



Corso Residenziale  
di Formazione  
per Giovani Medici

13-15 Febbraio 2014  
Hotel Europa Bologna

AME-FADOI



**BONDI FABIO**  
**UOS ENDOCRINOLOGIA**  
**RAVENNA**

**IPERCALCEMIE:**  
**INQUADRAMENTO**  
**SISTEMATICO**

## Il calcio, il più abbondante tra gli elettroliti corporei, è essenziale:

- *alla funzione cellulare,*
- *alla stabilità di membrana,*
- *alla trasmissione neuronale,*
- *alla secrezione di ormoni.*
- *all'omeostasi ematica,*
- *alla fisiologia dell'osso,*
- *alla contrazione muscolare.*

✓ **99%** del calcio totale del nostro organismo è sotto forma di **idrossiapatite nell'osso** fornisce resistenza e integrità allo scheletro per le sue funzioni di supporto, protezione e motilità

✓ **1%** del calcio totale nel nostro organismo è il **calcio plasmatico**, fondamentale per la regolazione di molti processi biologici mantenuto in uno stretto intervallo fisiologico (8.8-10.2 mg/dl)

- **Calcio corretto per Albumina** =  
**Calcio Tot (mg/dl) +**  
**0.8 x [4 - Albumina sierica (g/dl)]**  
*grossolanamente il calcio totale*  
*è diminuito di 0.8 mg/dl per 1 mg/dl*  
*in più di albumina*  
- **Calcio ionizzato**

- ❑ **50-60%** è **legato alle proteine** plasmatiche, principalmente **all'albumina** (45%)
- ❑ **2-10%** è complessato ad **anioni**, quali citrati, solfati, fosfati
- ❑ **40-50%** è in **forma ionizzata**, **(fisiologicamente attiva)**

**Inoltre ..... il legame del calcio con l'albumina dipende dal pH:**

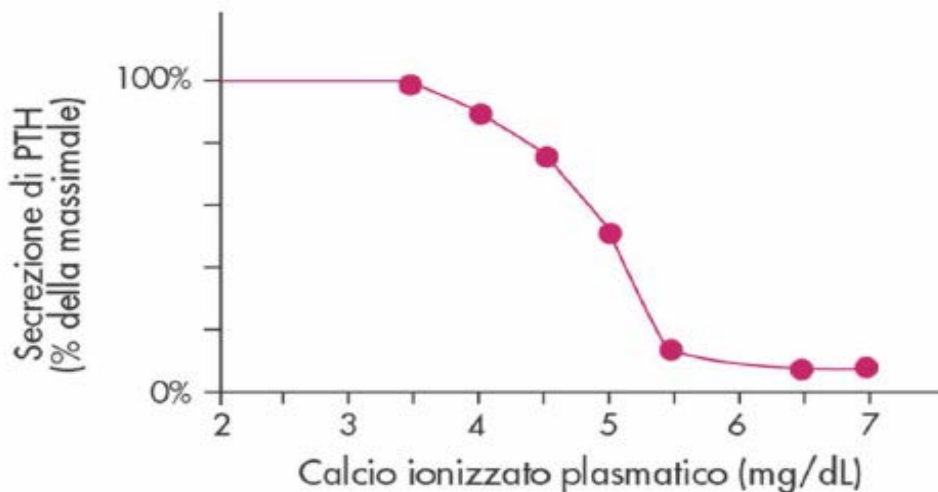
↑ pH → ↑ legame con Albumina → ↑ Calcio Tot → ↓ Calcio Ionizz

↓ pH → ↓ legame con Albumina → ↓ Calcio Tot → ↑ Calcio Ionizz

*grossolanamente, per ogni diminuzione di 0.1 di pH*

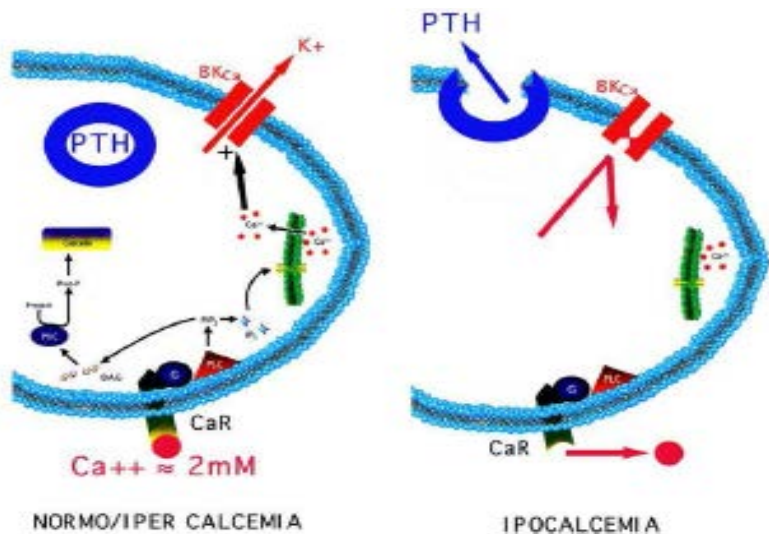
*il calcio ionizzato aumenta di 0.05 mmol/l (0.2 mg/dl).*

Il **mantenimento di una normale concentrazione di calcio ionizzato**, che è la forma biologicamente attiva, **nei liquidi extracellulari** è di fondamentale importanza ....

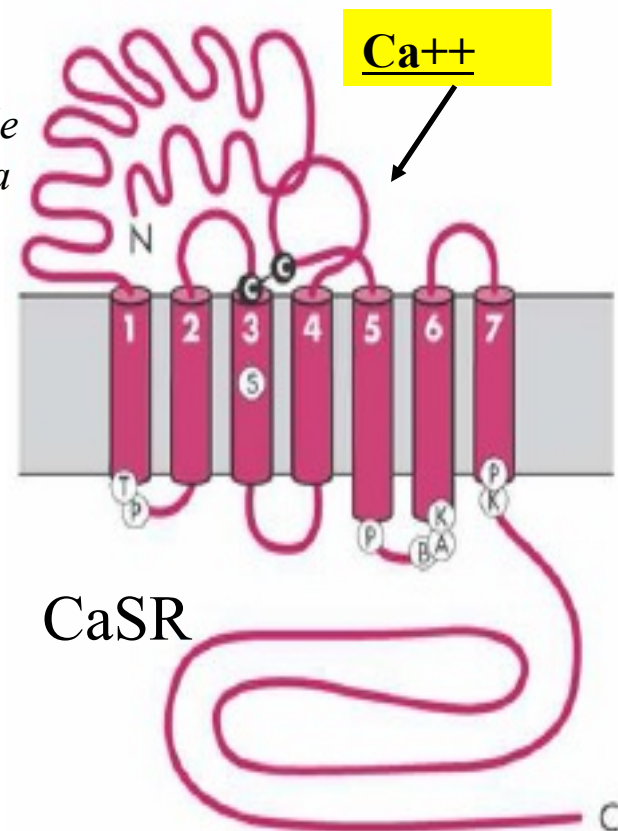


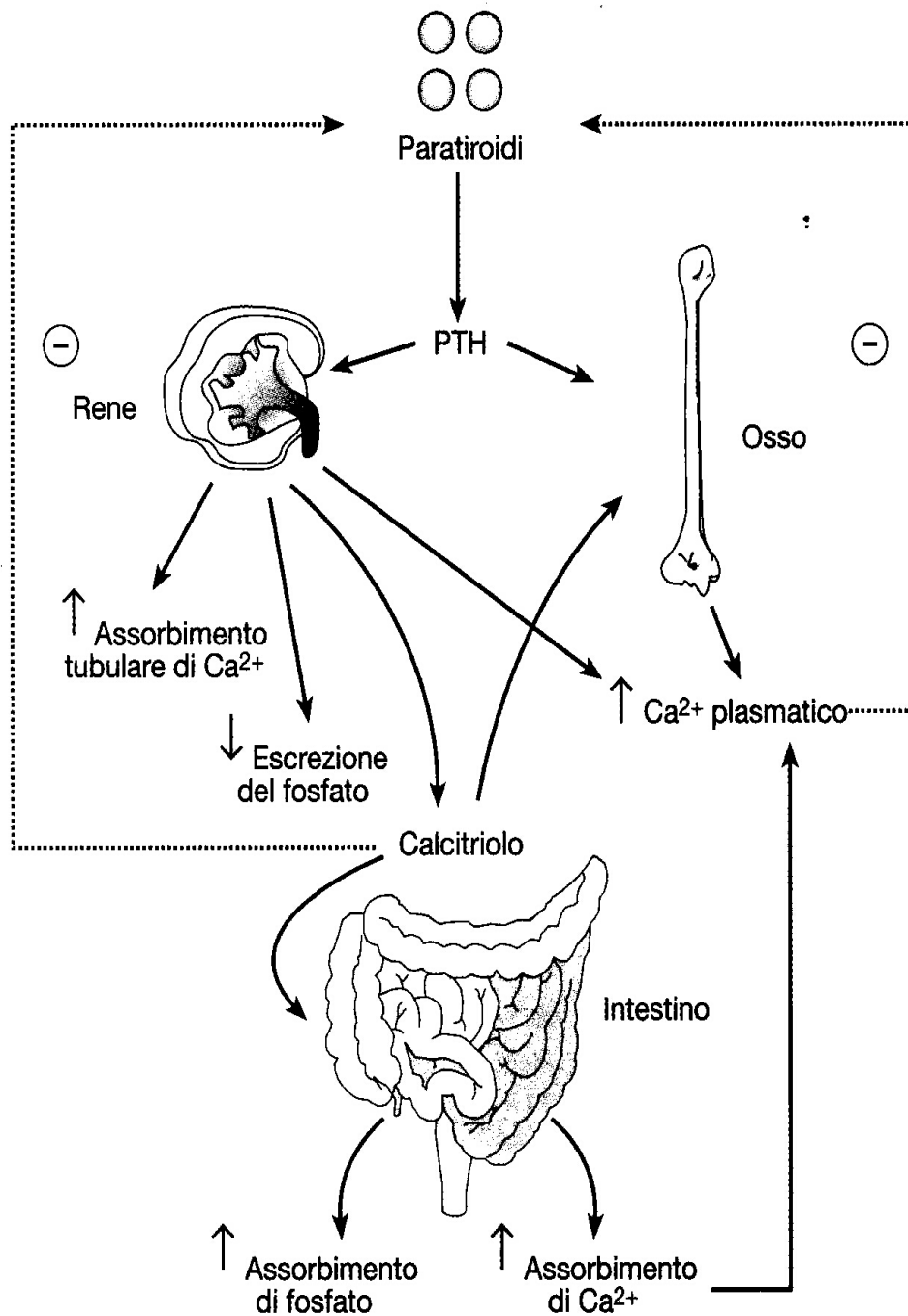
L' **omeostasi calcemica** è **regolata** essenzialmente dal **PTH**, che viene secreto in risposta all' ipocalcemia, avvertita da specifici recettori posti sulla membrana delle cellule paratiroidee, detti recettori calcio-sensibili (CaSR).

*La relazione fra secrezione di PTH e concentrazione di  $Ca^{++}$  è sigmoideale ... una diminuzione di 0.03 mmol/L (0.12 mg/dL) di calcio ionizzato risulta in un raddoppio della secrezione di paratormone*



Aumenti della concentrazione intracellulare di  $Ca^{++}$  in seguito ad attivazione del recettore determinano **inibizione della secrezione di PTH**



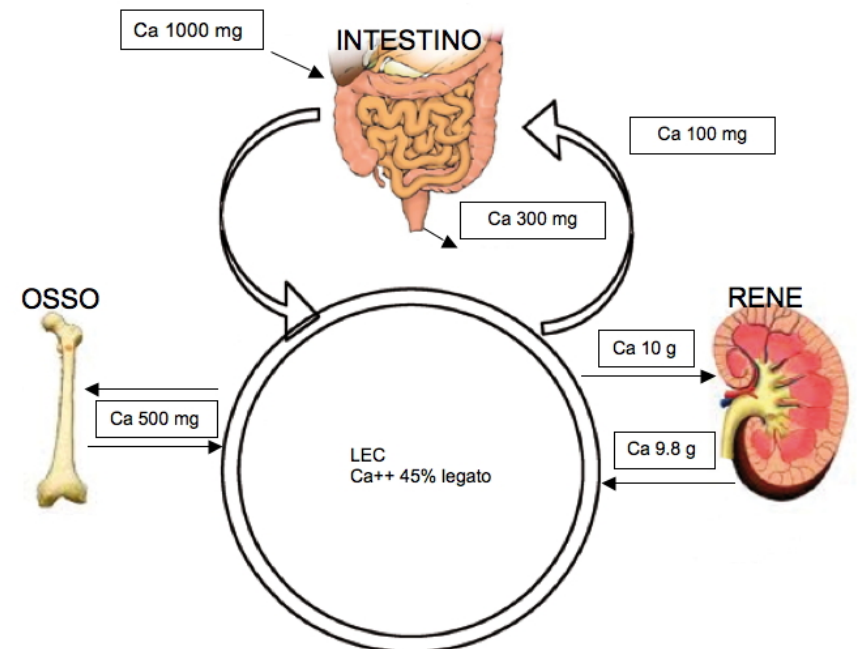


## Il PTH

- stimola il **riassorbimento** di calcio e fosforo **dall'osso**
- aumenta il **riassorbimento** di calcio e riduce quello del fosforo dal **tubulo renale**
- stimola la sintesi e l'**attività dell'enzima 1alfa-idrossilasi renale** che aumenta la sintesi di 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D, o **calcitriolo**

## Il calcitriolo

- incrementa l'**assorbimento** di calcio e fosforo dall'**intestino tenue**.



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

## Pseudo-Ipercalcemia

1) per incremento delle proteine circolanti:

- nella disidratazione severa
- nei pazienti con mieloma in cui viene prodotta una paraproteina legante il calcio *in cui, a fronte di elevati livelli di calcemia totale, il calcio ionizzato è normale*

2) in condizione di Alcalosi → ↑ legame con Albumina

*in cui, a fronte di elevati livelli di calcemia totale, il calcio ionizzato è diminuito*

**È buona norma ripetere la valutazione del calcio in più di un'occasione per la conferma diagnostica**

- correggere i livelli di calcio per quelli di albumina
- dosare direttamente il calcio ionizzato

## Prevalenza/Incidenza

L'ipercalcemia è relativamente frequente, determinata nel 90% dei casi da due sole cause:

- 1. Iper-paratiroidismo primitivo** nei pazienti ambulatoriali
- 2. Neoplasie** nei pazienti ospedalizzati



Le **manifestazioni cliniche** dell'ipercalcemia **dipendono:**

- ✓ dai **livelli calcemici**,
- ✓ dalla **rapidità** della loro **insorgenza**

dalla sostanziale asintomaticità ↔ fino al coma

Solitamente l'ipercalcemia diviene sintomatica per valori di calcio > 13 mg/dl

**se l'insorgenza è particolarmente rapida ....**

- comparsa di poliuria, polidipsia, disidratazione, anoressia, nausea, astenia e alterazioni del sensorio
- può costituire un'emergenza medica da trattare in maniera rapida e aggressiva

**nei pazienti con ipercalcemia cronica** → quadri clinici più sfumati o oppure del tutto asintomatici

**Tabella 10a.2**  
**Manifestazioni cliniche di ipercalcemia**

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

## Sintomi Gastroenterici:

✓ aumentata secrezione  
acida e di gastrina  
→ **ulcera gastrica**

✓ riduzione del tono delle cellule muscolari lisce  
✓ alterazioni della neuroregolazione della motilità  
intestinale  
→ **nausea e stipsi**

✓ precipitazione intra-pancreatica di calcio  
✓ attivazione intra-pancreatica del tripsinogeno  
→ **pancreatite**

## Sintomi Renali:

ipercalcemia cronica

**nefrolitiasi**  
 **nefrocalcinosi**

✓ Poliuria e ridotta  
introduzione di liquidi  
✓ Nefrocalcinosi

**l'insufficienza renale acuta e cronica**

✓ la *down-regulation* dei canali aquaporina-2  
✓ la deposizione di calcio nella midollare  
renale, con danno interstiziale  
✓ l'attivazione dei CaSR

riduzione della capacità di concentrazione  
nel tubulo distale, dell'ansa  
di Henle e dei tubuli collettori

**la poliuria o diabete insipido nefrogenico**

## Sintomi Cardiovascolari:

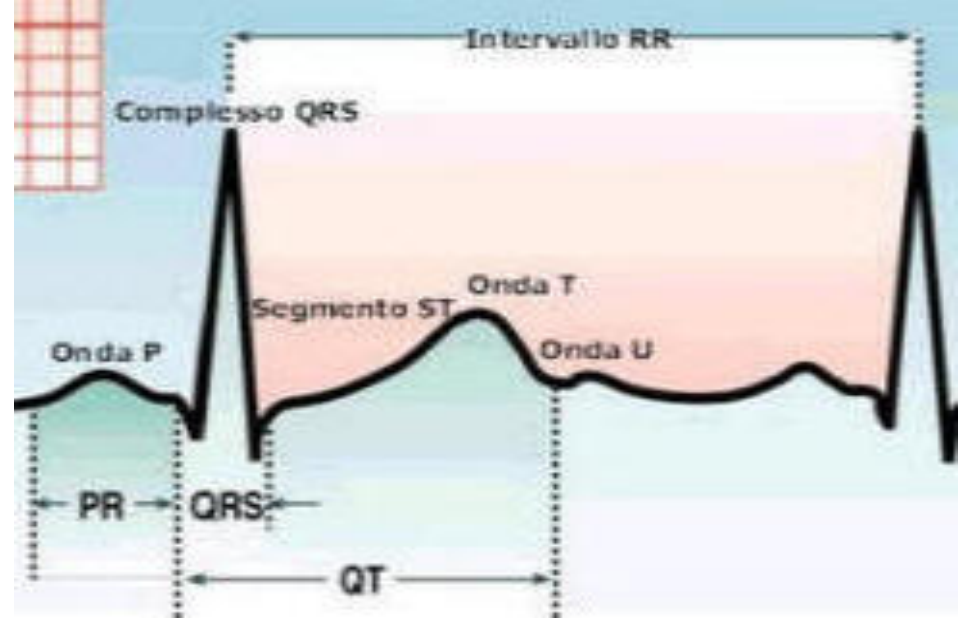
Riduzione dell' intervallo QT

Elevazione del tratto ST

Bradicardia

BAV 1°

Ipertensione Arteriosa ?



L' iperparatiroidismo primitivo (IPT) sintomatico

↑ PTH, ↑ Calcio

diabete e/o insulino-resistenza, compromissione renale



Pazienti con IPT asintomatico o pauci-sintomatico



**maggior mortalità, soprattutto per cause cardiovascolari nei pazienti IPT rispetto alla popolazione generale**





### **Sintomi muscolo-scheletrici:**

(>> gravi nelle forme acute)

Astenia e debolezza muscolare  
Algie scheleriche

... pHPT → azione catabolica  
sull'osso corticale ... riduzione  
densità ossea e osteite fibro-cistica ...



### **Sintomi neuro-psichiatrici:**

Ansia – Depressione

Modeste disfunzioni cognitive

(>> gravi nelle forme acute)

Disorientamento

Letargia - Coma

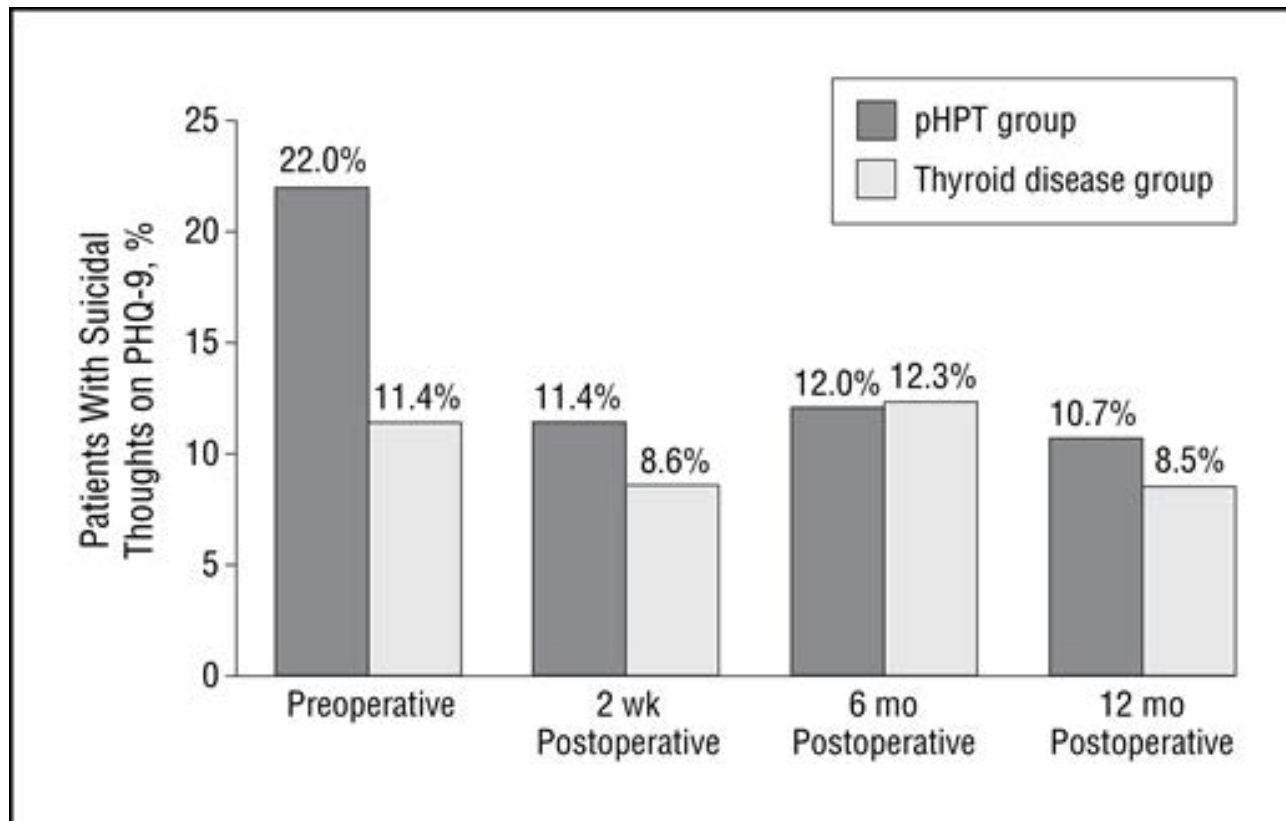
ONLINE FIRST

# Parathyroidectomy, Elevated Depression Scores, and Suicidal Ideation in Patients With Primary Hyperparathyroidism

*Results of a Prospective Multicenter Study*

Theresia Weber, MD; Julia Eberle, MD; Ursula Messelhäuser, MD; Leif Schiffmann, MD; Christoph Nies, MD; Jochen Schabram, MD; Andreas Zielke, MD; Katharina Holzer, MD; Edit Rottler; Doris Henne-Bruns, MD; Monika Keller, MD; Jörn von Wietersheim, MD

<http://archsurg.jamanetwork.com/> on 02/12/2014

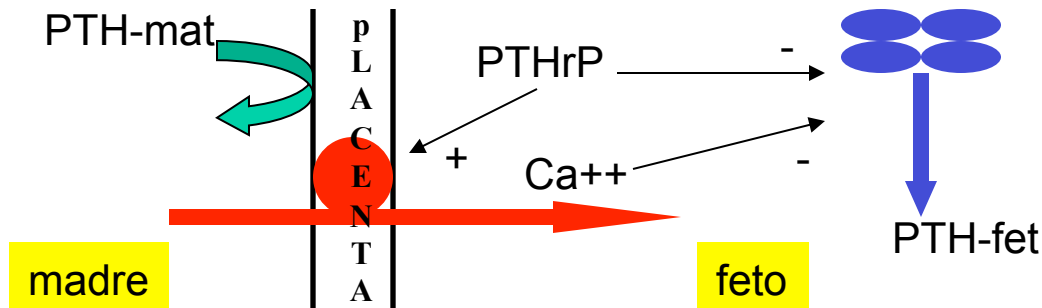


# Ipercalcemia in Gravidanza:

## FISIOPATOLOGIA

- riduzione della calcemia nella madre (circa del 10%)
- riduzione dell'albumina (circa del 10%)
- misurazione del calcio ionizzato

- ✓ incremento dei livelli circolanti di 1,25 diidrossicolecalciferolo
- ✓ ottimizzazione assorbimento del calcio (150-400 mg/die)
- ✓ aumentata calciuria (90-300 mg/die).





# Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: A Case Series and Review

---

Mai Thy Truong, MD; M. Lauren Lalakea, MD; Paul Robbins, MD; Michael Friduss, MD

---

TABLE II.

Symptoms and Sequelae of Maternal Hyperparathyroidism.

Symptoms	Sequelae
Nausea/vomiting	Anorexia
Abdominal pain	Nephrolithiasis
Constipation	Recurrent urinary infections
Polyuria	Renal failure
Dehydration	Cardiac arrhythmia
Weakness/fatigue	Delirium
Headache	Pancreatitis
Agitation	Osteopenia
Emotional lability	Hypertension
Confusion	Coma
Altered mental status	Death
Depression	
Memory loss	

---

---

TABLE III.

Intrauterine and Neonatal Complications of Primary Hyperparathyroidism During Pregnancy.

Intrauterine	Neonatal
Premature rupture of membranes	Fetal tetany
Preterm delivery	Seizures
Spontaneous abortion	Hypotonia
Stillbirth	Poor feeding
Intrauterine growth retardation	Jitteriness
	Low birth weight
	Respiratory distress requiring intubation
	Death

---

## Sospettare l' ipercalcemia in gravidanza:

Anamnesi:

Nefrolitiasi;

Malattia Peptica;

Pancreatite;

Storia di aborti spontanei e mortalità perinatale

Neonati con ipocalcemia / crisi tetaniche



## Sintomatologia in gravida con ipercalcemia:

- ✓ 36%: nausea, vomito, inappetenza
- ✓ 34%: astenia e i sintomi neuro-psicologici (cefalea, letargia, agitazione, labilità emotiva, confusione)
- ✓ 26%: manifestazioni psichiatriche maggiori
- ✓ 25%: asintomatica
- ✓ descritti quadri di pre-eclampsia
- ✓ > frequenza della pancreatite rispetto alle non gravide (13% vs. 1.5%)
- ✓ crisi ipercalcemia è evento possibile anche nel post-parto





## Problematiche Fetali e Neonatali:

- ritardo di sviluppo intrauterino del feto
- basso peso alla nascita
- parti pre-termine
- morte intrauterina del feto
- ipocalcemia perinatale (50% dei casi dei neonati di madri con pHPT).

## Rischio di aborto:

- calcemia > a 11.5 mg/dl → 50%
- calcemia > a 13.0 mg/dl → 85%



# Inquadramento Diagnostico e Sistematica delle Ipercalcemie

## Cause di ipercalcemia e livelli di PTH

### PTH elevato

Iperparatiroidismo primitivo (sporadico o familiare) (*cf*r cap 8)

Ipercalcemia ipocalciurica familiare benigna

Iperparatiroidismo terziario (IRC) (*cf*r cap 9)

Litio

Secrezione ectopica paraneoplastica di PTH (raris-sima)

### PTH normale o ridotto

Tumori maligni:

- metastasi osteolitiche
- paraneoplastica (PTH-rP)

Vitamina D-dipendenti:

- intossicazione da vitamina D
- produzione ectopica di vitamina D (granulomi, linfomi, ecc.)

Endocrinopatie:

- ipertiroidismo
- insufficienza surrenalica

Aumentato *turn-over* osseo:

- malattia di Paget (*cf*r cap 14a)
- immobilizzazione

Milk-alkali syndrome

Farmaci



# IPERCALCEMIE CON PTH AUMENTATO

## 1) Ipercalcemia Ipocalciurica Familiare (FHH)

Rara malattia trasmessa per via autosomica dominante → mutazione inattivante il CaSR:

> riassorbimento renale del Calcio → ↓ calciuria e ↑ calcemia

< sensibilità al calcio delle cell paratiroidee → ↑ Paratormone

DD con Iperparatiroidismo Primitivo:

✓ PHPT: Calciuria è aumentata,  $ClCa/ClCr > 0.03$

✓ FHH: Calciuria è diminuita,  $ClCa/ClCr < 0.01$



Non è indicata la Paratiroidectomia



# IPERCALCEMIE CON PTH AUMENTATO

## 2) Litio

Il farmaco agisce sul recettore del calcio (CaSR) incrementando il set point inibitorio sia a livello renale che paratiroideo; questo determina:

- ✓ < escrezione urinaria di Calcio (ipocalciuria)
- ✓ conseguente ipercalcemia
- ✓ livelli inappropriatamente elevati di Paratormone

È riportata una aumentata incidenza di iperparatiroidismo primario (p-HPT) nei pazienti in trattamento cronico con sali di litio (slatentizzazione di disordine pre-esistente?)

**Gli adenomi multipli o l'iperplasia** sono più frequenti dell'adenoma singolo rispetto al p-HPT sporadico (18-83% vs 5-10%).



# IPERCALCEMIE CON PTH NORMALE O DIMINUITO

## 1) Ipertiroidismo

- (raro) Effetto catabolico degli OT sul tessuto osseo → mobilizzazione di Calcio → ↑Calcio, ↓PTH e ↓Calcitriolo

## 2) Iposurrenalismo

- (raro) ↑Calcio per motivi non noti; spesso si tratta i pseudo-iper-calcemia che si corregge normalizzando la volemia



## 3) Malattie Infiammatorie

- ✓ Infettive: Tbc, Candidosi, Istoplasmosi, ecc
- ✓ Non Infettive: Sarcoidosi, n. di Wegener, ecc.

> conosciuta **l' ipercalcemia della Sarcoidosi**: > attività della  $1\alpha$ -OH-asi nel tessuto granulomatoso (macrofagi) → ↑Calcitriolo, ↑Calcio, ↓PTH



# IPERCALCEMIE CON PTH NORMALE O DIMINUITO



## 4) M. di Paget

- ↑ Calcio in caso di fratture  
o  
immobilizzazione  
per > turn-over osseo

## 5) Farmaci:

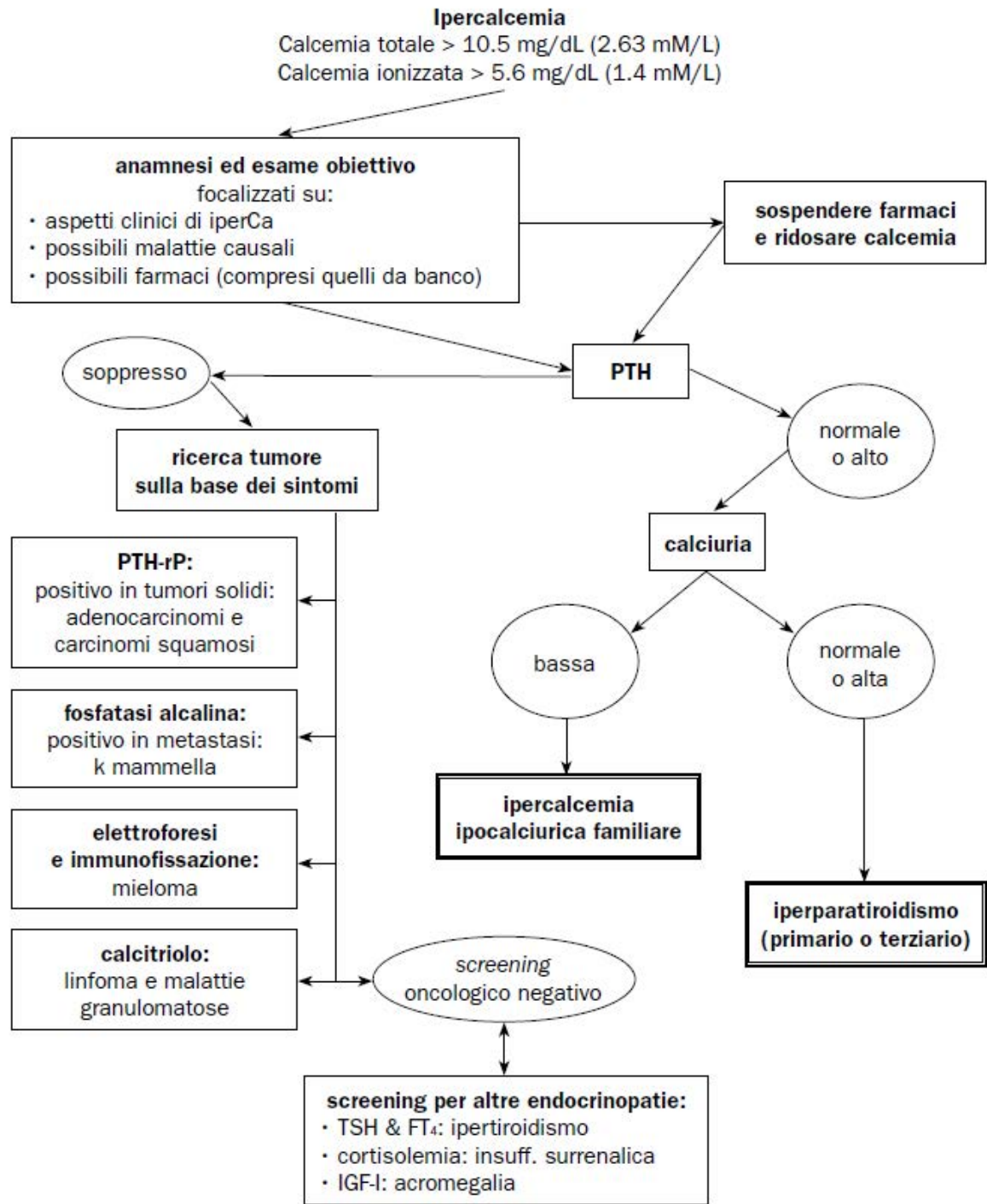
- ✓ Intossicazione da Vitamina D e/o Calcio
- ✓ Vitamina A a dosaggi elevati
- ✓ Tiazidici: > riassorbimento di Calcio con ↓ Calciuria, ↑ Calcio (PTH = o ↓)
- ✓ Carbonato di Calcio (milk-alkali syndrome)



- 10.5 mg/dl < Calcio < 13.0 mg/dl
- Calcio > 13.0 mg/dl

**1a Linea:**  
 Paratormone  
 Fosforo; Calciuria  
 Emocromo + F  
 Creatinina; Fosf Alcalina  
 Elettrof. Proteine Plasmatiche

**2a Linea:**  
 Vitamina D  
 TSH-R; Cortisolo, IGF1







**Grazie per l' attenzione**