

Approccio diagnostico al neonato e al bambino con ipo o iperparatiroidismo

Paolo Ghirri, Massimiliano Ciantelli

U.O. Neonatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

Autore corrispondente: m.ciantelli@libero.it

Introduzione

Il paratormone (PTH), ormone prodotto dalle ghiandole paratiroidi, è uno dei principali regolatori del metabolismo calcico.

Bassi livelli sierici di calcio ionizzato stimolano la produzione di PTH il quale a sua volta agisce a livello renale, osseo ed intestinale aumentando i livelli di calcio nel sangue. Di contro, alti livelli di calcemia inibiscono il rilascio di PTH.

Un'alterazione del funzionamento delle paratiroidi andrà pertanto sospettata ogniqualvolta si riscontri una calcemia alterata.

In caso di **ipocalcemia** occorrerà quindi escludere la presenza di ipoparatiroidismo. Le principali forme di ipoparatiroidismo ad esordio in età pediatrica sono le:

- **Forme congenite:** aplasia o ipoplasia delle paratiroidi (sindrome di Di George, sindrome velocardiofaciale...), anomalie della secrezione del PTH (mutazione del gene del PTH, mutazioni del recettore sensibile al calcio), resistenza periferica al PTH (pseudoipoparatiroidismo tipo IA, IB, IC e tipo II; pseudo-pseudoipoparatiroidismo)
- **Forme acquisite:** ipomagnesemia, forme autoimmuni (isolato o sindrome polighiandolare), infiltrazione delle paratiroidi (morbo di Wilson, emocromatosi), alcalosi respiratoria.

In caso di **ipercalcemia** si indagheranno invece le cause di iperparatiroidismo:

- **Forme congenite:** ipercalcemia ipocalciurica familiare, iperparatiroidismo neonatale severo
- **Forme acquisite:** adenoma o iperplasia ghiandolare, deficit vitamina D, farmaci (fosfati, anticonvulsivanti), insufficienza renale cronica, malassorbimento, malnutrizione

Inquadramento diagnostico

Nel sospetto di anomalie a carico delle paratiroidi si effettuano:

Indagini di primo livello:

- Misura dei livelli circolanti di Calcio totale e ionizzato, fosforo, magnesio e fosfatasi alcalina
- Determinazione del pH plasmatico, delle proteine plasmatiche totali, creatinina ed elettroliti
- Dosaggio PTH, 25-OH vitamina D, 1,25-OH vitamina D
- Livelli urinari di: calcio, fosforo, cAMP

Indagini di secondo livello:

- Indagini genetiche

Nelle forme ad esordio neonatale è utile indagare i livelli circolanti di calcio e fosforo, ed eventualmente di PTH e vitamina D, anche nella madre.

Indagini biochimico-funzionali e test provocativi

Il segno tipico del bambino con ipoparatiroidismo è l'ipocalcemia (calcio totale <8,5 mg/dl; calcio ionizzato <1,1 mmol/l) associato ad iperfosfatemia (>5-6 mg/dl). I valori di 1-25 diidrossicolecalciferolo sono generalmente bassi, mentre quelli della fosfatasi alcalina possono essere normali o bassi. Nell'ipoparatiroidismo i livelli di PTH circolanti sono bassi o inappropriatamente normali per i valori di calcemia riscontrati. Nei quadri di pseudoipoparatiroidismo i valori di PTH circolante risultano invece elevati.

Utile anche il test di stimolo con il PTH: in soggetti sani questo determina incremento dei livelli di cAMP e di fosfati urinari. Nelle forme di pseudoipoparatiroidismo tipo IA, IB e IC c'è scarsa risposta all'infusione di PTH, sia nei livelli urinari di cAMP che in quelli di fosfato urinario. Nelle forme tipo II, dopo infusione di PTH, si assiste a una risposta normale nei livelli di cAMP urinario, ma a una scarsa risposta per quelli di fosfato.

Nello pseudo-pseudoipoparatiroidismo entrambe le risposte all'infusione di PTH sono normali. (Tabella 1)

Per quanto riguarda l'iperparatiroidismo, questo può essere primario o secondario. Nelle forme primarie, rare in età pediatrica, il segno tipico è l'ipercalcemia associato ad alti livelli circolanti di PTH. Un discorso a sé merita il periodo neonatale in cui sono relativamente frequenti le forme secondarie all'ipocalcemia materna e le forme di iperparatiroidismo del neonato pretermine.

Le forme secondarie sono invece caratterizzate da elevati livelli di paratormone in presenza di valori di calcemia nella norma. In questo caso infatti l'incremento di PTH è la fisiologica risposta delle paratiroidi ad un abbassamento dei valori di calcio circolanti. (tabella 2). In questo caso occorrerà quindi indagare la causa alla base dell'ipocalcemia.

Tra le indagini di secondo livello, possono fornire utili indicazioni diagnostiche:

- Indagini sul recettore sensibile al calcio (CaSR) a carico del quale si possono trovare mutazioni attivanti (ipoparatiroidismo) o inattivanti (iperparatiroidismo)
- Indagini genetiche mirate: indirizzate dal quadro clinico associato. Sono state descritte forme di malfunzionamento paratiroideo associate a mutazione degli autosomi, dei cromosomi sessuali o del DNA mitocondriale.

Indagini strumentali, quali radiografia convenzionale per la valutazione ossea o la densitometria ossea possono essere di ausilio diagnostico per l'inquadramento clinico e prognostico.

Tabella 1: Risposta all'infusione di PTH nelle varianti dello pseudoipoparatiroidismo (PHP) e nello pseudo-pseudoipoparatiroidismo (PPHP)

Tipologia nosografica	cAMP urinario (risposta al PTH)	Fosfato urinario (risposta al PTH)
PHP tipo IA	Basso	Basso
PHP tipo IB	Basso	Basso
PHP tipo IC	Basso	Basso
PHP tipo II	Normale	Basso
PPHP	Normale	Normale

Tabella 2 : Profilo biochimico nell'iperparatiroidismo primario e secondario

Tipo di iperparatiroidismo	Calcio	Fosforo	Fosfatasi alcalina	Calcitriolo	Rapporto urinario calcio/creatinina
Primario	Alto	Basso	Alto	Normale/alto	Alto
Secondario	Normale/basso	Basso	Alto	Normale/alto	Basso

Conflitti di interesse L'autore dichiara di non avere conflitti di interesse

Consenso informato. Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali. L'Autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Lettere consigliate

1. Abate EG, Clarke BL 2017 Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 16;7:172. doi: 10.3389/fendo.2016.00172
2. Ghirri P, Ciantelli M 2010 Approccio diagnostico e terapeutico al bambino con ipoparatiroidismo. *L'Endocrinologo*,; 11(3) 114-120
3. Kollars J, Zarroug AE. 2005 Primary hyperparathyroidism in Pediatric Patients; *Pediatrics* 2005, ,115(4):974-80.
4. Markowitz ME, Underland L, Gensure R. 2016 Parathyroid Disorders. *Pediatrics in Review*; 37(12):524-535.