

FORME EREDITARIE E GENETICHE DI IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'iperparatiroidismo primario (IPTP) è un disordine endocrino caratterizzato da secrezione eccessiva e autonoma di PTH da parte di una o più paratiroidi.

Ha una prevalenza di 3/1000 nella popolazione generale, con un rapporto F/M di 3:1 ed è la causa più comune di ipercalcemia. L'incidenza annuale aumenta con l'età, è più comune nella VI decade: l'incidenza sopra i 60 anni è 1:1000/anno nei maschi e 2:1000/anno nelle femmine.

L'IPTP è sporadico nel 95% dei casi. **La diagnosi nei bambini e giovani adulti (in cui è raro, circa 5% dei casi) deve suggerire una forma familiare:**

- **sindromica**, quando l'IPTP è associato ad altri tumori, endocrini e non, o a specifici disordini non tumorali: MEN-1, MEN-2A, MEN-4, Iperparatiroidismo Ereditario-Tumori mascellari (HPT-JT);
- **non sindromica**, quando l'IPTP costituisce l'unico disordine proliferativo: Iperparatiroidismo Familiare Isolato (FIHP), Ipercalcemia Ipocalciurica Familiare (FHH1-3), Iperparatiroidismo Neonatale Severo (NSHPT).

Gli studi di genetica molecolare hanno fornito importanti informazioni sulla tumorigenesi paratiroidea e mutazioni geniche specifiche sono state associate con crescita anomala del tessuto paratiroideo. **Sebbene la diagnosi d'IPTP sia sempre clinica, la disponibilità di specifici test del DNA migliora l'accuratezza diagnostica e semplifica il monitoraggio nei casi familiari.**

La **patogenesi** dell'IPTP può essere così schematizzata:

1. alterazioni genetiche, con perdita o guadagno di funzione, portano ad anomalie della proliferazione con aumento della massa delle cellule paratiroidee;
2. mutazioni che interrompono le normali vie di regolazione portano a perdita del normale controllo a *feedback* della calcemia su produzione e secrezione del PTH, con conseguente ipersecrezione insensibile al controllo calcemico.

Le forme familiari di IPTP, sindromiche e non, sono fondamentali per capire i meccanismi molecolari dello sviluppo della controparte sporadica: studi di sequenziamento del DNA in adenomi paratiroidi sporadici hanno rivelato, infatti, mutazioni somatiche del gene *MEN1*, responsabile della più frequente forma di IPTP familiare, con una variabilità del 3-35% e perdita di eterozigotità nella regione cromosomica 11q13, ospitante il gene *MEN1*, nel 26-37%. Oggi sappiamo che anche altri geni associati ad altre forme ereditarie di IPTP sono coinvolti, a vario grado, nella tumorigenesi paratiroidea dei casi sporadici.

DATI ANATOMO-PATOLOGICI

La forma più frequente d'IPTP è causata dall'**adenoma** benigno solitario (80-85%), seguito dall'**iperplasia** di tutte le ghiandole (10-15%) e dal **carcinoma** (< 1-5%). A queste forme si aggiunge l'**adenoma atipico**, così definito per abbondanza di figure mitotiche e/o atipia cellulare, caratteristiche non tipiche dell'adenoma benigno.

La **caratteristica prevalente delle forme familiari è il coinvolgimento multi-ghiandolare** (iperplasia e/o adenomi).

GENETICA E CLINICA

IPTP-MEN-1

L'IPTP è la più comune endocrinopatia associata alla sindrome MEN-1 (2-4% delle forme globali di IPTP). Rappresenta la prima espressione clinica della sindrome in circa il 90% degli individui, senza differenza di sesso, con età d'insorgenza tipicamente tra i 20 e i 25 anni d'età (tre decenni d'anticipo rispetto ai casi sporadici). **Ha una penetranza del 100%, con sviluppo di ipercalcemia in tutti i pazienti entro i 50 anni.**

Generalmente tutto il tessuto paratiroideo è coinvolto, con **crescita asincrona e asimmetrica**; pertanto, quando al momento della chirurgia iniziale si trova una sola ghiandola anormale, questa può essere confusa con un adenoma singolo, sporadico.

Mutazioni germinali inattivanti il gene *MEN1* sono responsabili della suscettibilità a sviluppare la sindrome; le alterazioni somatiche, con perdita totale/parziale della seconda copia genica, sono alla base della tumorigenesi paratiroidea.



Alberto Falchetti (alberto.falchetti@alice.it)

Servizi di Malattie del Metabolismo Osseo e Minerale, EndOsMet, Villa Donatello, Firenze e Centro Hercolani, Bologna

Non esiste correlazione genotipo-fenotipo e spesso l'IPTP è asintomatico, con evidenza biochimica di ipercalcemia identificata nella valutazione degli individui a rischio per la sindrome. Tuttavia, diversi studi indicano una **maggiore aggressività clinica rispetto alla controparte sporadica**, con precoce e maggior tasso di perdita di massa ossea, lombare e femorale. Sono state descritte anche una lesione litica della testa clavicolare in un uomo di 30 anni e l'aumentata frequenza di calcoli renali prima dei 30 anni (65% in una casistica di IPTP-MEN-1, di cui 77% sintomatici).

Il tempo medio per la diagnosi di MEN-1, dall'inizio dei sintomi di urolitiasi, è stato stimato > 15 anni e le complicazioni della calcolosi urinaria sono la prima manifestazione clinica in oltre il 65% e l'unica nel 50% dei casi (necessari, però, ulteriori studi per confermare questo dato).

IPTP-MEN-2A

L'IPTP, generalmente sostenuto da iperplasia e/o adenoma, si verifica nel 20-30% dei casi di MEN-2A. Nel 50% circa dei pazienti che sviluppano tumori paratiroidei non si osserva ipercalcemia.

L'IPTP è moderato, spesso asintomatico, soprattutto in età più giovane, con solo il 15-25% dei pazienti che sviluppa segni clinici di malattia. Nel 20-30% dei casi è associato a mutazione germinale del proto-oncogene *RET*, in particolare al codone 634: la C634R è la più frequente, descritta nell'85% dei casi familiari di MEN-2A, anche se qualunque mutazione *RET634* si associa con più elevata incidenza di IPTP. Adenomi paratiroidei sporadici non hanno mostrato mutazione *RET634*, né germinale né somatica.

IPTP-MEN-4

Mutazioni germinali inattivanti il gene *CDKN1B* (che codifica per p27/kip1, inibitore di una chinasi ciclina-dipendente) sono all'origine della sindrome MEN-4, promuovendo proliferazione paratiroidea disordinata, per attivazione aberrante della via di segnale ciclina-D1.

L'IPTP è presente in oltre l'80% dei soggetti, con età d'insorgenza più tardiva rispetto all'IPTP-MEN-1 (~56 vs 25 anni) ed è più frequente nel sesso femminile. *CDKN1B* è un gene di suscettibilità a bassa penetranza per lo sviluppo di tumori paratiroidei primitivi. Sono stati descritti anche adenomi paratiroidei sporadici, o apparentemente tali, con mutazione somatica e/o "germinale" di *CDKN1B*.

Iperparatiroidismo Ereditario-Tumori mascellari (sindrome HPT-JT)

L'HPT-JT è sostenuto da un carcinoma nel 70-95% dei casi e da singoli adenomi paratiroidei nei restanti. Il **carcinoma paratiroideo** rappresenta lo 0.005% di tutti i cancro umani ed è presente in circa il 15-20% dei pazienti con HPT-JT. Il fatto che i tumori paratiroidei possono essere isolati, talora anche senza tumori mascellari, può generare confusione con altri disordini ipercalcemici ereditari, come MEN-1, FHH e FIHP.

Mutazioni germinali del gene *HRPT2/CDC73*, codificante per parafibromina, sono all'origine della sindrome. Non è presente correlazione genotipo-fenotipo. Mutazioni somatiche di *HRPT2/CDC73*, con inattivazione bi-allelica, sono state trovate nel 15-100% dei carcinomi paratiroidei sporadici. Nel 50% dei carcinomi paratiroidei è descritta una perdita d'espressione tissutale di parafibromina, che quando si associa a mutazioni di *HRPT2/CDC73* predice una sopravvivenza globale < 10 anni.

L'ipercalcemia è comune nel primo decennio e spesso si ha ipercalcemia. La diagnosi differenziale fra HPT-JT e IPTP-MEN-1 è difficile quando è presente la sola ipercalcemia, e può dipendere dai risultati istologici e/o da altre patologie caratteristicamente associate a ciascuna sindrome. La distinzione fra FIHP e HPT-JT, in assenza di tumori della mascella, è altrettanto difficile ma assai importante, perché i pazienti con HPT-JT hanno rischio elevato per carcinoma paratiroideo e l'identificazione di caratteristiche cliniche associate (adenocarcinomi pancreatici, tumori testicolari misti a cellule germinali, adenomi tiroidei a cellule di Hürthle) aiuta nella diagnosi differenziale.

Iperparatiroidismo Familiare Isolato (FIHP)

La sola insorgenza di tumori paratiroidei in questa forma non sindromica è rimarchevole e i meccanismi che determinano l'espressione fenotipica restano da delucidare. L'eziologia genetica di FIHP è, nella maggior parte delle famiglie, ancora sconosciuta.

Ipercalcemia Ipocalciurica Familiare (FHH)

Esistono tre tipi genetici di FHH, tutti da mutazioni inattivanti.

- **FHH-1**, 65% dei casi, si associa a mutazioni in eterozigosi del gene *CaSR* (3q21.1). La perdita d'efficienza della proteina CaSR spiega la ridotta sensibilità delle cellule di paratiroide e rene ai livelli calcemici e, pertanto, l'ipercalcemia viene percepita come "normale", mancando anche la risposta ipocalciurica. È quindi chiaro come l'ipercalcemia possa persistere dopo eventuale chirurgia paratiroidea (indicazione inappropriata).
- **FHH-2**, < 5% dei casi, si associa a mutazioni del gene *GNA11* (19p13.3). Il gene codifica la subunità alfa della proteina G, necessaria per la trasmissione del segnale del recettore CaSR, attivato dal legame con il calcio.
- **FHH-3**, ≥ 5% dei casi, si associa a mutazioni di *AP2S1* (19q13.2-13.3). Le mutazioni riducono sia l'endocitosi del CaSR che la sensibilità al calcio extra-cellulare, con conseguente alterazione del *set-point* calcio-dipendente del PTH. Nell'FHH-3, le concentrazioni di PTH sono più elevate rispetto a FHH-1/2.

Circa il 20% dei pazienti FHH può essere erroneamente etichettato come IPTP sporadico perché ha un PTH lievemente/moderatamente elevato. **Il rapporto clearance calcio/clearance creatinina è < 0.01 in circa l'80% dei pazienti.** Il *cut-off* di 0.01 è sempre utile per la diagnosi, anche se imperfetto, poiché l'80% dei pazienti con IPTP ha valori > 0.01, comunemente > 0.02.

Bisogna sempre identificare le donne gravide con FHH, perché **una marcata ipercalcemia materna inibisce la secrezione fetale di PTH, con alto rischio di sviluppare una grave ipocalcemia** nei primi giorni di vita (questo vale per tutti gli IPTP "sindromici" con precoce età d'insorgenza).

Iperparatiroidismo Neonatale Severo (NSHPT)

È la forma omozigote di FHH-1 (con inattivazione di entrambi gli alleli del gene *CaSR*), anche se sono descritti casi di dominanza negativa, con mutazione di un allele che altera la funzione della proteina codificata dall'allele sano o dei meccanismi molecolari sottesi.

Nel neonato di due genitori FHH-1 è necessario monitorare i livelli di calcemia per i primi giorni di vita, perché può svilupparsi NSHPT. L'ipercalcemia è sintomatica, con gravi manifestazioni scheletriche di IPTP nei primi 6 mesi di vita: demineralizzazione ossea, deformità della gabbia toracica e fratture multiple, oltre a mancata crescita, disidratazione, ipotonia e stipsi.

INDICAZIONI PER L'ANALISI GENETICA NELLA PRATICA CLINICA NEI CASI DI IPTP

I test genetici sono raccomandati in caso di IPTP in presenza di:

- soggetti giovani (età < 30 anni);
- evidenze sindromiche e/o storia familiare positiva per IPTP sindromico;
- malattia paratiroidea multi-ghiandolare, carcinoma paratiroideo o adenoma atipico;
- parenti di I grado di un portatore di mutazione;
- pazienti (caso indice) con 2 o più tumori endocrini associati a MEN.

In circa il 10% di tutti i pazienti con IPTP vengono trovate mutazioni germinali. Forme di IPTP sporadico si possono associare con mutazioni germinali di *MEN1*, *HRPT2/CDC73*, *CaSR*, *PTH*, *CDK1s* (famiglia dei geni delle proteine inibitrici di chinasi ciclina-dipendenti, che comprende anche *CDKN1B*). Circa il 10% dei pazienti con IPTP non familiare < 45 anni può avere una mutazione germinale *de novo* di *MEN1*, *HRPT2/CDC73* o *CaSR*. Infine, oltre il 5% dei pazienti con IPTP sporadico e con singolo adenoma paratiroideo, alla VI-IX decade di vita, può avere una mutazione germinale di *CDKN1A*, *CDKN2B* o *CDKN2C*, con rischio aumentato per IPTP nei parenti di I grado.

CONCLUSIONI

L'identificazione di una mutazione germinale prevede un accurato programma clinico, con screening biochimico e radiologico periodico, appropriato per ciascuna forma di IPTP, e maggiore vigilanza nell'IPTP ereditario per il rischio elevato di malattia recidivante/persistente, dato il frequente coinvolgimento multi-ghiandolare.

Se la madre è affetta da una forma ereditaria di IPTP, con precoce età d'insorgenza, è necessario porre sempre attenzione al rischio di ipocalcemia neonatale.

La tabella riassume i concetti salienti inerenti le forme familiari di IPTP.

DIAGNOSI	MALATTIA MULTI-GHIANDOLARE
Frequenza	10-15% dei casi di IPTP
Insorgenza	Precoce
Caratteristiche cliniche	Sintomi variabili, dipendono dal contesto della sindrome. È importante la storia familiare
Caratteristiche biochimiche	Variabili (ipercalcemia da moderata a grave). Se presente ipocalciuria, considerare ipotesi FHH
Caratteristiche radiologiche	Studi di localizzazione molto utili nella malattia recidivante, dopo rimozione della maggior parte del tessuto patologico
Trattamento	Esplorazione di tutte le ghiandole + paratiroidectomia totale o subtotale
Consulenza e test genetico* (sospetta eziologia genetica)	Considerare analisi mutazionale dei seguenti geni: <i>MEN1, CaSR, AP2S1, GNA11, HRPT2/CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, RET, PTH</i>
PROGNOSI	Rischio recidiva e/o persistenza dopo chirurgia (elevato in FHH)

*mutazioni *de novo* in circa il 10% dei pazienti IPTP o con storia familiare non nota/accertata.

BIBLIOGRAFIA

- Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone* [2015, 73: 1-7](#).
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* [2016, 2: 16033](#).
- Falchetti A, Marini F, Giusti F, et al. DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes. *J Intern Med* [2009, 266: 69-83](#).
- Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol* [2015, 68: 771-87](#).
- Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: Parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol* [2014, 386: 46-54](#).
- Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med* [2016, 280: 574-83](#).
- Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, et al. Allelic imbalance in sporadic parathyroid carcinoma and evidence for its de novo origins. *Endocrine* [2013, 44: 489-95](#).
- Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3570-9](#).