

# “FORME EREDITARIE E GENETICHE D’IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO”

**DOTT. ALBERTO FALCHETTI**

**ENDOCRINOLOGO/GENETISTA MEDICO**

**Resp. Servizi di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Osseo e Minerale**



**Clinica Villa Alba,**  
Gruppo Villa Maria, Bologna

GRUPPO VILLA MARIA

**EndOsMet, Villa Donatello,**  
(Centro S.I.O.M.M.M.S.), Firenze



**Gruppo EndOsMet**

Prevenzione  
Osteoporosi



**Centro Hercolani**  
(Centro S.I.O.M.M.M.S.), Bologna



# INDIPENDENTEMENTE DALLE CAUSE SOTTOSTANTI....

-AUMENTO DELLA MASSA DELLE CELLULE PARATIROIDEE

## ANOMALIA PROLIFERATIVA

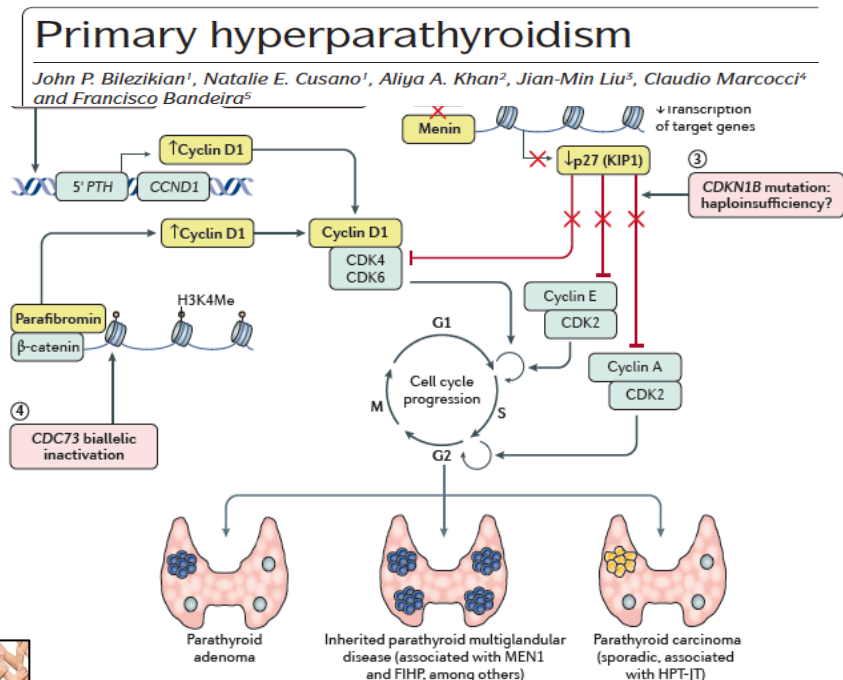
mutazioni che permettono "trasformazione neoplastica"

-“RESETTING” DELLA SECREZIONE DI PTH  $Ca^{2+}$ -DIPENDENTE  
(IPERSECREZIONE PTH INSENSIBILE AL  $Ca^{2+}$ )

## ANOMALIA FUNZIONALE DEL “SET-POINT”

mutazioni che interrompono le normali vie di secrezione di PTH

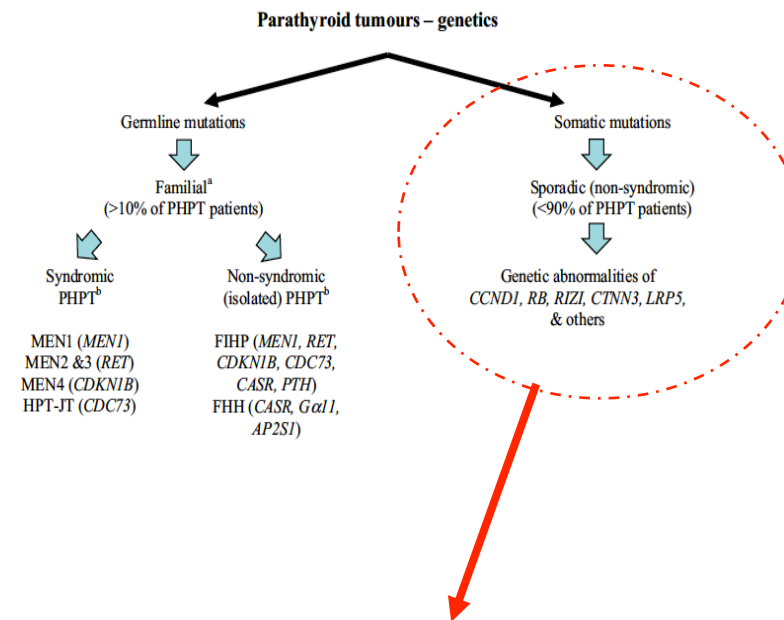
## PRIMER



## Genetics of parathyroid tumours

R. V. Thakker

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



## GENETICA MOLECOLARE ADENOMI PARATIROIDEI SPORADICI

**Sequenziamento DNA:** mutazione somatica *MEN1* di almeno 1 allele = frequenza 3-35%

**LOH a 11q13:** 26% a 37%, in adenomi paratiroidei sporadici.

Heppner C et al. *Nat Genet.* 1997; Miedlich S et al. *Eur J Endocrinol* 2000; Uchino S et al. *Cancer Res* 2000; Scarpelli D et al. *J Endocrinol Invest* 2004; Vierimaa O et al. *J Endocrinol Invest* 2009

## IPT1: FORME SINDROMICHE E NON

Disorder	OMIM entry	Gene	Chromosomal locus	Pattern of inheritance
<b>Syndromic forms of PHPT</b>				
MEN1	131100	<i>MEN1</i>	11q13.1	Autosomal dominant
MEN2A	171400	<i>RET</i>	10q11.21	Autosomal dominant
MEN4	610755	<i>CDKN1B</i>	12p13.1	Autosomal dominant
Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumour	145001	<i>CDC73</i> (also known as <i>HRPT2</i> )	1q31.2	Autosomal dominant
<b>Non-syndromic forms of PHPT</b>				
Familial isolated hyperparathyroidism	145000	<i>MEN1</i> , <i>CDC73</i> and <i>CASR</i> , among others*	11q13.1, 1q31.2 and 3q13.3–q21.1	Autosomal dominant
FHH type 1	145980	<i>CASR</i>	3q13.3–q21.1	Autosomal dominant
FHH type 2	145981	<i>GNA11</i>	19p13.3	Autosomal dominant
FHH type 3	600740	<i>AP2S1</i>	19q13.32	Autosomal dominant
Neonatal severe hyperparathyroidism	239200	<i>CASR</i>	3q13.3–q21.1	Autosomal recessive

**Forme sindromiche: responsabili di 2-5% e comunque < 10% di IPT1**

# Iperparatiroidismo Primario

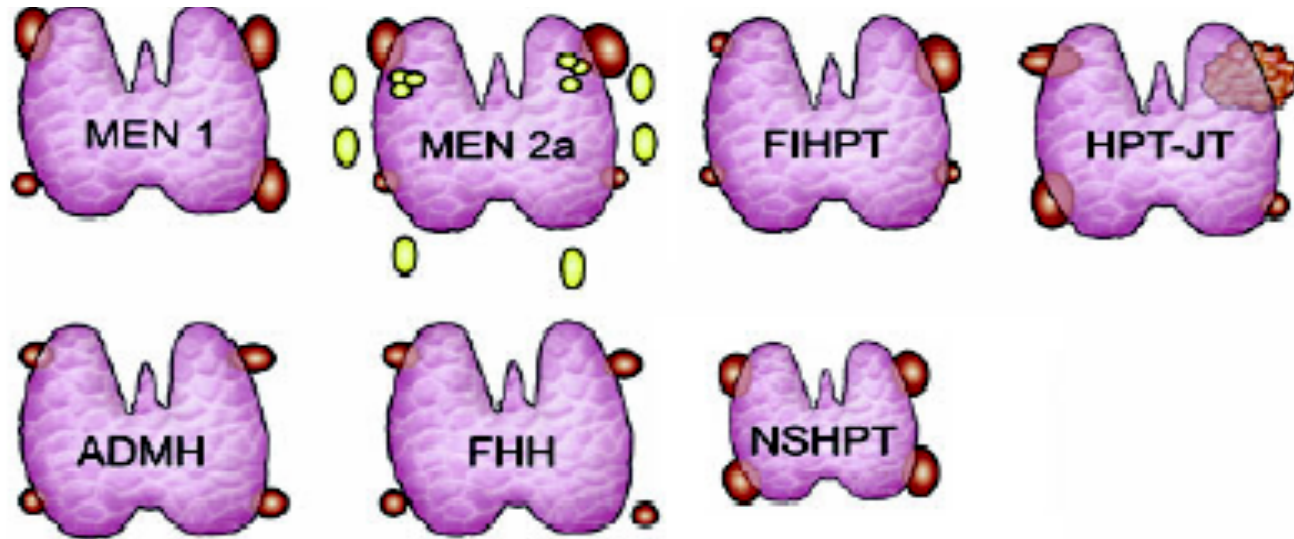
≈95% dei casi sono sporadici

- **ADENOMA** benigno, solitario (80-85%)
- **IPERPLASIA** di tutte le ghiandole (10-15%)
- **CARCINOMA** (<1-5%)
- **ADENOMA ATIPICO**: definito istologicamente per caratteristiche non tipiche di adenoma benigno:
  - ABBONDANZA DI FIGURE MITOTICHE
  - ATIPIA CELLULARE



Disorder <sup>a</sup>	Chromosomal location	Gene
FHH 1	3q21.1	<i>CASR</i>
FHH 2	19p13	<i>GNA11</i>
FHH 3	19q13.2-q13.3	<i>AP2S1</i>
NSHPT	3q21.1	<i>CASR</i>
nsPHPT	11p15.3-p15.1, 6p24.2	<i>PTH<sup>b</sup>, GCM2<sup>c</sup>(116)</i>
FIHP	11q13, 1q31.2, 3q21.1, 6p21.2, 9p21, 1p32, 6p24.2	<i>MEN1, CDC73, CASR, CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C, GCM2</i>
MEN 1	11q13	<i>MEN1</i>
MEN 2 / MEN3	10q11.2	<i>RET</i>
MEN4	12p13	<i>CDKN1B</i>
HPT-JT	1q31.2	<i>CDC73</i>

≈5% dei casi sono “FAMILIARI”

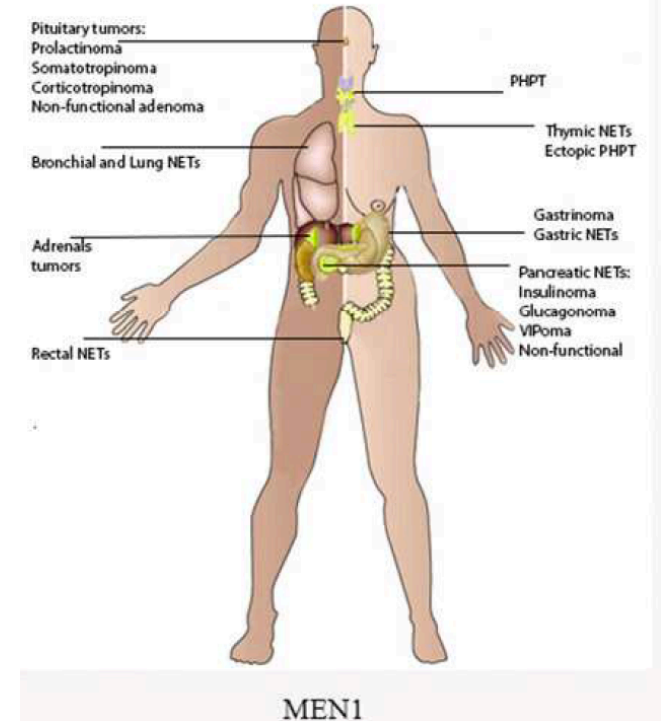


**MALATTIA PARATIROIDEA**  
**MULTIGHIANDOLARE**

Falchetti A et al., J Int Med, 2009

# IPT1-MEN1

**GENERALMENTE TUTTO IL TESSUTO PARATIROIDEO E' COINVOLTO**



**CRESCITA  
ASINCRONA ED  
ASIMMETRICA**

**PENETRANZA  $\approx$  100% (entro i 50 anni):**  
frequentemente 1<sup>a</sup> anomalia biochimico-clinica.

**ESORDIO ETÀ "CLASSICA":**  
anticipa  $\approx$  3 decenni vs. IPT1 non sindromico

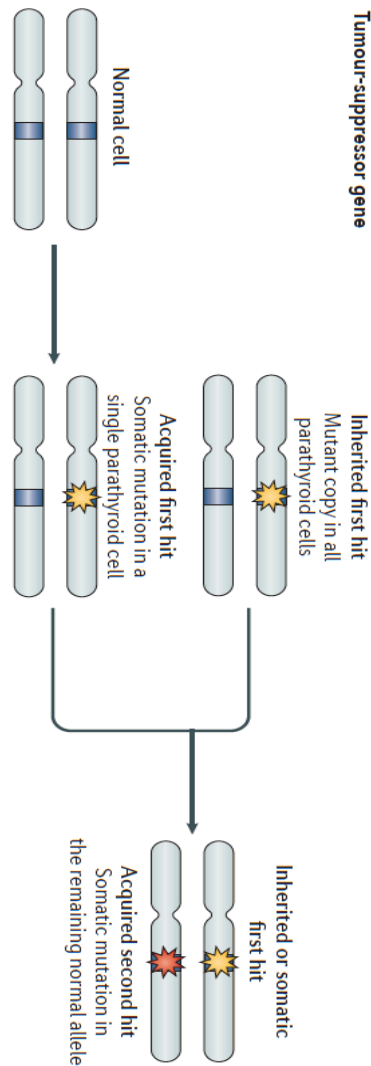
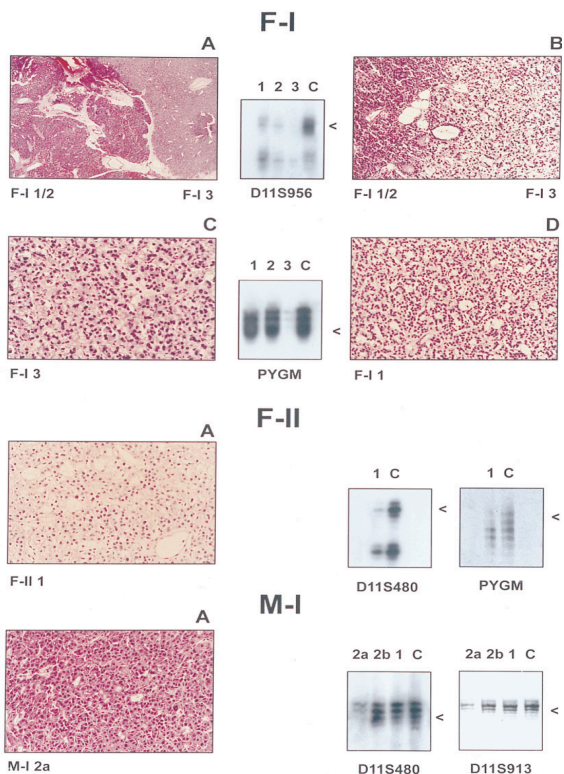
**può essere confuso con adenoma singolo  
quando si trova solo una ghiandola anormale  
al momento della chirurgia iniziale.**

*Arnold, A. & Levine, A. (Academic Press, 2015)*

# PARATHYROID ADENOMAS IN MONOGENIC FORMS OF PHPT ARE MONOCLONAL IN ORIGIN?

## Clonal Analysis by Chromosome 11 Microsatellite-PCR of Microdissected Parathyroid Tumors from MEN 1 Patients

A. Morelli, A. Falchetti, A. Amorosi,\* F. Tonelli,† I. Bearzi,‡ R. Ranaldi,‡ P. Tomassetti,§ and M.L. Brandi<sup>1</sup>



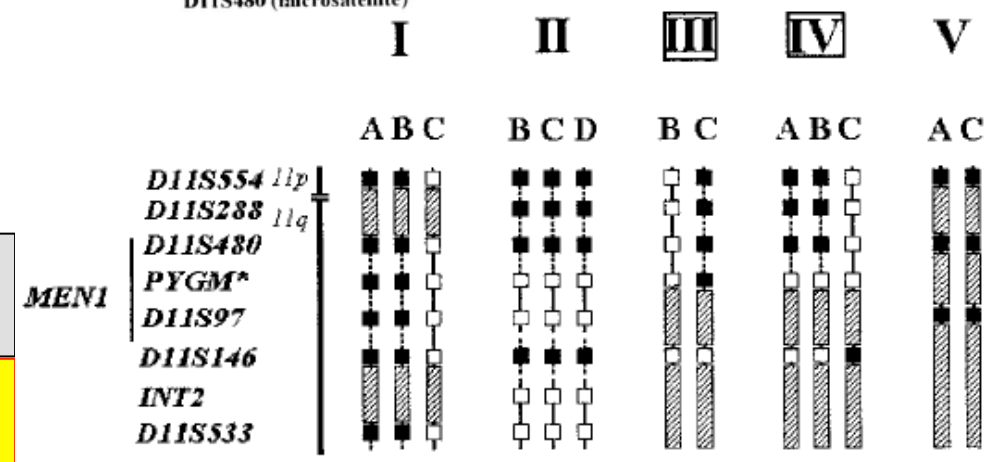
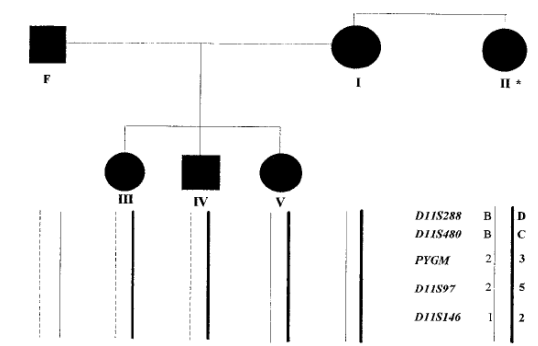
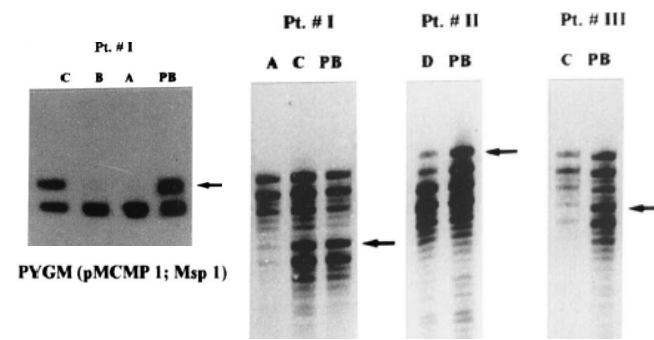
0021-972X/97/\$03.00/0  
 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
 Copyright © 1997 by The Endocrine Society

Vol. 82, No. 7  
 Printed in U.S.A.

## Allelic Loss in Parathyroid Tumors from Individuals Homozygous for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1\*

ALBERTO FALCHETTI, ANNAMARIA MORELLI†, ANDREA AMOROSI, FRANCESCO TONELLI, SILVIA FABIANI, VALENTINA MARTINETI, ROBERTO CASTELLO, LINO FURLANI, AND MARIA LUISA BRANDI

### 738del4(ACAG), esone 2



**ETEROGENEITA' GENETICA** in micro-aree tumorali MEN 1, con simile pattern di perdita allelica (LOH)

**QUINDI: LOH** nelle paratiroidi MEN 1 non riflette necessariamente una composizione monoclonale.

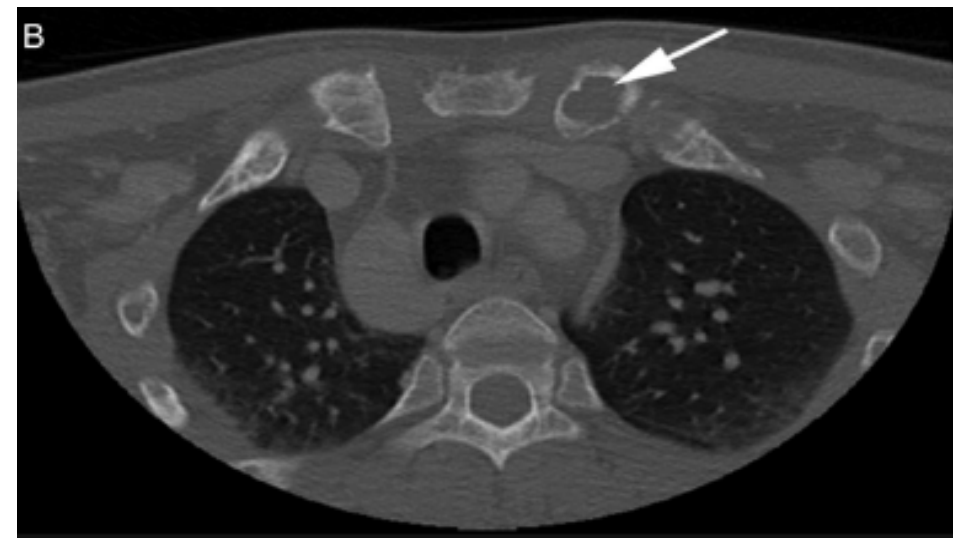
JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH  
 Volume 24, Number 8, 2009  
 Published online on March 16, 2009; doi: 10.1359/JBMR.090304  
 © 2009 American Society for Bone and Mineral Research

J Clin Pathol 2015 **Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism**

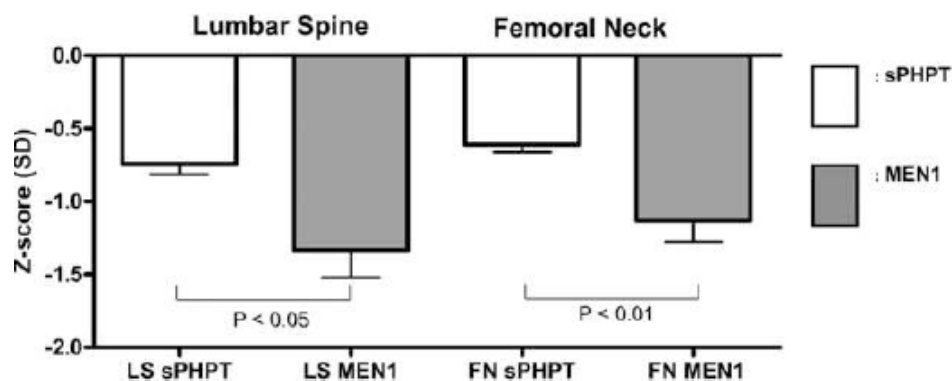
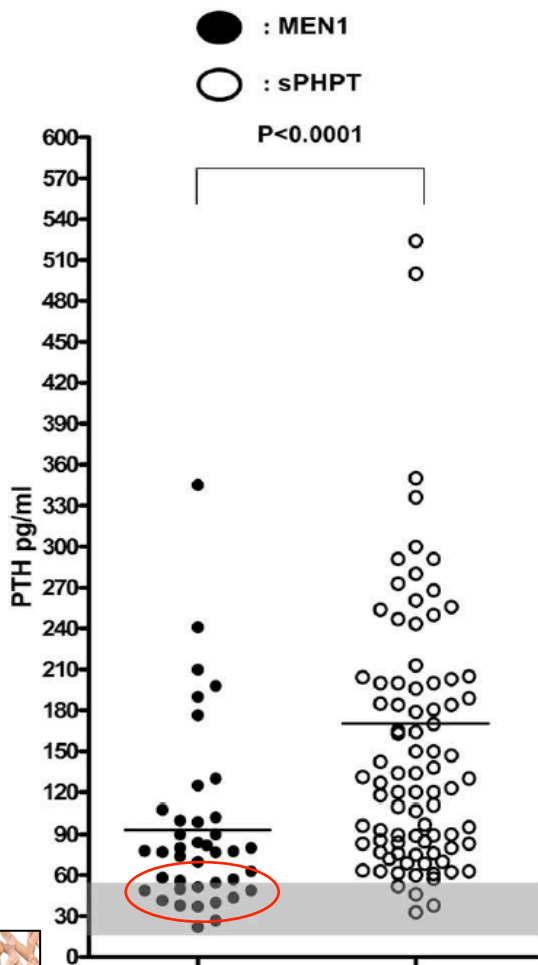
Kai Duan,<sup>1,2</sup> Karen Gomez Hernandez,<sup>3,4</sup> Ozgur Mete<sup>1,2,3</sup>

**Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity**

Cristina Eller-Vainicher,<sup>1</sup> Iacopo Chiodini,<sup>1</sup> Claudia Battista,<sup>2</sup> Raffaella Viti,<sup>2</sup> Maria Lucia Mascia,<sup>3</sup> Sara Massironi,<sup>4</sup> Maddalena Peracchi,<sup>4</sup> Leonardo D'Agruma,<sup>5</sup> Salvatore Minisola,<sup>3</sup> Sabrina Corbetta,<sup>6</sup> David E. C. Cole,<sup>7</sup> Anna Spada,<sup>1</sup> and Alfredo Scillitani<sup>2</sup>



lesione litica della testa clavicolare sn. in uomo di 30 anni con IPT1-MEN1.



**50 anni = soglia cruciale;**  
 quasi tutti i pz. MEN1 hanno sviluppato IPT1  
*(Brandi ML et al. JCEM, 2001)*  
**Età < 50 anni = fattore di rischio indipendente**  
 per complicazioni IPT1  
*(Bilezikian JP et al. JBMR 2002)*

**IPERCALCEMIA**  
**PTH "NORMALE"**  
**FOSFATO RIDOTTO**



# Familial multiple endocrine neoplasia type I: the urologist is first on the scene

CONSTANTINOS CHRISTOPOULOS, NIKOS ANTONIOU\*, ANASTASIA THEMPEYIOTI, ALAIN CALENDER† and PANAGIOTIS ECONOMOPOULOS  
 First Department of Internal Medicine and \*Department of Urology, 'A. Fleming' General Hospital, Athens, Greece, and the †Department of Genetics, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France  
 Accepted for publication 3 May 2005

TABLE 1 Urological complications in patients with MEN-1

Patient No./sex	Age at diagnosis of MEN-1, years	Complications of urolithiasis	Age at diagnosis of urolithiasis, years	Surgical treatment
<b>Family A</b>				
1/M	50	colic	20	lithotomy, PTHectomy
2/F	42			
3/F	19			PTHectomy*
4/M	65	colic	29	PTHectomy
5/F	80			
6/F	37	colic	25	PTHectomy
7/F	53	pyonephrosis	53	PTHectomy, nephrectomy
8/F	38	colic, UTIs	24	
9/F	20			
10/F	18			
11/F	37			PTHectomy*
12/F	36	colic, UTIs	26	PTHectomy
13/F	28	colic	27	PTHectomy
14/M	28	colic	28	ESWL, PTHectomy
15/F	29			
16/M	33	colic	22	ESWL, PTHectomy
17/M	29	colic	26	none
18/M	49	colic	28	none
19/M	23			PTHectomy*
20/F	19			PTHectomy*
<b>Family B</b>				
21/M	51	colic	20	ESWL × 2, PTHectomy
22/F	57	colic, UTIs	30	lithotomy × 2, ESWL × 2, PTHectomy
23/F	45	colic	22	lithotomy, ESWL
24/M	45	colic	20	lithotomy
25/F	55	colic	22	lithotomy × 2, ESWL × 5, transurethral lithotripsy, PTHectomy

> FREQUENZA CALCOLI RENALI <30 anni



65% di IPT1-MEN1  
77% sintomatici

tempo medio per diagnosi MEN1 da inizio sintomi d'urolitiasi: 17,2 anni.

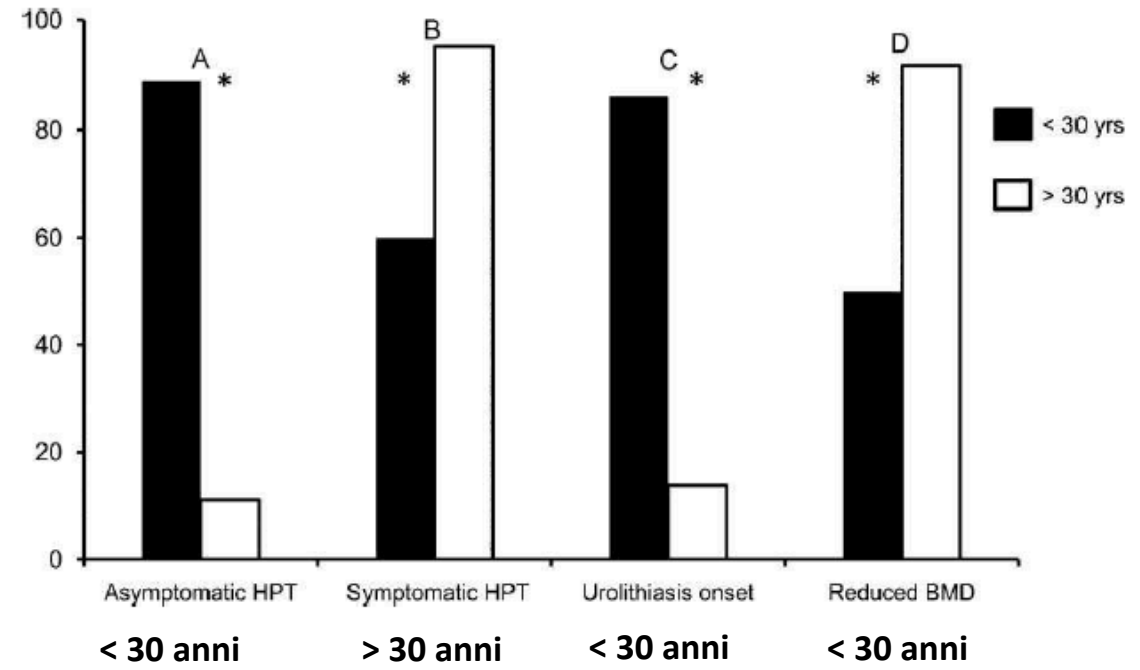
68% complicazioni urolitiasi come 1ª manifestazione clinica di MEN1  
50% unica manifestazione clinica della sindrome.

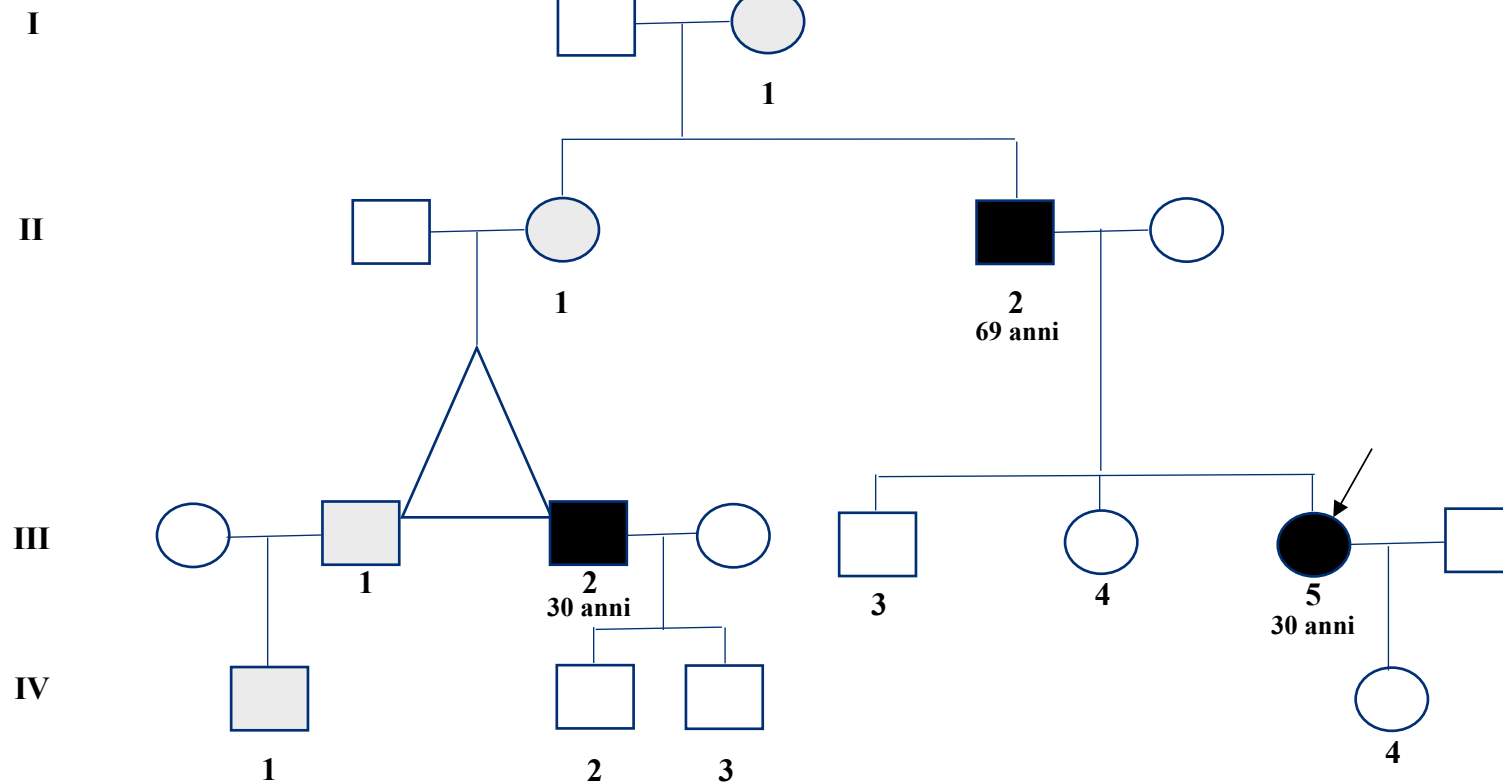
# Early-Onset, Progressive, Frequent, Extensive, and Severe Bone Mineral and Renal Complications in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Primary Hyperparathyroidism

Delmar M Lourenço Jr,<sup>1\*</sup> Flavia L Coutinho,<sup>1\*</sup> Rodrigo A Toledo,<sup>1\*</sup> Fabio LM Montenegro,<sup>2</sup> Joya EM Correia-Deur,<sup>1</sup> and Sergio PA Toledo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrine Genetics Unit (LIM-25), Division of Endocrinology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil  
<sup>2</sup>Division of Head and Neck Surgery, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

PRECOCE RIDUZIONE DELLA BMD E > UROLITIASI IN CASI IPT/MEN1





B

Subject [Male (M), Female (F)]	PHPT	GEP-NETs	PITUITARY TUMORS	OTHER TUMORS/DISTURBANCES
I-1 (F)	X*	X* (gastrinoma)	N. A. (negative collected history)	<u>UROLITHIASIS</u> diabetes (not better detailed and defined, although it has been reported that in the last years of his life did insulin therapy);
II-1 (F)	X	X*(gastrinoma)	N. A. (negative collected history)	(back fibroelastoma); <u>UROLITHIASIS</u>
II-2 (M)	X	X (G1-NETs)	negative	-
III-1 (M)	X	? not collaborative	?not collaborative	back subcutaneous lipomas; borderline hypertension; <u>UROLITHIASIS</u>
III-2 (M)	X	X (G1/G2-NETs)	negative	(back fibroelastoma; right adrenal gland nonfunctioning incidentaloma); <u>UROLITHIASIS</u>
III-5 (F)	X	X (G1-NETs)	negative	<u>UROLITHIASIS</u>
IV-1 (M)	X^	? not collaborative	? not collaborative	<u>UROLITHIASIS</u>

**ATTENZIONE RISCHIO D'IPOCALCEMIA NEONATALE SE LA MAMMA È AFFETTA  
(vale per tutti gli IPT1 "sindromici" con precoce età d'insorgenza)**

# IPT1-MEN2A

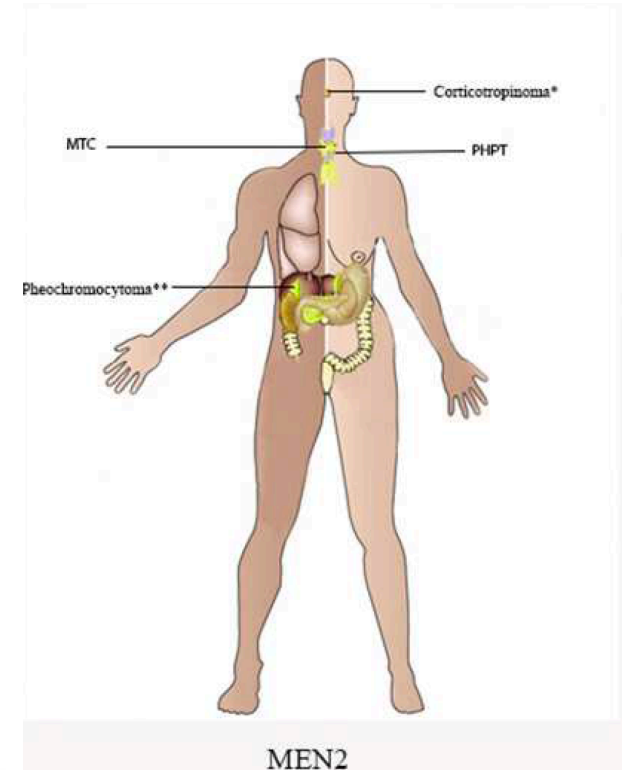
Si verifica nel 20-30% dei pazienti di sindrome MEN2A.

In ~ 50% dei pz. che sviluppano tumori paratiroidei, **non ipercalcemia**

**Moderato, spesso asintomatico**, soprattutto in età più giovane, con circa 15 – 25% dei pz. che sviluppano segni clinici di malattia

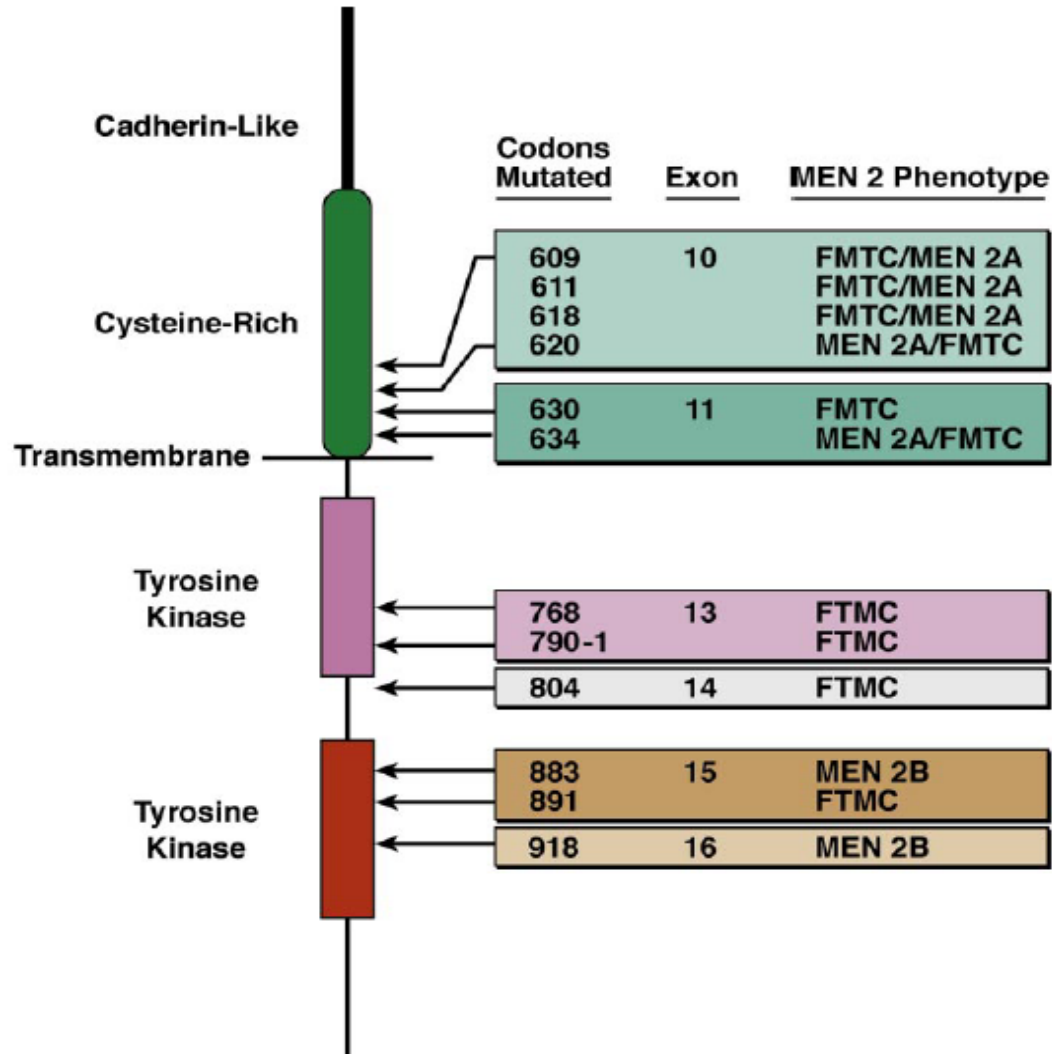
*Raue F et al. J Intern Med. 1995; Kraimps JL et al. World J Surg. 1996; Learoyd DL et al. Trends Endocrinol Metab 1995; Wells SA Jr and Donis-Keller H. Endocrinol Metab Clin North Am 1994*

**IPERPLASIA, ADENOMA O COMBINAZIONE DEI DUE**



# ASSOCIAZIONE GENOTIPO/FENOTIPO e IPT1: solitamente con mutazioni *RET* 634

IPT1: nel 20-30% di MEN2A con mutazione 634,  
mutazione più frequentemente descritta  
(85% dei casi familiari di MEN2)



<i>RET</i> mutation	Exon	Incidence of pHPT
G533C	8	-
C609F/G/R/S/Y	10	+
C611F/G/S/Y/W	10	+
C618F/R/S	10	+
C620F/R/S	10	+
C630R/Y	11	+
D631Y	11	-
<b>C634F/G/R/S/W/Y</b>	11	<b>++</b>
K666E	11	-
E768D	13	-
L790F	13	-
V804L	14	+
V804M	14	+
A883F	15	-
S891A	15	+
R912P	16	-
M918T	16	-

Qualunque mutazione *RET* 634 =  
più elevata incidenza di IPT1

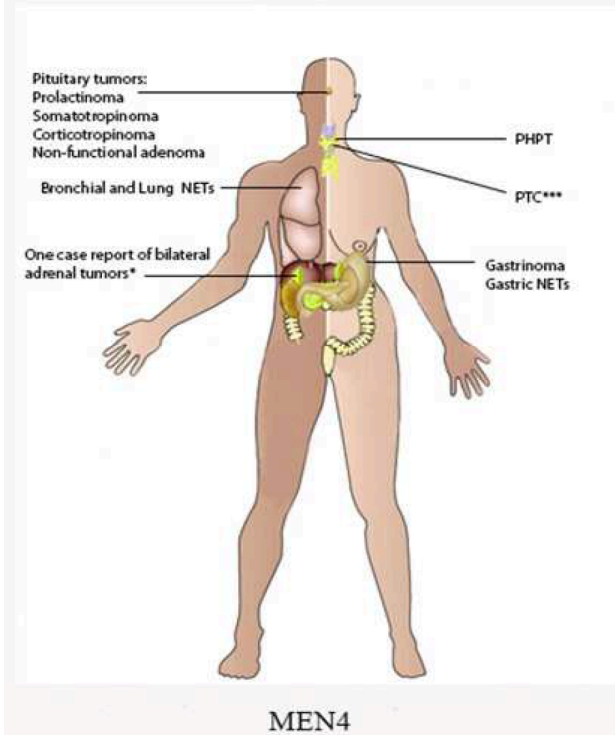
[Eng, 1996; Yin, 2003]

Segnalata associazione con altre mutazioni "rare"

ADENOMI PARATIROIIDEI SPORADICI (NON-MEN2A) non hanno mutazioni *RET* 634

[Padberg BC et al. Am J Pathol 1995]

# IPT1-MEN4



	MEN1	MEN2A	MEN2B	MEN4
Pituitary adenoma	+			+
Parathyroid adenoma	+	+		+
Medullary thyroid tumors		+	+	
Pheochromocytoma		+	+	
Paragangliomas		+		
Insulinoma	+			
Neuroma			+	

**IPT1 > 80%**

Tumori ipofisari e pancreatici, Tumori, rari, di cervice, testicoli, surreni e reni.

**Mutazione inattivante *CDKN1B* codificante p27/<sup>kip1</sup>:** promuove proliferazione paratiroidea disordinata per aberrante attivazione del "cyclin D1 signaling"

*Duan K, Mete O. Diagn. Histopathol., 2016*

**Famiglie con mutazione *CDKN1B*, esprimenti tumori MEN1-like, privi di mutazione "germline" *MEN1* (MEN4)**

*Pellegata NS et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; Georgitsi M et al J Clin Endocrinol Metab 2007; Agarwal SK et al J Clin Endocrinol Metab 2009; Molatore S et al. Hum Mutat 2010; Malanga D et al. Eur J Endocrinol 2012; Occhi G et al. PLoS Genet 2013; Tonelli F et al. Eur J Endocrinol 2014*

**IPT1 Più tardivo vs MEN1 (~ 56 anni vs ~ 25 anni) ++ ♀**  
*Lee e Pellegata 2013*

**Documentato IPT1 "non familiare":** adenomi paratiroidei con mutazione somatica e "germline" di *CDKN1B*.

*Costa-Guda J et al. J Clin Endocrinol Metab 2011*

***CDKN1B* gene di suscettibilità a bassa penetranza per sviluppo di tumori paratiroidei primari: BUONA EVIDENZA**

*Costa-Guda J et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; Costa-Guda J, Arnold A. Mol Cell Endocrinol 2014*

***CDKN1B* ragionevole candidato "ipotetico":** mutazione "germline" può causare casi d'IPT1 familiare.

# HPT-JT



ADENOMA E CARCINOMA PARATIROIIDEI  
TUMORI FIBRO-OSSEI MASCELLARI  
TUMORI UTERO  
TUMORE DI WILM'S/CISTI/AMARTOMI/ADENOMI CORTICALI/CARCINOMI PAPILLARI RENALI

PZ. HPT-JT: carcinoma, o singolo adenoma paratiroideo  
(vs MEN1 ++ malattia multighiandolare)

**IPT1 IN > 70-95 % DEI CASI CON CARCINOMI PARATIROIIDEI**

## TUMORI PARATIROIIDEI:

possono essere **ISOLATI E SENZA EVIDENZA DI TUMORI MASCELLA:**  
confusione con altri disordini ipercalcemici ereditari  
come MEN1, FHH e FIHP

*Newey PJ et al. Hum Mutat 2010*

**IPERCALCEMIA:** comune nel primo decennio in HPT-JT.

**PZ. HPT-JT: hanno IPERCALCIURIA**

**D. D. HPT-JT e MEN1, se con sola ipercalcemia (> 90% di MEN1):**  
difficile, può dipendere da risultati chirurgici ed istologici e dalle altre  
lesioni caratteristiche di ognuna

**DISTINZIONE FIHP e HPT-JT IN ASSENZA DI TUMORI DELLA MASCELLA:**  
difficile, ma importante perché pz. HPT-JT hanno **rischio > per CaP**

**IDENTIFICAZIONE ULTERIORI CARATTERISTICHE CLINICHE:** aiutano a  
distinguere i pz. con HPT-JT da quelli con FIHP

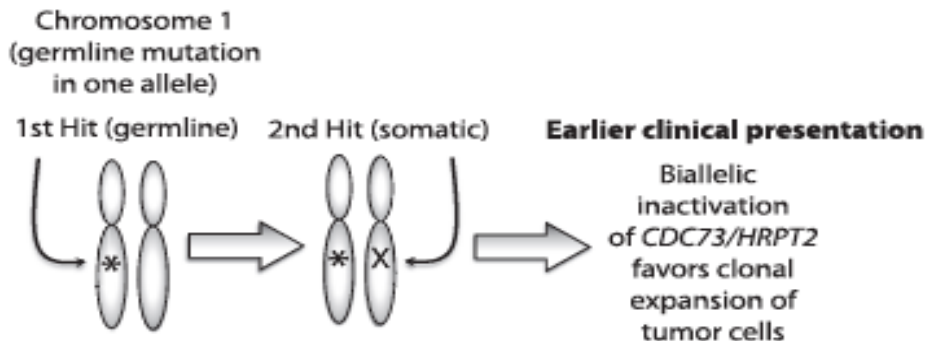
**Alcuni pz. sviluppano:**

adenocarcinomi pancreatici  
tumori testicolari misti a cell. germinali (> componente di seminoma)  
adenomi tiroidei a cellule di Hurthle

- Gene *HRPT2/CDC73* (*parafibromin*) = SINDROME HPT-JT
- **MUTAZIONI SOMATICHE *HRPT2/CDC73*** (inattivazione bi-allelica): 15 - 100% CaP sporadici

**LOH a 1q21.32:** parafibromin come “tumor suppressor gene”  
 (“Knudson’s two-hit hypothesis”)

**Patient with germline *CDC73/HRPT2* mutation**



**Mutazioni in *hCdc73*:**  
 associazione stretta con mRNA/p53  
 e deregolazione di p53.

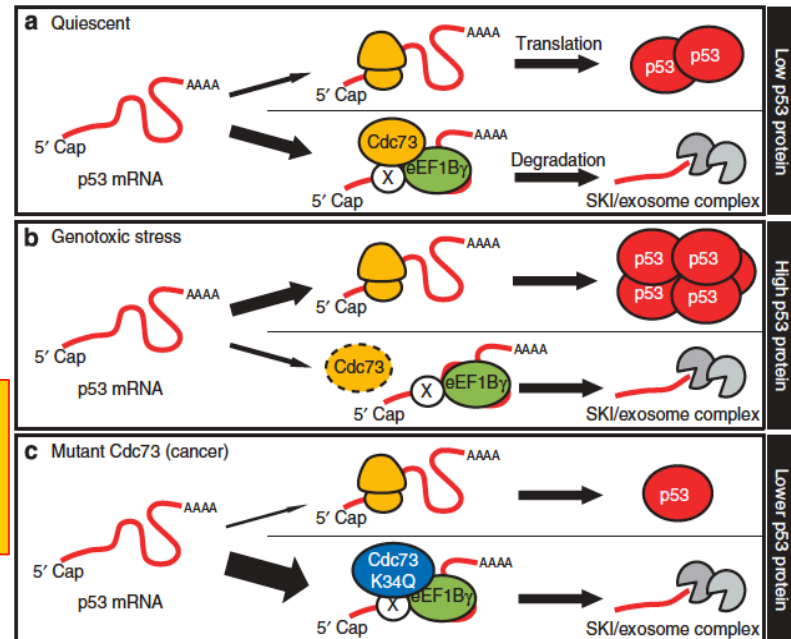
Correlazione genotipo-fenotipo non sembra presente

**Ca Paratiroideo: 0.005% di tutti i cancro**  
**Ca Paratiroideo: ≈ 15-20% dei pz. con HPT-JT**

**≈30% di CaP a presentazione apparentemente sporadica:**  
 mutazioni germinali di *HRPT2/CDC73*  
 (HPT-JT recentemente accertata o sindrome variante)

**Perdita di espressione di parafibromin in ≈ 50% dei campioni di CaP:**  
 quando associata a mutazioni *CDC73*, predice una sopravvivenza globale < 10 anni.

*Cetani F et al., 2013*



*Jay-Hyun Jo et al., Nature Comm, 2014*

**CDC73/parafibromin:**  
 Coordinatore, che regola vie differenti:

- (1) Wnt/β-catenin;
- (2) chromatin remodeling;
- (3) miRNA transcription



# FIHP

**CASI DI MANIFESTAZIONE INCOMPLETA** di forma sindromica di IPT1 come MEN1, HPT-JT o FHH.

**FIHP IN > 40 FAMIGLIE:** mutazioni “germline” *MEN1*, *CDC73* o *CaSR*

*Shattuck TM et al. N Engl J Med 2003; Hannan FM et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; Newey PJ et al. Hum Mutat 2010; Frank-Raue K et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; Thakker RV et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; Bricaire L et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;*

**LA SOLA INSORGENZA DI TUMORI PARATIROIDEI IN QUESTE FORME SINDROMICHE È RIMARCHEVOLE:**  
i meccanismi che determinano l'espressione fenotipica alterata di queste mutazioni restano delucidare.

**EZIOLOGIA GENETICA DI FIHP “NON SINDROMICA”:** nella maggior parte delle famiglie è ancora sconosciuta

*Simonds WF et al. Clin Endocrinol Metab 2004; Lemos MC, Thakker RV. Hum Mutat 2008*

**INDIVIDUATA CON GWS (7 FAMIGLIE FIHP): REGIONE DI 1,7 MB CON LINKAGE SUGGESTIVO SU 2p 14-p13.3.51**

*Warner JV et al. J Med Genet 2006*

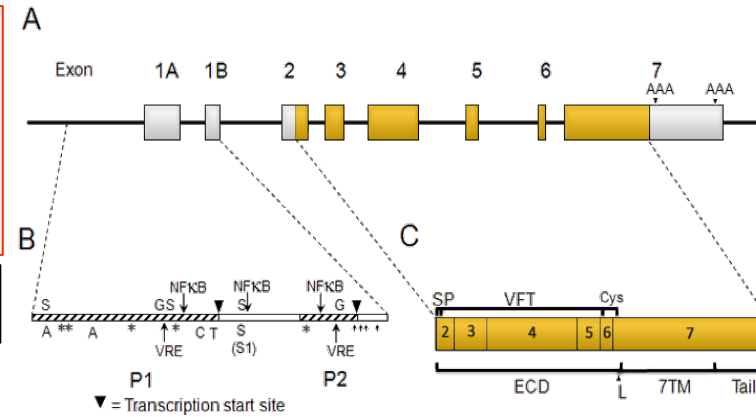
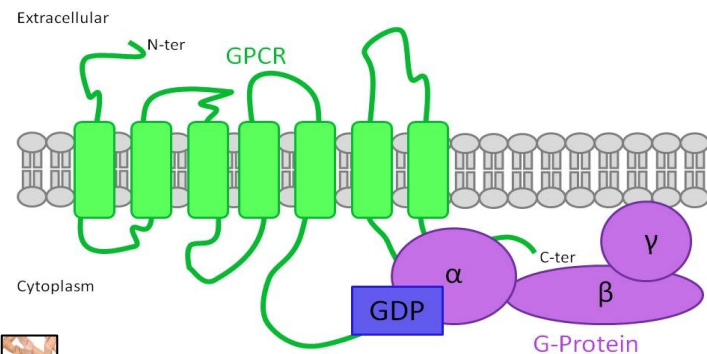
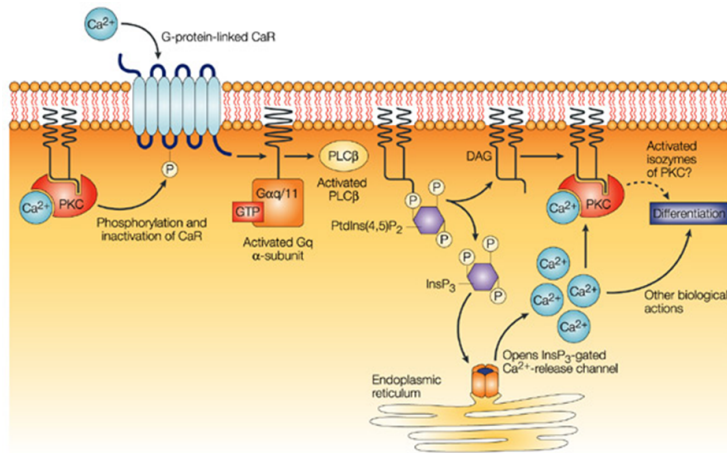
# 3 TIPI GENETICI DI FHH – MUTAZIONI GENICHE INATTIVANTI

**FHH-1:** 65% dei casi di FHH, mutazioni *CaSR*, 3q21.1.

**Perdita CaSR** = < sensibilità paratiroidi-rene ai livelli di  $Ca^{2+}$ ,  
Ipercalcemia viene percepita come “normale”

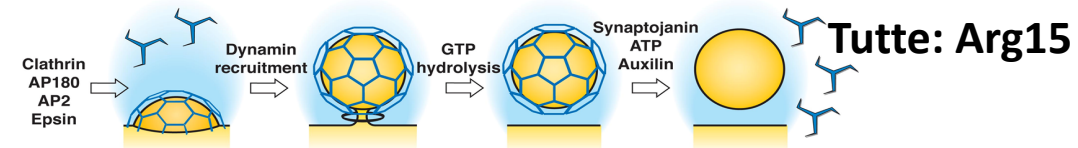
2/3 di famiglie FHH: unica mutazione in eterozigosi del *CaSR*

**FHH-2:** < 5% mutazioni *GNA11* (19p13.3)



**FHH-3:** > 5% mutazioni *AP2S1* (19q13.2-13.3)

Adaptor Protein 2 (AP2) Sigma subunit (*AP2ρ*),  
“pivotal” in endocitosi clatrina-mediata di GPCR

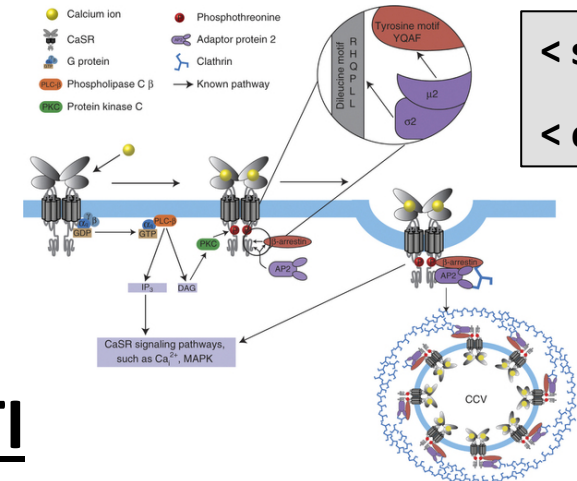


< sensibilità delle cellule che esprimono  
CaSR, probabilmente alterando rilascio GDP.

*Nesbit MA et al. N Engl J Med 2013*

< sensibilità a  $Ca^{2+}$   
< endocitosi CaSR

**GENI NON ANCORA SCOPERTI**



# HANDLING RENALE DEL CALCIO NELL'FHH

**ANORMALE** e anche se la grandezza della soppressione del PTH da parte di  $>$  nel  $\text{Ca}^{2+}$  sierico fosse normale, in genere MANCA LA RISPOSTA IPERCALCIURICA ALL'IPERCALCEMIA.

**IL RIASSORBIMENTO TUBULARE DI  $\text{Ca}^{2+}$  IN FHH È ALTO  
E RESTA AUMENTATO ANCHE DOPO PARATIROIDECTOMIA TOTALE.**

*Marx SJ et al., The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds. Medicine 1981*



# SET-POINT PARATIROIDEO

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> alla quale la secrezione di PTH è metà massimale

**STUDI DI ESPRESSIONE:** mutazioni inattivanti con perdita di funzione CaSR per cui vi è aumento nel set point Ca<sup>2+</sup>-dipendente del PTH

*Hannan FM et al. Hum Mol Genet 2012*

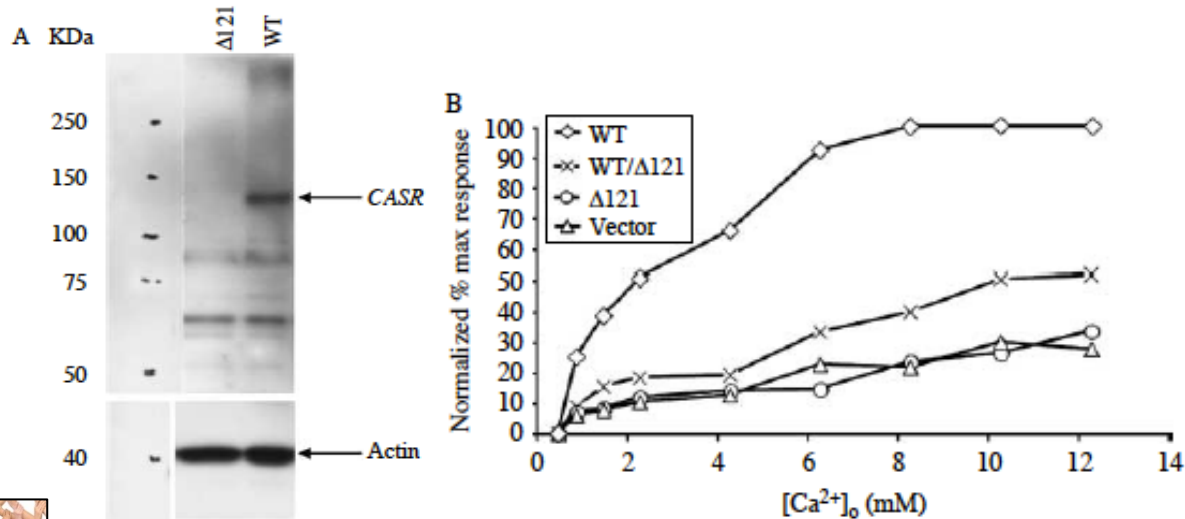
European Journal of Endocrinology (2012) 166 933–940

ISSN 0804-4643

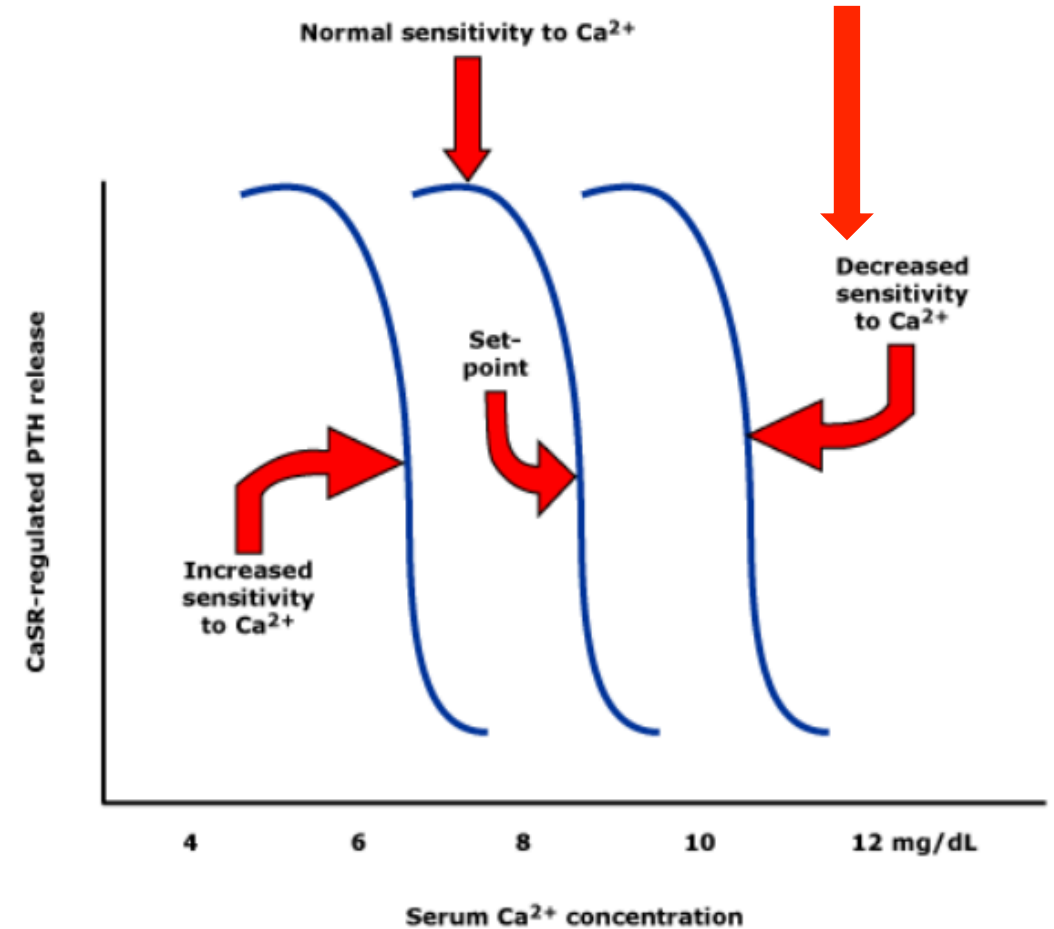
## CLINICAL STUDY

### A novel germline inactivating mutation in the CASR gene in an Italian kindred affected by familial hypocalciuric hypercalcemia

Alberto Falchetti, Alessia Gozzini, Annalisa Terranegra<sup>1</sup>, Laura Soldati<sup>2</sup>, Giuseppe Vezzoli<sup>1</sup>, Gigliola Leoncini, Francesca Giusti, Francesco Franceschelli, Laura Masi, Annalisa Tanini, Loredana Cavalli and Maria Luisa Brandi



## Aumentato nei pazienti FHH



# FHH-1 SOSPETTATA QUANDO?

IPERCALCEMIA LIEVE  
+  
PTH NORMALE (80% dei pazienti)/LEGGERMENTE ALTO\*  
+  
RELATIVA IPOCALCIURIA  
+  
NORMALI LIVELLI DI FOSFATO/IPERMAGNESEMIA

\*20% dei pazienti FHH hanno PTH ALTO ed essere erroneamente diagnosticati come IPT1

*Thakker RV et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; Eastell R et al. J Clin Endocrinol Metab 2014*

**IPERCALCEMIA PERSISTENTE** nonostante chirurgia paratiroidea.

## CORRELAZIONE GENOTIPO/FENOTIPO

FHH-2: MARCATA IPOCALCIURIA

**FHH-3: IPOFOSFATEMIA MITE + CONCENTRAZIONI ELEVATE DI PTH**



# L'ANALISI GENETICA

## E' NECESSARIA?

$$ClCa/ClCr = (Ca_u \times Cr_s) / (Cr_u \times Ca_s)$$

$Ca_u$  = Concentrazione urinaria di Calcio

$Cr_s$  = Concentrazione sierica della Creatinina

$Cr_u$  = Concentrazione urinaria della Creatinina

$Ca_s$  = Concentrazione sierica di Calcio

**Questo rapporto è 1/3 di quello osservato nell'IPT1**

**e anche se un "cut-off" di 0.01 è imperfetto, è utile per la diagnosi, anche se in un solo paziente ipercalcemico.**

**80% DI PZ. CON IPT1: valori > 0.01 e comunemente > 0.02**



**CCR BASSO IN: IPT1 CON CARENZA DI VIT. D O INSUFFICIENZA RENALE, ORIGINE AFRO-AMERICANA**

*Eastell R et al. J Clin Endocrinol Metab 2014*



**<0.01 in ~80% dei pazienti con FHH**



**20% DI FHH PUÒ AVERE UN CCR > 0.01 E QUINDI ESSERE INDISTINGUIBILE DA IPT1**

*Eldeiry LS et al. Endocr Pract 2012; Hannan FM et al. Hum Mol Genet 2012;*

*Thakker RV et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; Eastell R et al. J Clin Endocrinol Metab 2014*



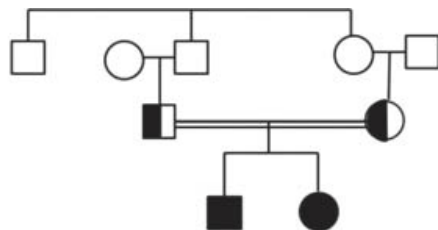
# RICORDARE CHE...

**DONNE GRAVIDE CON FHH DEVONO ESSERE IDENTIFICATE:**  
nel feto una marcata ipercalcemia porta a inibizione della secrezione fetale di PTH e alto rischio di sviluppare grave ipocalcemia nei primi giorni di vita.

**NEONATI DI DUE GENITORI FHH:**  
monitorare i livelli di  $\text{Ca}^{2+}$  per i primi giorni di vita, perché può svilupparsi NSHPT.



A



B

	Age	$\text{Ca}^{2+}$ , mmol/L	Mg, mmol/L	Phos, mmol/L	Alk phos, U/L	Creat, $\mu\text{mol/L}$	iPTH, pmol/L	$\text{UCa}^{2+}/\text{Ucreat}$ , mmol/mol
Father	28 years	2.4	0.99	0.93	50	97	8.0	0.22
Mother	24 years	2.3	0.91	1.29	75	53	5.2	0.28
Child 1	2 days	3.2	0.98	0.81	181	NA	173.2	0.93
Child 2	1 day	3.2	1.51	0.97	141	42	295.3	NA

## IPERCALCEMIA SINTOMATICA - MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE

di IPT1 nei **primi 6 mesi di vita**

*Hannan FM et al. Hum Mol Genet 2012;*  
*Thakker RV et al. J Clin Endocrinol Metab 2012*

## PRIMI GIORNI/SETTIMANE DI VITA:

**Mancata crescita**  
**Disidratazione, ipotonia, stipsi,**  
**Demineralizzazione ossea**  
**Deformità gabbia toracica e fratture multiple**

*Hannan FM et al. Hum Mol Genet 2012*

## Surgical approaches in hereditary endocrine tumors

Maurizio Iacobone<sup>1</sup> · Marilisa Citton<sup>1</sup> · Giovanni Viel<sup>1</sup> · Donatella Schiavone<sup>1</sup> ·  
Francesca Torresan<sup>1</sup>

Disease	Gene mutation	Age at onset (years)	Parathyroid involvement	Histology	Surgical strategy
MEN 1	<i>MEN 1</i>	20–25	MGD	Hyperplasia/adenoma	Subtotal or total parathyroidectomy with autologous reimplantation + transcervical thymectomy
MEN 2A	<i>RET</i>	>30	Single, MGD	Hyperplasia/adenoma	Selective parathyroidectomy (or MEN 1 type if MGD)
MEN 4	<i>CDKN1B, other genes</i>	>35	Single	Hyperplasia/adenoma	Subtotal or total parathyroidectomy with autologous reimplantation + transcervical thymectomy
HPT-JT	<i>CDC73</i>	>30	Single, MGD	Adenoma/carcinoma	Selective parathyroidectomy (if single gland disease); subtotal or total parathyroidectomy (if MGD); en block enlarged resection (if carcinoma)
FHH	<i>CASR, GNA11, AP2S1</i>	At birth	MGD	Hyperplasia	No surgery
NSHPT	<i>CASR</i>	At birth	MGD	Hyperplasia	Total parathyroidectomy
FIHPT	<i>MEN 1, CDC73, CASR, other genes</i>	Not reported	Single, MGD	Hyperplasia	Surgery tailored to the intraoperative findings



# **INDICAZIONI PER L'ANALISI GENETICA NELLA PRATICA CLINICA DI CASI DI IPT1**



## DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes

A. Falchetti et al

### TEST GENETICI RACCOMANDATI IN IPT1 SOSPETTATI PER DISORDINE GENETICO

- GIOVANI (< 30 anni di età)
- EVIDENZE SINDROMICHE e/o una STORIA FAMILIARE +TIVA per IPT1 sindromico
- MULTIGHIANDOLARE, carcinoma paratiroideo o adenoma atipico
- Parente di 1° grado di un "MUTANT CARRIER"
- Caso indice con 2 o più tumori endocrini associati a MEN

MUTAZIONI GERMINALI: TROVATE ~ 10% DI TUTTI I PAZIENTI IPT1

### IPT1 SPORADICO:

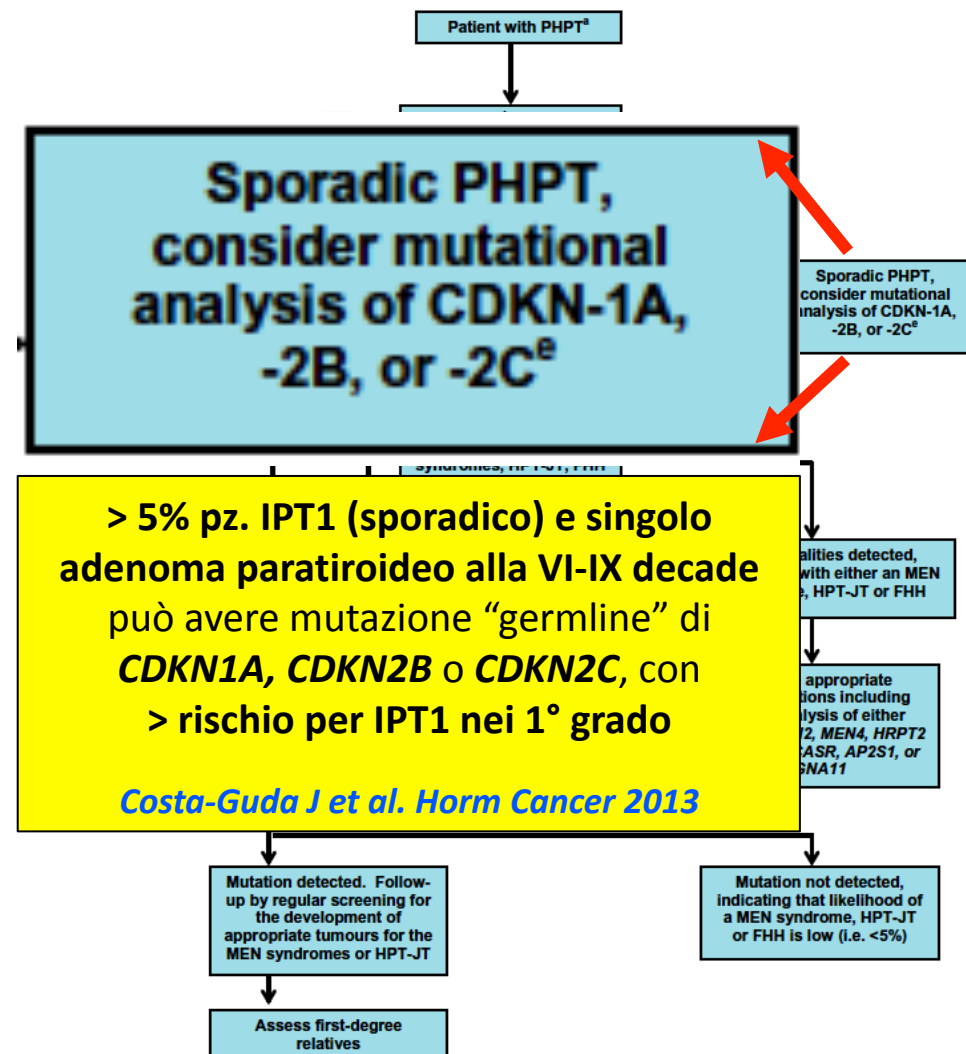
può associare con mutazioni germinali *MEN1*, *CDC73*, *CaSR*, *CDKIs* o *PTH*

~ 10% dei pz. con IPT1 NON FAMILIARE < 45 anni, può avere MUTAZIONE germinale *de novo* *MEN1*, *CDC73* o *CaSR*

## Genetics of parathyroid tumours

R. V. Thakker

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



# CONCLUSIONI – TAKE HOME MESSAGES

DIAGNOSI	MALATTIA MULTIGHIANDOLARE
FREQUENZA	10-15%
INSORGENZA	PRECOCE in forme familiari vs. monoghiandolare
CARATTERISTICHE CLINICHE	SINTOMI VARIABILI, dipendono dal contesto della sindrome. IMPORTANTE LA STORIA FAMILIARE
CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE	VARIABILI (IPT1 con ipercalcemia da moderata a grave) Se <u>IPOCALCIURIA</u> : considerare FHH

## RACCOMANDATO:

### MAGGIORE VIGILANZA E MONITORAGGIO PER IPT1 EREDITARIO

PER IL RISCHIO ELEVATO DI MALATTIA RICORRENTE O PERSISTENTE A CAUSA DEL FREQUENTE COINVOLGIMENTO MULTI-GHIANDOLARE

\*mutazioni *de novo* in ~ 10% dei pz. IPT1, o storia familiare non nota/accertata

## Identificazione di mutazione germinale:

programma clinico, screening biochimico e radiologico periodico

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**