diagnosed?

1.1. Hypercalcemic PHPT: an elevated serum calcium adjusted for albumin in the presence of an elevated or inappropriately normal intact parathyroid hormone (PTH) (utilizing either a second or third generation assay) on two occasions at least 2 weeks apart.

1.2. What is the differential diagnosis of hypercalcemia and elevated levels of PTH?

1.2.1. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) may be suspected in younger individuals with a urinary calcium /creatinine clearance ratio <0.01 and/or those with a family history of hypercalcemia.

1.2.2. Thiazide diuretics and lithium (see text)

1.2.3. Ectopic secretion of PTH (very rare)

1.3. Normocalcemic PHPT: normal adjusted total calcium and normal ionized calcium levels along with elevated intact PTH (utilizing either a second or third generation assay) on at least two occasions over 3–6 months after all alternative causes for secondary hyperparathyroidism have been ruled out.

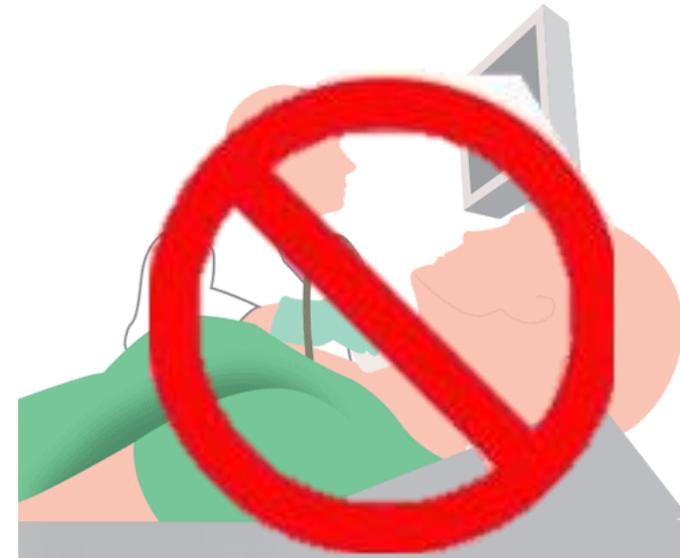


1. How should primary hyperparathyroidism (PHPT) be diagnosed?

- 1.1. Hypercalcemic PHPT: an elevated serum calcium adjusted for albumin in the presence of an elevated or inappropriately normal intact parathyroid hormone (PTH) (utilizing either a second or third generation assay) on two occasions at least 2 weeks apart.
- 1.2. What is the differential diagnosis of hypercalcemia and elevated levels of PTH?
 - 1.2.1. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) may be suspected in younger individuals with a urinary calcium /creatinine clearance ratio <0.01 and/or those with a family history of hypercalcemia.
 - 1.2.2. Thiazide diuretics and lithium (see text)
 - 1.2.3. Ectopic secretion of PTH (very rare)
- 1.3. Normocalcemic PHPT: normal adjusted total calcium and normal ionized calcium levels along with elevated intact PTH (utilizing either a second or third generation assay) on at least two occasions over 3–6 months after all alternative causes for secondary hyperparathyroidism have been ruled out.



**LA DIAGNOSI DI
IPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO È
BIOCHIMICA**



IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO IPERCALCEMICO



1. **How should primary hyperparathyroidism (PHPT) be diagnosed?**
 - 1.1. Hypercalcemic PHPT: an elevated serum calcium adjusted for albumin in the presence of an elevated or inappropriately normal intact parathyroid hormone (PTH) (utilizing either a second or third generation assay) on two occasions at least 2 weeks apart.

CALCEMIA

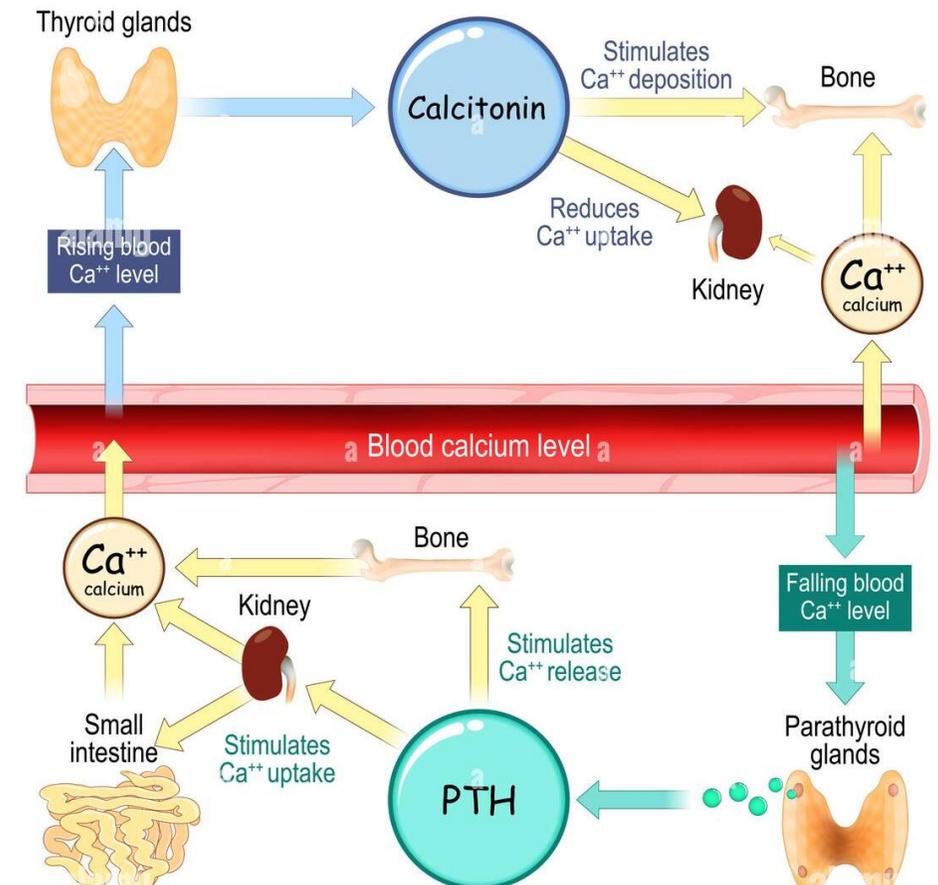
Calcio nell'organismo:

- 99% depositato a livello di **ossa e denti**
- 1% nei **liquidi corporei** (sangue, liquido interstiziale, citoplasma): fondamentale in numerosi processi fisiologici (contrazione muscolare, la trasmissione nervosa, la coagulazione del sangue e la regolazione enzimatica)

La sua concentrazione sierica è finemente regolata e il principale ormone implicato in questa regolazione è il **PTH**

Il calcio sierico è per metà in forma cationica libera (Ca^{++}), impropriamente detto «calcio ionizzato», mentre l'altra metà circa è legata a proteine (albumina)

Il calcio ionizzato è in equilibrio con il calcio legato alle proteine, «sistema tampone del calcio»



CALCEMIA TOTALE VS CALCIO IONIZZATO

	Calcio Ionizzato	Calcio Totale
Rilevanza	Alta (fisiologicamente accurato)	Inferiore
Misurazione	Difficile	Facile
Costo	Alto	Basso
Disponibilità	Limitata	Ampia
Correzione	Non necessaria	Necessaria (per albumina)



Normalmente la calcemia totale è sostanzialmente correlata al calcio libero, fanno eccezione condizioni di anomalie del pattern proteico ematico o disordini dell'equilibrio acido-base (disalbuminemie, disordini pH, farmaci o grassi legati all'albumina, proteine sieriche anomale come componenti monoclonali, anomale concentrazioni di anioni organici)

$$\text{Calcio corretto mg/dl} = \text{Calcio totale mg/dl} + [0.8 \times (4.0 - \text{albumina g/dl})]$$

DOSAGGIO - VARIABILI PREANALITICHE

CALCEMIA TOTALE

- Raccolta a digiuno
- Evitare l'uso prolungato del laccio emostatico (FP)
- Evitare di eseguire il prelievo supino (FN)

CALCIO IONIZZATO

- Raccolta a digiuno
- Evitare esercizio fisico, anche dell'avambraccio (FP)
- Escludere iperventilazione (FN)

Table 1

Important preanalytical factors in the measurement and interpretation of calcium.

In vivo

Total Calcium

Tourniquet use and venous occlusion

Posture

Alterations in protein binding

Abnormal proteins, heparin, pH, free fatty acids, bilirubin, drugs, temperature

Factors altering complex formation

Citrate, bicarbonate, lactate, phosphate, pyruvate, β -hydroxybutyrate, sulfate, anion gap

Ionized Calcium

Exercise including forearm exercise and fist clenching

Hyperventilation

In vitro

Total Calcium

Inappropriate anticoagulant

Spectrophotometric interference

Ionized Calcium

Inappropriate anticoagulants

Interfering levels of heparin or dilution with liquid heparin

Alterations in pH due to production of lactic acid or loss of CO_2

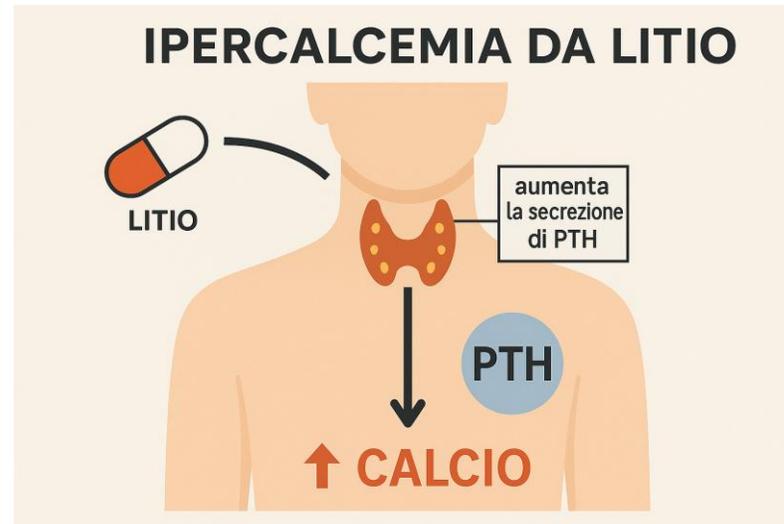


IPERCALCEMIA

La causa principale dell'ipercalcemia è l'iperparatiroidismo primario

ASSUNZIONE DI LITIO

Il litio può interferire significativamente con la regolazione del PTH e del metabolismo del calcio
Stimolazione della secrezione di PTH per aumento del set-point del recettore del calcio (CaSR)



ASSUNZIONE DI TIAZIDICO

I diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, riducono l'escrezione di calcio nell'urina, causando un aumento della calcemia



Table 2
Causes of hypercalcemia.

Parathyroid hormone

- Primary hyperparathyroidism
- Sporadic, familial, multiple endocrine neoplasia I or IIA
- Tertiary hyperparathyroidism
- Coexisting malignancy and primary hyperparathyroidism
- Ectopic PTH in malignancy (very rare)

Cancer

- Humoral hypercalcemia of malignancy
- Parathyroid hormone-related protein (PTHrP)
- Local osteolysis
- Cytokines, chemokines, PTHrP

Vitamin D

- Granulomatous disease (1,25[OH]₂D)
- Sarcoidosis, tuberculosis, berylliosis, coccidioidomycosis
- Vitamin D intoxication
- Vitamin D supplements, vitamin D metabolites or analogs
- Lymphoma (1,25[OH]₂D)

Renal Failure

- Chronic renal failure with treatment with calcium and 1,25[OH]₂D or vitamin D analogs
- Rhabdomyolysis and acute renal failure
- Renal transplant

Other Endocrine

- Thyrotoxicosis
- Adrenal insufficiency
- Pheochromocytoma

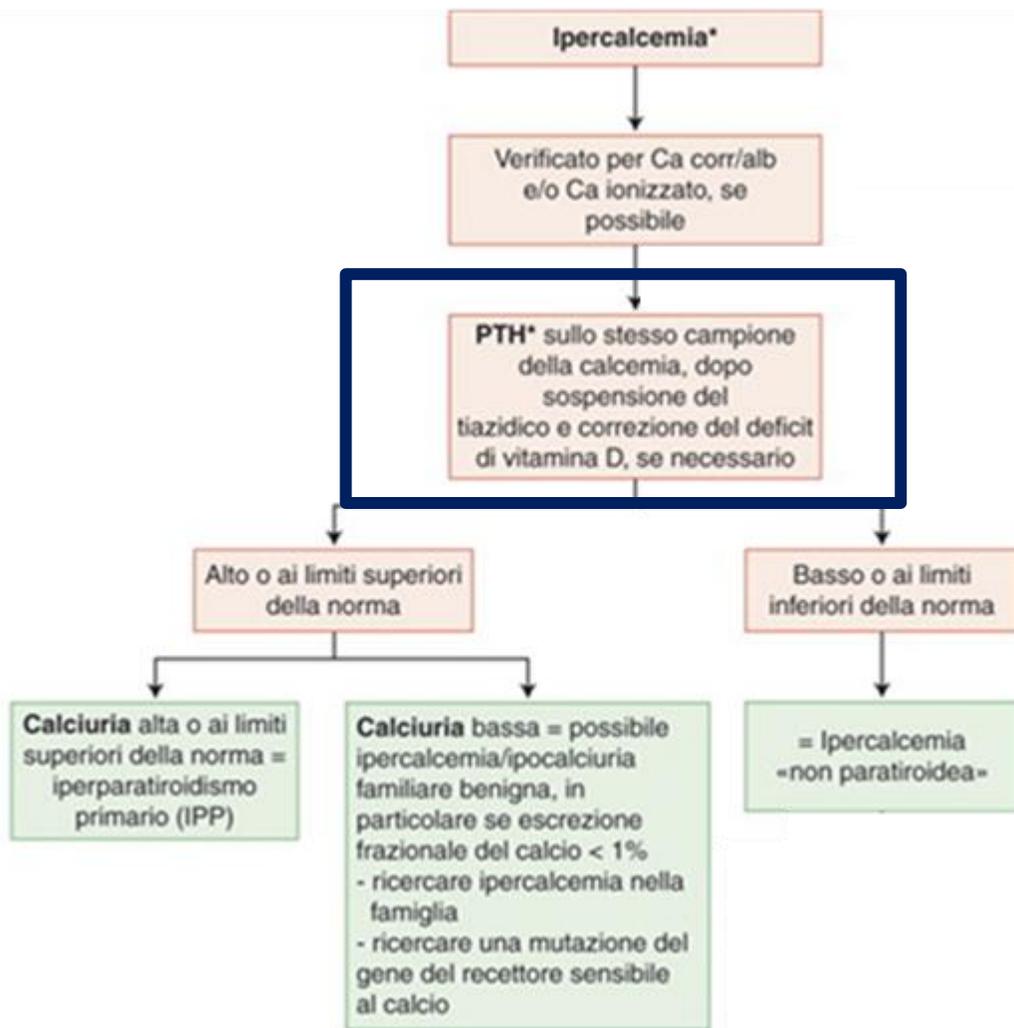
Medications

- Thiazide diuretics
- Lithium
- Milk-alkali syndrome (calcium and antacids)
- Vitamin A

Other

- Immobilization
- Familial hypocalciuric hypercalcemia





1. How should primary hyperparathyroidism (PHPT) be diagnosed?

1.1. Hypercalcemic PHPT: an elevated serum calcium adjusted for albumin in the presence of an elevated or inappropriately normal intact parathyroid hormone (PTH) (utilizing either a second or third generation assay) on two occasions at least 2 weeks apart.

1.2. What is the differential diagnosis of hypercalcemia and elevated levels of PTH?

1.2.1. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) may be suspected in younger individuals with a urinary calcium /creatinine clearance ratio <0.01 and/or those with a family history of hypercalcemia.

1.2.2. Thiazide diuretics and lithium (see text)

1.2.3. Ectopic secretion of PTH (very rare)

1.3. Normocalcemic PHPT: normal adjusted total calcium and normal ionized calcium levels along with elevated intact PTH (utilizing either a second or third generation assay) on at least two occasions over 3–6 months after all alternative causes for secondary hyperparathyroidism have been ruled out.

PTH

La secrezione PTH è caratterizzata da un ritmo ultradiano (variazioni minuto per minuto)

- 70% in maniera tonica costante
- 30% sotto forma di impulsi a bassa ampiezza e alta frequenza (ogni 10-20 minuti): sensibili alle variazioni di calcio ionizzato nel sangue

La secrezione **pulsatile intermittente** ha effetti **anabolici sull'osso**

Una secrezione **costantemente elevata** ha effetti **catabolici**, favorendo il riassorbimento osseo

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO:

I pazienti mostrano un **aumento della secrezione pulsatile** di PTH (sia in frequenza che in ampiezza degli impulsi), oltre a una secrezione tonica elevata

Questo si traduce in una **secrezione complessivamente potenziata** del PTH

Ref no.	Patients (n)	Sex (M/F)	Disease	PTH pulsatility				
				Basal secretion	Bursts duration	Bursts amplitude	Bursts number	ApEN
34	9	0/9	PHPT	↑	↔	↑	↔	↔

PTH – VARIABILI PREANALITICHE

Andamento circadiano del PTH:

- **Picco notturno:** i livelli di PTH aumentano nelle ore notturne, solitamente tra le **2:00 e le 4:00 del mattino**
- **Nadir diurno:** i livelli si abbassano durante il giorno, con i valori più bassi nel **tardo mattino o primo pomeriggio**

Questo andamento è **sincronizzato con il ciclo sonno-veglia**

Corretta interpretazione del valore di PTH solo in associazione con i livelli di calcio totale (o ionizzato) nel siero, ottenuti dallo stesso campione

Poiché la calcemia è influenzata dall'assunzione di cibo, i campioni per il PTH dovrebbero sempre essere prelevati a digiuno

Integratori a base di **biotina** possono fornire dei valori di PTH falsamente bassi (sospendere per almeno 48h)

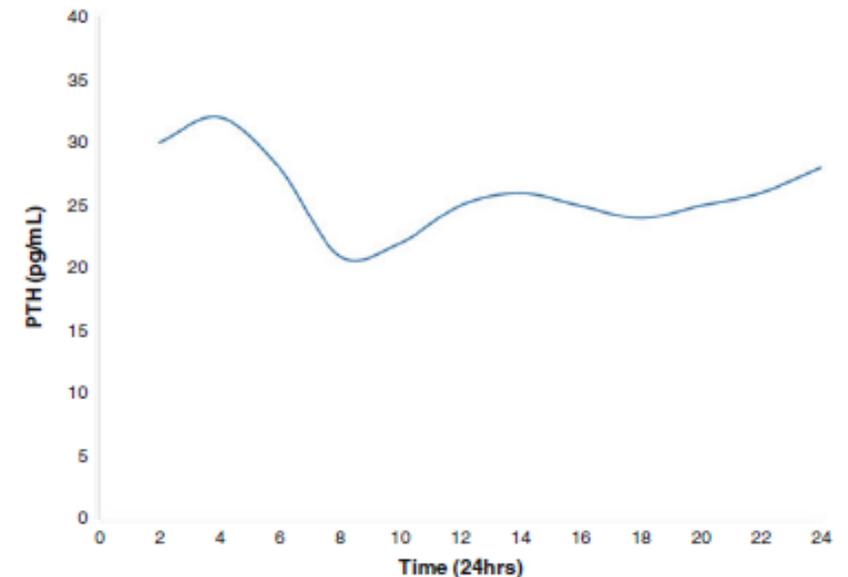


Fig. 1 Schematic representation of diurnal circadian rhythm of PTH secretion. Secretion of PTH is highest during sleep (12–6 AM), then decreases in morning (8–10 AM) and then again slightly increases in the afternoon (12–4 PM)

Dosaggi PTH

La letteratura non definisce in modo unanime se l'iperparatiroidismo sia diagnosticato in modo più efficace dai metodi di seconda o di terza generazione

Tabella 23a.1
Principali forme del PTH circolante e tecnologie in grado di misurarle

Generazione		Prima	Seconda	Terza
Metodologia		Competitiva (RIA)	Immunometrica (sandwich)	Immunometrica (sandwich)
Denominazione più comune		PTH C-terminale Mid-PTH	PTH "intatto"	PTH "Intero" PTH Bio-intatto
In grado di riconoscere e dosare	PTH 1-84, PTH intatto, PTH intero	Sì	Sì	Sì
	PTH "non 1-84", PTH 7-84, PTH N-terminale troncato	Sì	Sì (presenza di interferenze)	No
	Frammenti C-terminali (che non comprendono gli aminoacidi 1-34)	Sì	Sì	Sì
	Frammenti N-terminali	Sì	Sì (se l'epitopo dell'anticorpo N-terminale è distale: 26-32) No (se l'epitopo è prossimale: 13-24)	Sì

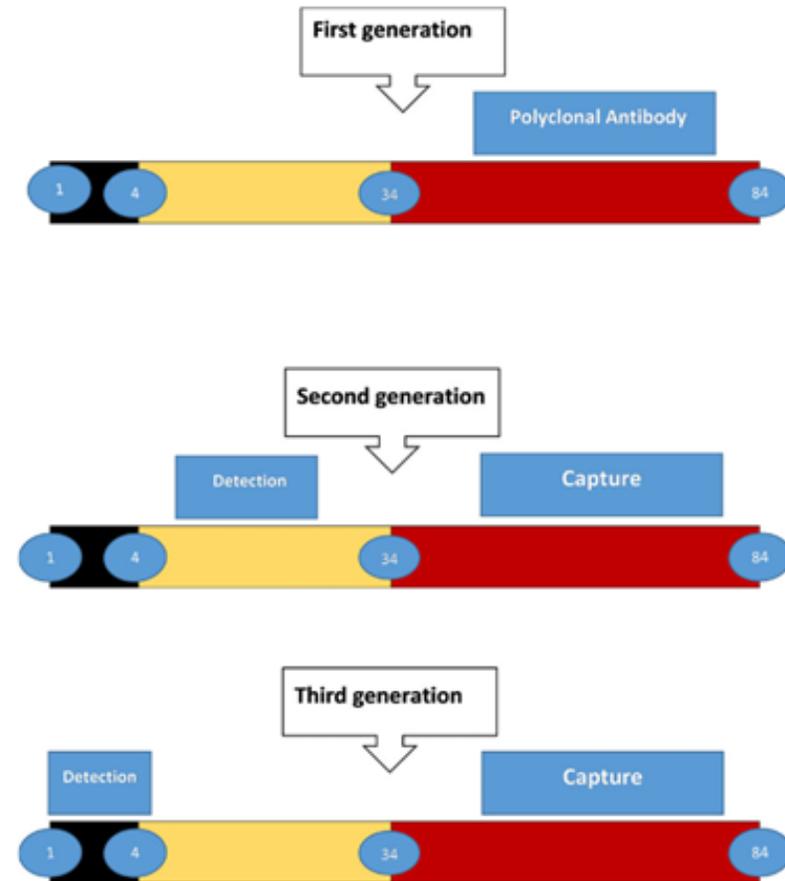


FIGURE 1 Diagrammatic descriptions of three generations of PTH assays

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

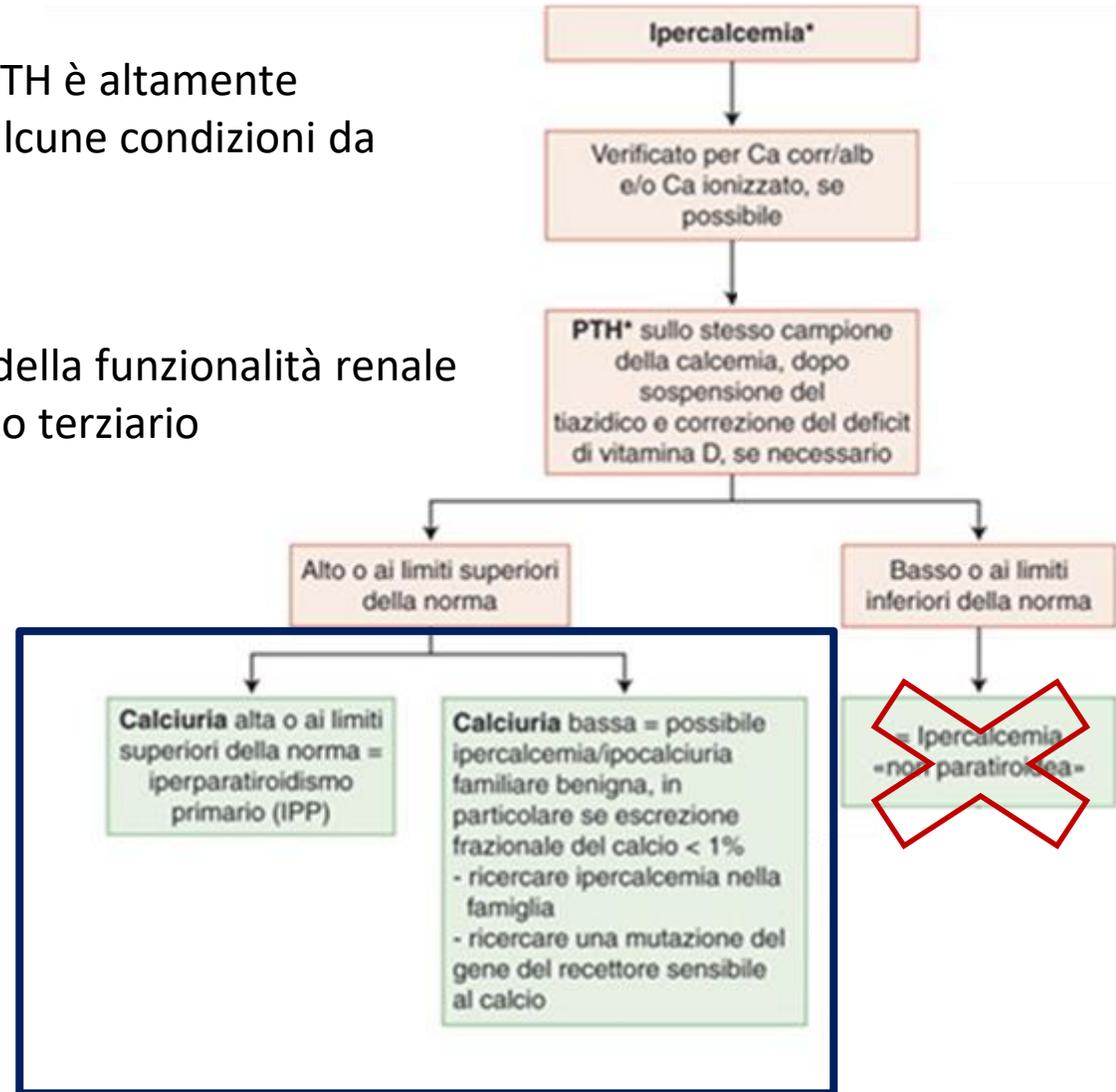
La presenza di ipercalcemia associata a elevati livelli di PTH è altamente suggestiva per iperparatiroidismo primario, ma ci sono alcune condizioni da escludere

CREATININA

Fondamentale escludere la presenza di una alterazione della funzionalità renale che potrebbe sottendere un quadro di iperparatiroidismo terziario

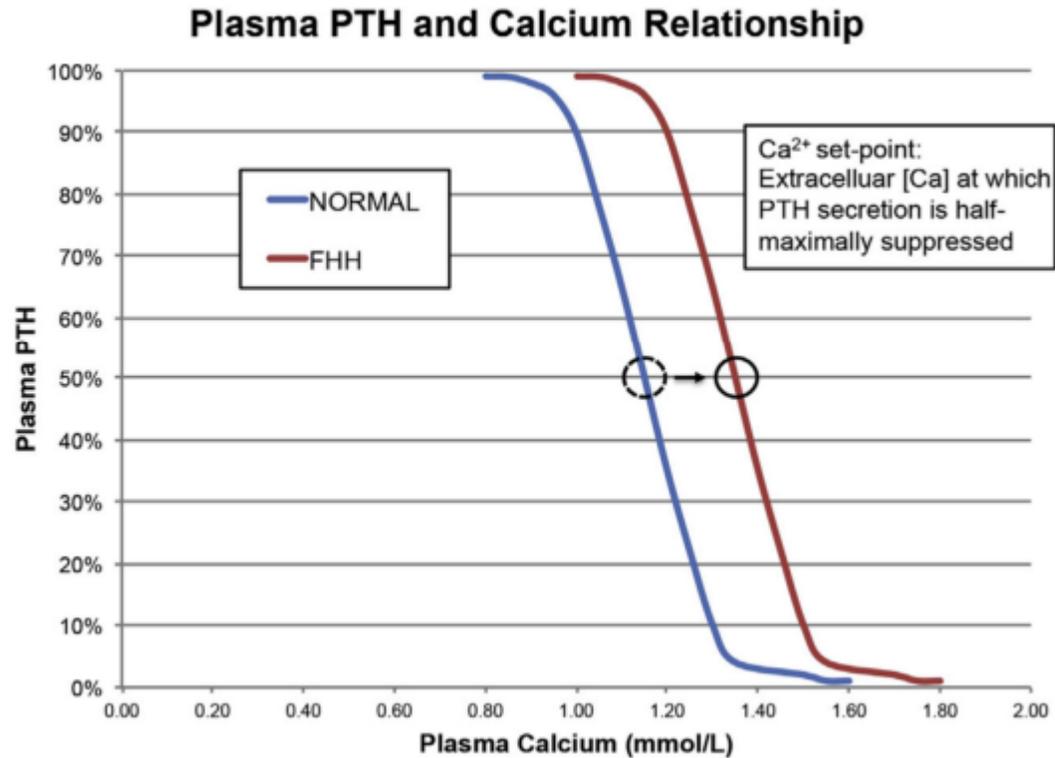
CALCIURIA E CREATININURIA URINE 24 ORE

Ipercalciuria: escrezione giornaliera > 4 mg/die/kg



IPERCALCEMIA IPOCALCIURICA FAMILIARE (FHH)

La **FHH** è una condizione genetica **autosomica dominante** causata da **mutazioni inattivanti** nei geni coinvolti nella regolazione del **recettore sensibile al calcio (CaSR)**



Parametro	Valore atteso in FHH
Calcemia	↑ (lieve ipercalcemia)
PTH	Normale o ↑ (inappropriato)
Calciuria (24h)	↓ (ipocalciuria)
Rapporto Ca/creat. urinario	< 0,01
Fosfatemia	↓ (a volte)
Vitamina D	Normale

ALTRE INDAGINI DI LABORATORIO

FOSFORO

I livelli sierici di fosforo sono in genere ai limiti inferiori di normalità
Risultano francamente ridotti (<2,5 mg/dl) nel 25% circa dei pazienti

ORIGINAL ARTICLE



Serum Calcium to Phosphorous (Ca/P) Ratio Is a Simple, Inexpensive, and Accurate Tool in the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism

Bruno Madeo,¹ Elda Kara,¹ Katia Cioni,¹ Silvia Vezzani,¹ Tommaso Trenti,² Daniele Santi,^{1,3} Manuela Simoni,^{1,3,4} and Vincenzo Rochira^{1,3}

VITAMINA D

Il PTH favorisce la conversione renale della 25-idrossi-vitamina D3 in 1,25-diidrossi-vitamina D3, quindi i livelli di 25-idrossi-vitamina D3 tendono ad essere quindi nel range inferiore di norma

Uno stato di ipovitaminosi aggrava il quadro di iperparatiroidismo primario

MARKER OSSEI

Non sono raccomandati dalle linee guida per la diagnosi, ma utili nell'inquadramento clinico del paziente e delle complicanze ossee

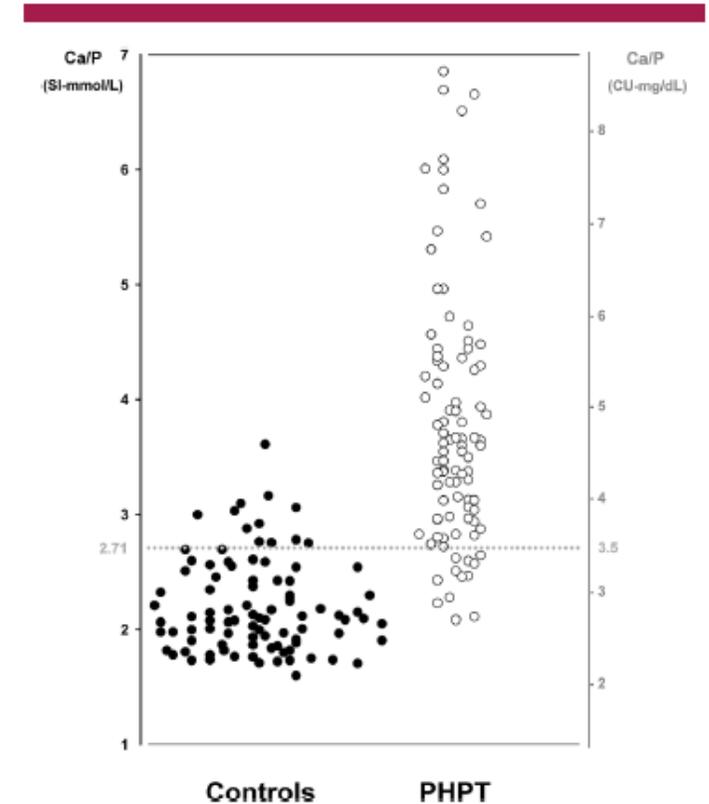
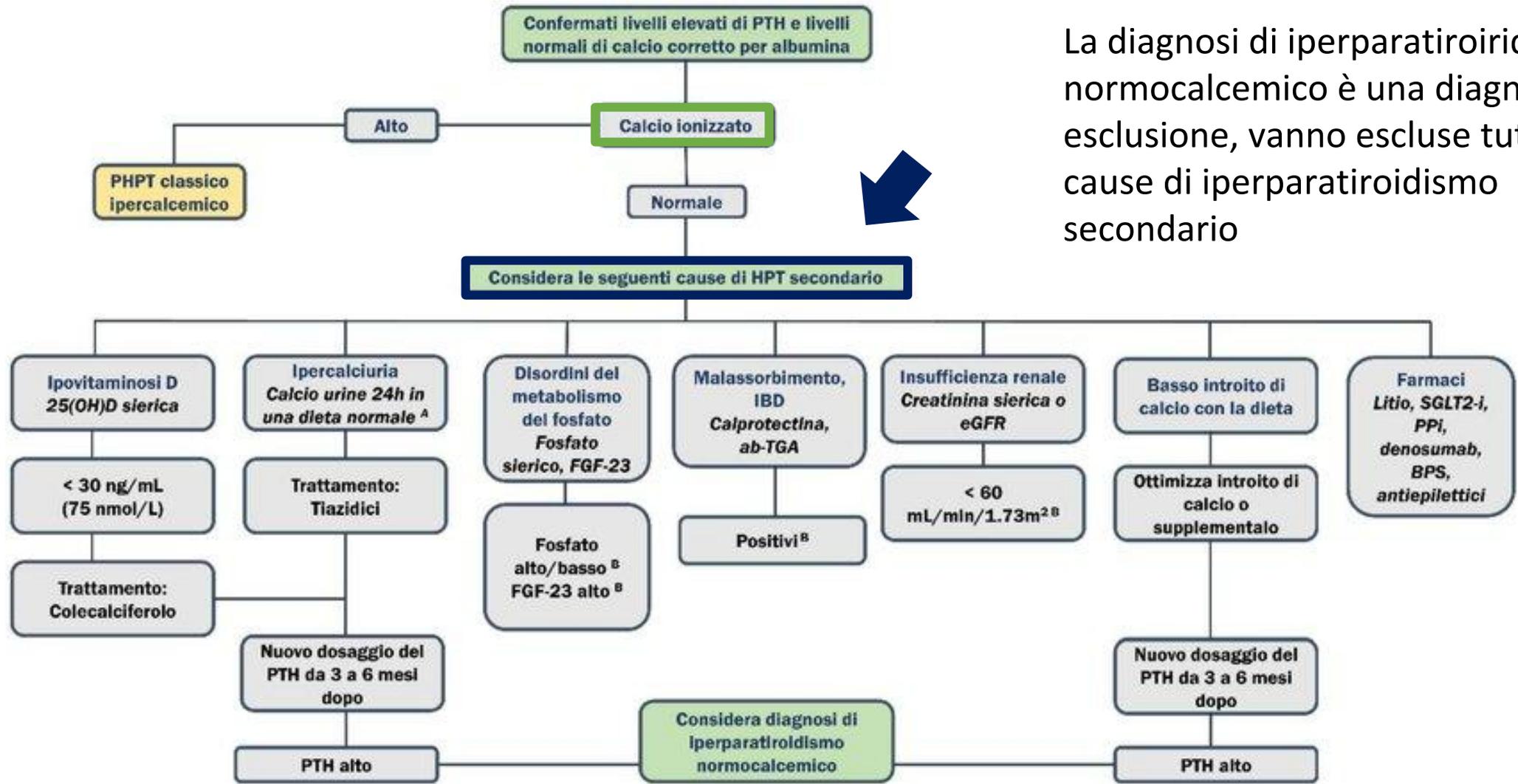


Fig. 2. Distribution of Ca/P values between controls and PHPT patients according to the Ca/P threshold of 2.71 (3.5 in conventional units with Ca and P measured in mg/dL). Ca/P = serum calcium to phosphorous ratio; SI = International System of Units (Ca and P measured in mmol/L); CU = conventional units (Ca and P measured in mg/dL); PHPT = primary hyperparathyroidism.

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCEMICO



- 1.3. Normocalcemic PHPT: normal adjusted total calcium and normal ionized calcium levels along with elevated intact PTH (utilizing either a second or third generation assay) on at least two occasions over 3–6 months after all alternative causes for secondary hyperparathyroidism have been ruled out.

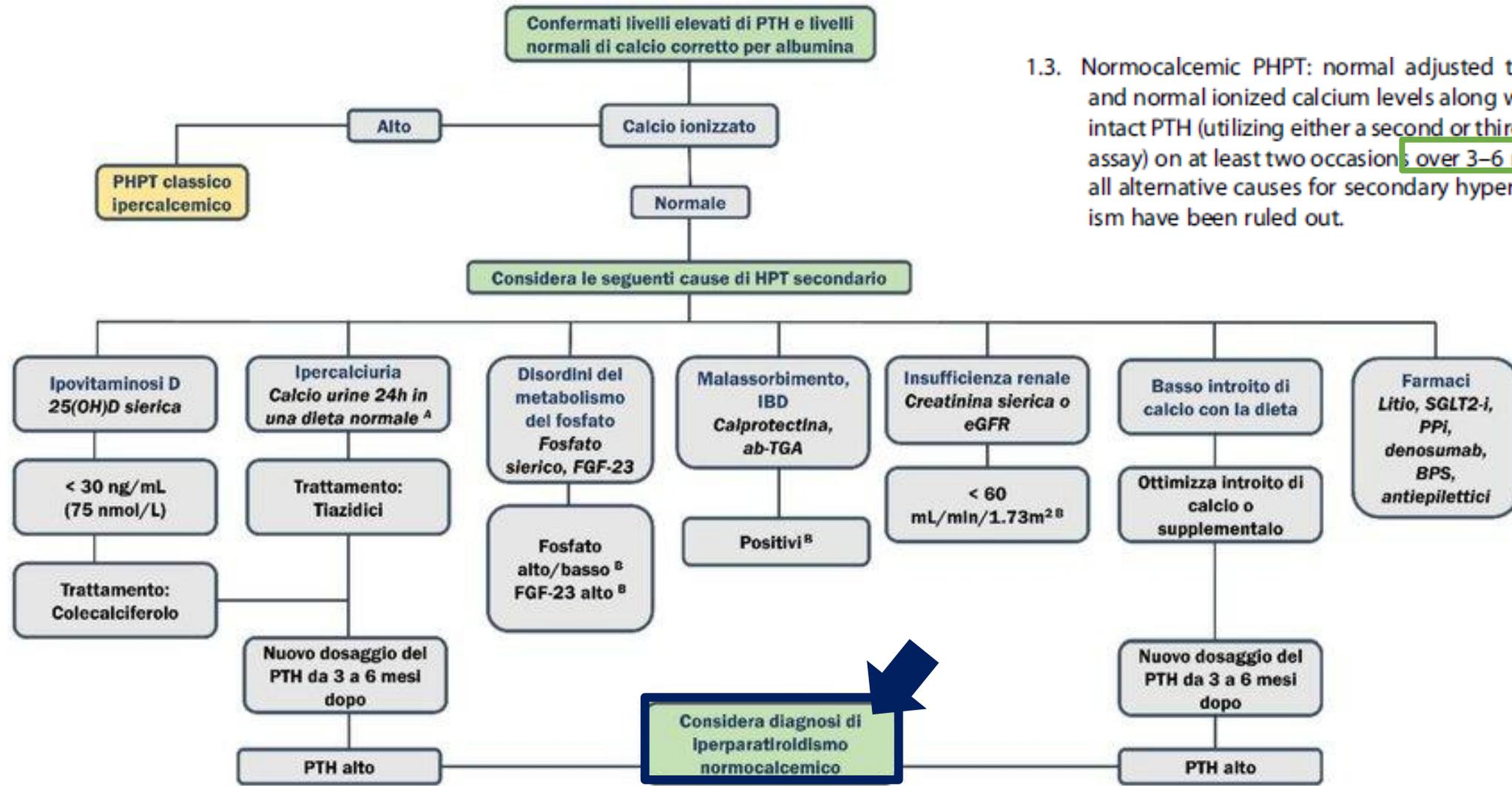


La diagnosi di iperparatiroidismo normocalcemico è una diagnosi di esclusione, vanno escluse tutte le cause di iperparatiroidismo secondario

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

L'iperparatiroidismo secondario è una condizione caratterizzata da un'eccessiva secrezione di paratormone (PTH) in risposta a stimoli esterni, spesso legati a disordini metabolici o carenze nutrizionali

Causa	Esame da eseguire	Risultato/Indicazione	Trattamento/Risposta
Ipovitaminosi D	25(OH)D sierica	< 30 ng/mL (75 nmol/L)	Colecalciferolo
Ipercalciuria	Calcio urinario nelle 24h (in dieta normale)	Calciuria elevata	Tiazidici
Disturbi del metabolismo del fosfato	Fosfato sierico, FGF-23	Fosfato ↑, FGF-23 ↑	—
Malassorbimento / IBD	Calprotectina, ab-TGA	Positivi	—
Insufficienza renale	Creatinina sierica o eGFR	eGFR < 60 mL/min/1.73m ²	—
Basso introito di calcio con dieta	Nessuno specifico (clinica/anamnesi)	Deficit alimentare sospettato	Ottimizzazione dell'introito o supplementi
Farmaci	Rassegna farmaci in uso	Litio, SGLT2-inibitori, PPI, denosumab, BPS, antiepilettici	Sospendere o sostituire se possibile



1.3. Normocalcemic PHPT: normal adjusted total calcium and normal ionized calcium levels along with elevated intact PTH (utilizing either a second or third generation assay) on at least two occasions over 3–6 months after all alternative causes for secondary hyperparathyroidism have been ruled out.

PER RIASSUMERE

	PTH	Ca nel siero	Ca nelle urine	F nel siero
IPT primario	f.a./↑	↑/f.a.	↑/f.a.	f.b./↓
IPT secondario (renale)	↑↑	f.b./↓	n/↓	↑
IPT secondario (intestinale)	↑↑	f.b./↓	↓	f.b./↓
IPT terziario	↑↑↑	n/↑	*	*
Ipercalcemia ipocalciurica familiare	↑/f.a.	↑/f.a.	↓	?

n = normalità

f.a. = range di normalità (fascia alta)

f.b. = range di normalità (fascia bassa)

* di regola insufficienza renale terminale/cronica

Nota aggiuntiva: Effettuare il prelievo di sangue possibilmente il mattino data la pulsatilità e il ritmo circadiano del PTH intatto (la sera si ha un aumento dei valori).

Grazie per l'attenzione!

