

La solita ipercalcemia

DOTTOR WILLIAM CORDEDDU-DOTTORESSA MARIA RITA MESSINA

Come è iniziata

Un uomo di 62 anni viene inviato in Pronto Soccorso dopo che ha praticato esami ematochimici. Il motivo dell'invio è il riscontro di **ipercalcemia (12 mg/dl)**



Raccolta anamnestica

Anamnesi familiare

Padre affetto da diabete mellito, deceduto per carcinoma tiroideo a 86 anni

Madre affetta da diabete mellito

Una figlia di 20 anni in apparente buona salute

Raccolta anamnestica

Anamnesi patologica remota

Nessun precedente patologico degno di nota

Nessuna terapia domiciliare cronica

Anamnesi patologica prossima

Circa sette mesi prima del ricovero caduta accidentale con frattura di clavicola e multiple fratture costali. Nei mesi successivi progressiva difficoltà nella deambulazione fino alla necessità dell'utilizzo di ausili (stampelle e sedia a rotelle). Un mese prima del ricovero diagnosi di algodistrofia tibio-tarsica trattata con infusioni di Neridronato senza beneficio. Viene inviato in Pronto Soccorso per il riscontro di ipercalcemia

Esame obiettivo in PS

Discrete condizioni generali

Vigile, collaborante, orientato T/S

PA 140/80 FC 79 bpm TC 36.°C spO2 98% in aria ambiente

EO cardiaco: toni ritmici normofrequenti, pause libere

EO polmonare: MV fisiologico diffuso

EO addome: trattabile, peristalsi presente

Masse muscolari arti inferiori ipotrofiche, dolorabilità alla compressione AP e LL degli emitoraci

Accertamenti in PS

ECG

Ritmo sinusale, FC 79 bpm, morfologia nei limiti

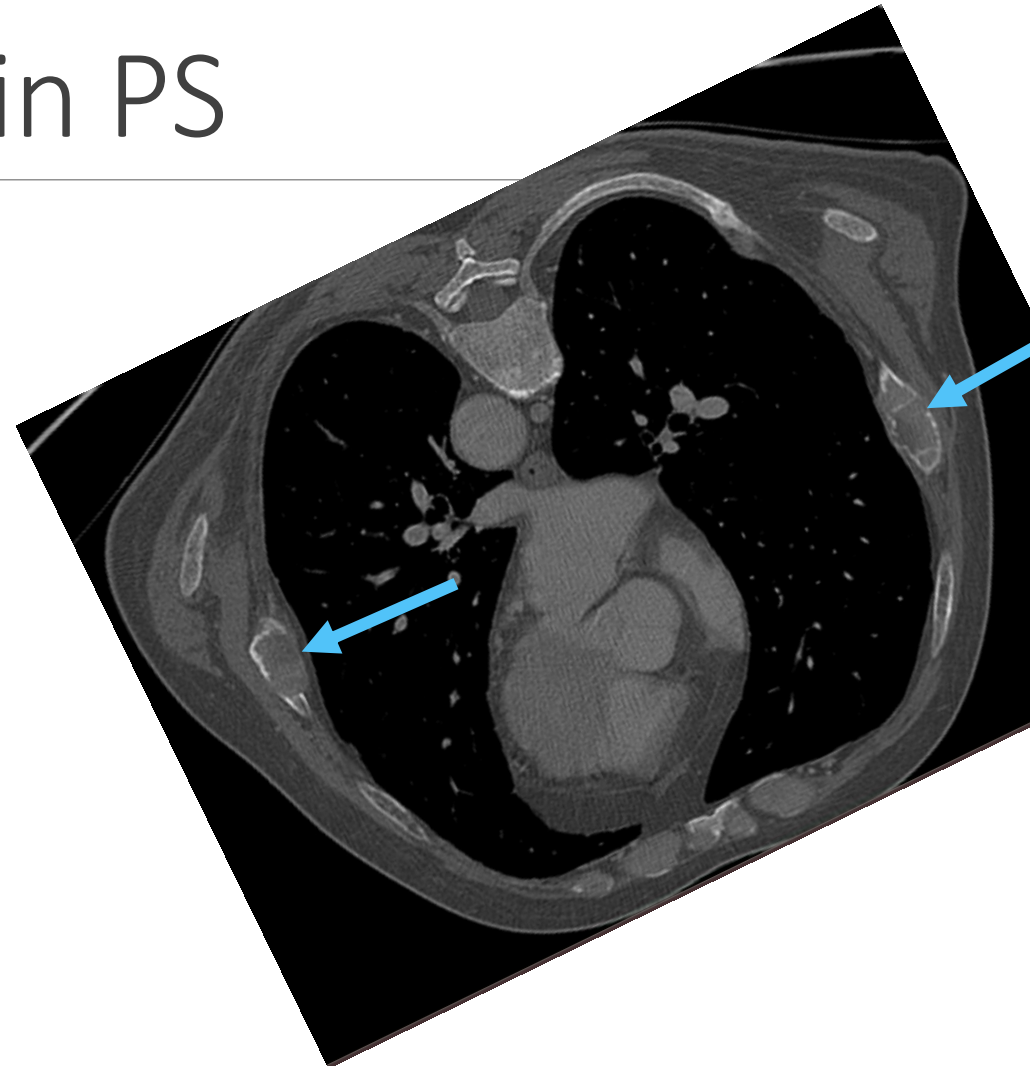
Radiografia emitorace per coste

Frattura dell'arco posteriore di IV e V costa a sinistra. Aspetto osteolitico dell'arco medio della III,IV,V costa sinistra meritevole di approfondimento TC

Accertamenti in PS

TC Torace

Nel contesto del piano costale bilateralmente si rilevano multiple aree di osteolisi con gettoni solidi ovalari ipo-isodensi sospetti per secondarismi, alcuni dei quali con aspetto necrotico centrale, a carico di arco anteriore di X costa a destra, arco medio della VII costa a destra, arco medio della III, IV, V, VI, VII, VIII costa a sinistra. Fratture patologiche dell'arco posteriore di IV e V costa a sinistra. A carico dei somi di D3, D4, D6, D8 e D11 si osservano immagini ipodense di analogo significato. Multiple micronodularità parenchimali polmonari bilateralmente.



Ricovero presso reparto di Medicina Interna

Diagnosi di ingresso

Ipercalcemia in paziente con sospette metastasi ossee da neoplasia non nota

Concentriamoci sull'ipercalcemia



Cause di ipercalcemia

PTH-mediata

Iperparatiroidismo primario

Familiare

MEN-I e MEN-IIa

FHH (Ipercalcemia Ipocalciurica Familiare)

Iperparatiroidismo familiare isolato

Iperparatiroidismo terziario

PTH-indipendente

Ipercalcemia maligna

Neoplasie solide che producono PTHrP

Neoplasie ematologiche

Metastasi osteolitiche

Intossicazione da Vitamina D

Disordini granulomatosi cronici

Infettivi (tubercolosi)

Non infettivi (sarcoidosi)

Farmaci (diuretici tiazidici, litio, ipervitaminosi A e D, teofillina)

Malattie endocrine

Ipertirodismo

Acromegalia

Feocromocitoma

Insufficienza surrenalica

Immobilizzazione

Esami nell'ipercalcemia

I livello

Calcemia	Confermata e corretta per albumina
Fosforemia	
Elettroforesi sieroproteica	
Calciuria	<i>Ridotta in FHH, aumentata in iperPTH primitivo</i>
Fosfaturia	

II livello

Vitamina D	Nel sospetto di intossicazione o produzione ectopica
PTHrP	Utile nei casi con basso PTH e sospetta malattia tumorale
Fosfatasi alcalina	Marker di turnover osseo

Esami all'ingresso in Reparto

Emocromo Hb 14.5 gr/dl, WBC 8500 cell/mcl con formula conservata, PLT 210000/mcl

Creatinina 0.86 mg/dl (0.84-1.30); eGFR (CKD-EPI): 93 ml/min

AST 38 U/l

ALT 28 U/l

Gamma GT 45 U/l (0-73)

Elettroforesi sieroproteica Albumina 3.2 gr/dl, assenza di componenti monoclonali

Esami di metabolismo fosfo-calcico

Calcemia corretta per albumina **12.7** mg/dl (8.8-10.6)

Fosforo **1.4** mg/dl (2.5- 4.5)

PTH **1091** pg/ml (11- 67)

Fosfatasi alcalina **210** U/l (46-116)

Vitamina D **12** ng/ml (10-30 insufficienza)

Calciuria su urine 24 h **470** mg (100-300 o < 4 mg/kg)

Diagnosi e terapia?

Terapia dell'ipercalcemia lieve

Ca < 12 mg/dL

non richiede trattamento immediato

- **eliminare i fattori che possono peggiorare o perpetuare l'ipercalcemia** (es. diuretici tiazidici, terapia con carbonato di litio, perdite di volume extracellulare, allettamento prolungato, prolungata inattività motoria e dieta con apporto di calcio > 1 g/die)
- **impostare adeguata idratazione** per ridurre il rischio di danno renale

Terapia dell'ipercalcemia moderata

Ca 12 -14 mg/dL

pazienti asintomatici o lievemente sintomatici possono non richiedere trattamento immediato

- **eliminare i fattori che possono peggiorare o perpetuare l'ipercalcemia**
- **impostare adeguata idratazione**

una modificazione rapida della concentrazione sierica di calcio può causare sintomatologia importante e quindi rendere necessaria una terapia più aggressiva

Nel caso di questo paziente **non sono presenti gravi segni clinici di ipercalcemia** (alterazioni ECG, ipertensione, insufficienza renale, alterazioni neurologiche, pancreatite) per cui per il momento ci si limita all'idratazione

Terapia dell'ipercalcemia severa

Ca > 14 mg/dL

richiede trattamento immediato

- **Espansione di volume con soluzione fisiologica** alla dose iniziale di **200-300 mL/h** da aggiustare per mantenere una **diuresi di 100-150 mL/h**
- **Infusione di Bifosfonati**
 - **Acido Zolendronico** 4 mg ev in almeno 15 minuti (da preferire per la maggior efficacia nell'ipercalcemia secondaria a neoplasie)
 - **Pamindronato** 60-90 mg ev in 2 ore

effetto dei bifosfonati si ha tra il II e il IV giorno

Terapia dell'ipercalcemia severa

Alternativa ai bifosfonati

➤ **Denosumab:** 60 mg s.c. da ripetere in base alla risposta clinica

da riservare ai pazienti con **ipercalcemia severa, sintomatica, secondaria a neoplasia, refrattaria all'Acido Zolendronico** o nei pazienti con **grave insufficienza renale** dove è controindicato l'uso dei bifosfonati

effetto del denosumab tra i 4 e i 10 giorni

Diagnosi

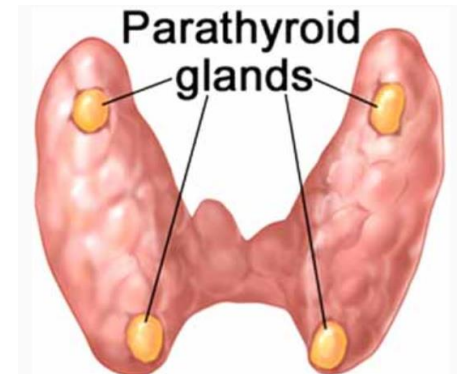
Ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo

Prevalenza dell'iperparatiroidismo primitivo: 3-4 casi/1000 abitanti F/M 3/1
maggiore incidenza dalla VI decade

Cause

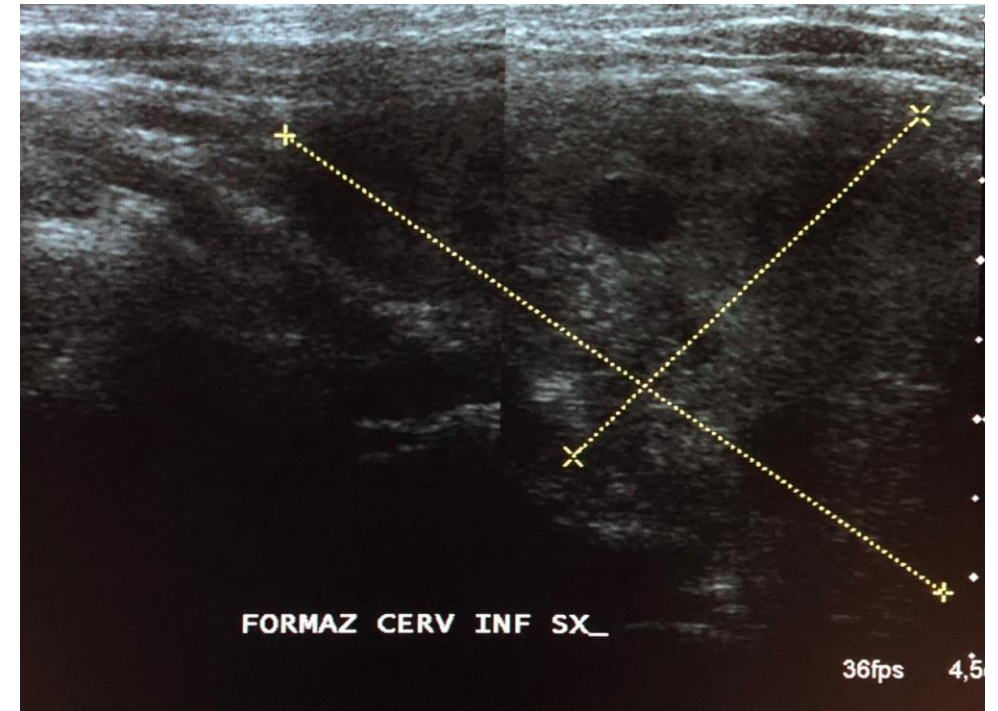
- Adenoma delle paratiroidi > 90%
- Iperplasia paratiroidea diffusa 4-5%
- Carcinoma paratiroideo 1%

Quali accertamenti?



Ecografia del collo

Infero-posteriormente al lobo tiroideo sinistro, in parte immersa nel mediastino antero-superiore, è presente una voluminosa formazione solida ipoecogena, con limiti indistinti, di mm 50 x 32 x 30 con vascolarizzazione periferica compatibile con paratiroide.



Tornando all'osso

Dobbiamo riconsiderare la diagnosi di ammissione e pensare a

Osteite fibroso-cistica

Manifestazione classica dell'iperparatiroidismo primitivo, si caratterizza per la presenza di dolore osseo e radiologicamente per un riassorbimento osseo subperiostale, osteolisi della porzione distale delle clavicole, aspetto del cranio "sale e pepe", cisti ossee e tumori bruni dell'osso.

Interessa meno del 3% dei pazienti negli USA e in Europa occidentale

La sua rarità nella clinica moderna dell'iperparatiroidismo la rende difficile da sospettare e diagnosticare

I tumori bruni dell'osso

In determinate regioni dove la perdita d'osso è particolarmente rapida, l'emorragia, il tessuto di granulazione e il tessuto fibroso vascolarizzato e proliferante possono rimpiazzare il normale contenuto del midollo, risultando in un tumore bruno. Queste lesioni ossee, unifocali o multifocali, non sono reali neoplasie.

I tumori bruni generalmente si repertano nella mandibola, nel cranio, nella pelvi, nelle clavicole, nelle costole, nei femori e nelle vertebre. Possono causare edema, fratture patologiche e dolore osseo.

Alla TC le lesioni ossee da tumori bruni possono essere misdiagnosticate come carcinomi metastatici, cisti ossee, osteosarcomi o tumori a cellule giganti.

Come fare diagnosi differenziale?

Scintigrafia

Metodo altamente sensibile per individuare la patologia ossea dipendente dal PTH ma **manca di specificità**: traumi, infezioni, osteomalacia , metastasi di neoplasie e mieloma multiplo possono dare infatti un incrementato uptake alla scintigrafia

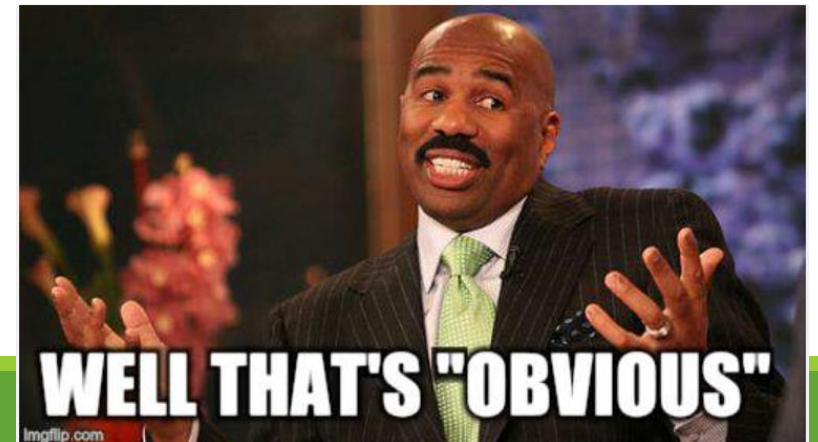
Biopsia ossea

I tumori bruni contengono cellule giganti e fusiformi, inframezzate a tessuto fibroso e tessuto osseo intrecciato e scarsamente mineralizzato, tuttavia neanche l'istologia può garantire una diagnosi di certezza: anche **i tumori a cellule giganti, le cisti ossee aneurismatiche e alcuni osteosarcomi possono mostrare un aspetto simile sia macro che microscopico**

E allora come facciamo?

Per distinguere le manifestazioni scheletriche di un iperparatiroidismo avanzato da una neoplasia è fondamentale **affidarsi alle analisi biochimiche**

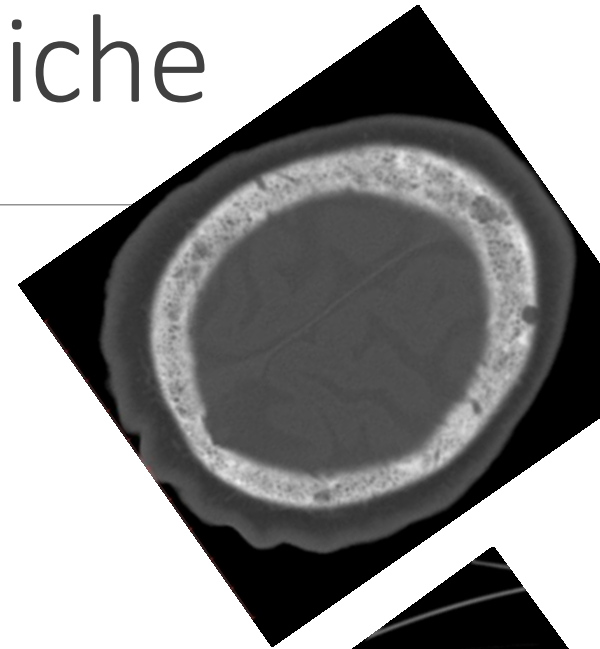
Quando l'iperparatiroidismo si presenta con delle manifestazioni cliniche così avanzate il calcio sarà sempre elevato e contemporaneamente sarà elevato anche il PTH, mentre nelle ipercalcemie paraneoplastiche il PTH sarà indosabile o ai limiti bassi del range di riferimento



Estendendo le indagini radiologiche

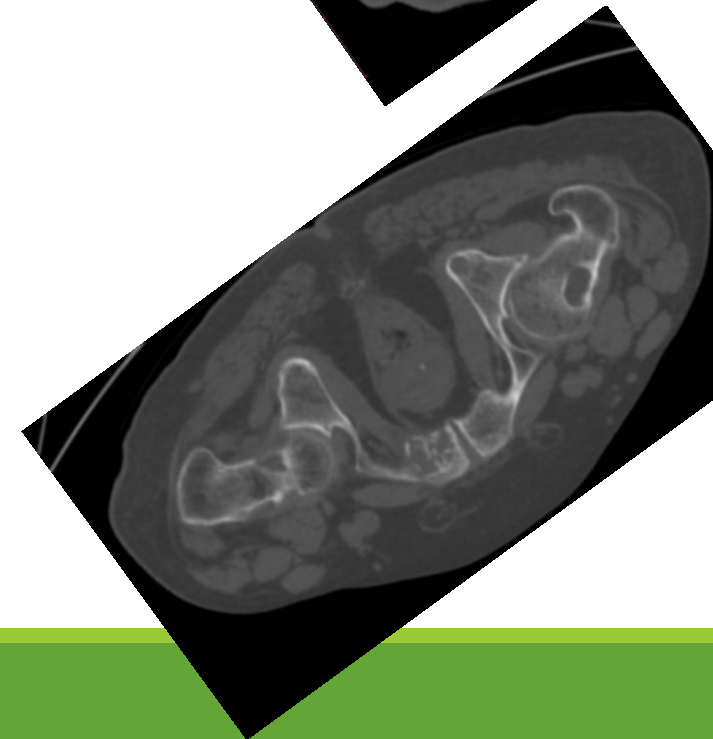
Tc capo

(...)voluminoso meningioma, parzialmente calcifico, a carico del tentorio del cervelletto delle dimensioni di mm 24 x 34 (...) multiple aree osteolitiche a carico della teca cranica (...)



TC addome-pelvi

(...) formazione litiasica a carico del gruppo caliceale inferiore del rene di sinistra (...) multiple lesioni osteolitiche con gettoni solidi ovalari ipo-isodensi, nei segmenti ossei delle ossa del bacino, del sacro e nella testa del femore bilateralmente



Terapia dell'iperparatiroidismo primitivo

Indicazione chirurgica in caso di **malattia sintomatica** (condizioni includono)

- Ulcera peptica
- Pancreatite
- **Fratture patologiche e osteodistrofia fibroscistica**

Indicazione chirurgica in caso di **malattia asintomatica** con

- Età < 50 anni
- Calcemia > 1gr/dl rispetto al limite di riferimento
- Ipercalciuria > 400 mg/die
- eGFR < 60 ml/min
- Osteoporosi (qualunque distretto)
- Fratture vertebrali asintomatiche
- Nefrolitiasi e nefrocalcinosi all'imaging

Come è andata a finire

Intervento di paratiroidectomia inferiore sinistra con dosaggio intraoperatorio del PTH

Esami dopo 4 giorni dall'intervento

Calcio corretto per albumina **9.8** mg/dl Fosforo **2.3** mg/dl PTH **11** pg/ml

Nei successivi mesi

Progressivo miglioramento clinico e ripresa della deambulazione

Esame istologico

Adenoma paratiroideo atipico



In conclusione

L'osteite fibroso-cistica è ormai una manifestazione rara di iperparatiroidismo che può mimare radiologicamente e istologicamente patologie tumorali primitive e secondarie dell'osso

Il dosaggio del paratormone (PTH) sierico è un esame di primo livello nella diagnosi differenziale dell'ipercalcemia

In presenza di lesioni ossee osteolitiche e ipercalcemia la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo deve essere considerata

Bibliografia essenziale

Clines G, Guise T Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone *Endocrine-Related Cancer* (2005) 12 549–583

Misiorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczyński W, Bilezikian JP Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism *Endocrine* (2017) 58:380–385

Bollerslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, et al PARAT Workshop Group. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders *Eur J Endocrinol* (2019) 181: P1-19

Monaco F *Endocrinologia Clinica* V ed (2011) Società editrice Universo