

ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ- ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΘΕΙΔΙΣΜΟΣ

Συμεών Τουρνής
Ενδοκρινολόγος
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος
Νοσοκομείο ΚΑΤ

Στοιχεία Φυσιολογίας

■ Κατανομή Ca (1000-1300 gr)

- Οστά-Δόντια (99%)
- Ενδοκυττάρια (1%)
- Εξωκυττάριο (0,1%)
 - Ιονισμένο 50%
 - Συνδεδεμένο με λευκώματα:40%
 - Σύμπλοκο (κιτρικά, φωσφορικά, διταν.): 10%

– Μετατροπές:

- $\text{mmol/L} * 4 = \text{mg/dl}$
- $\text{mEq/L} * 2 = \text{mg/dl}$

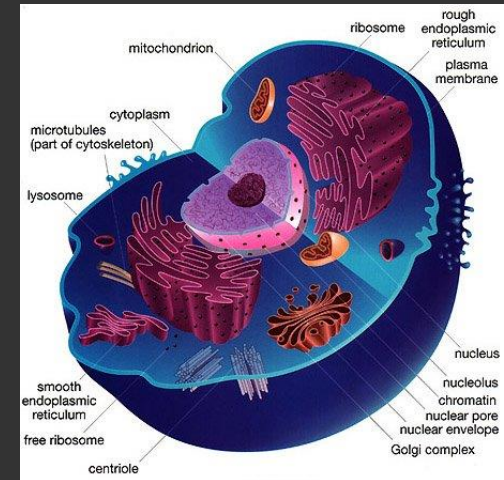
■ Λειτουργίες

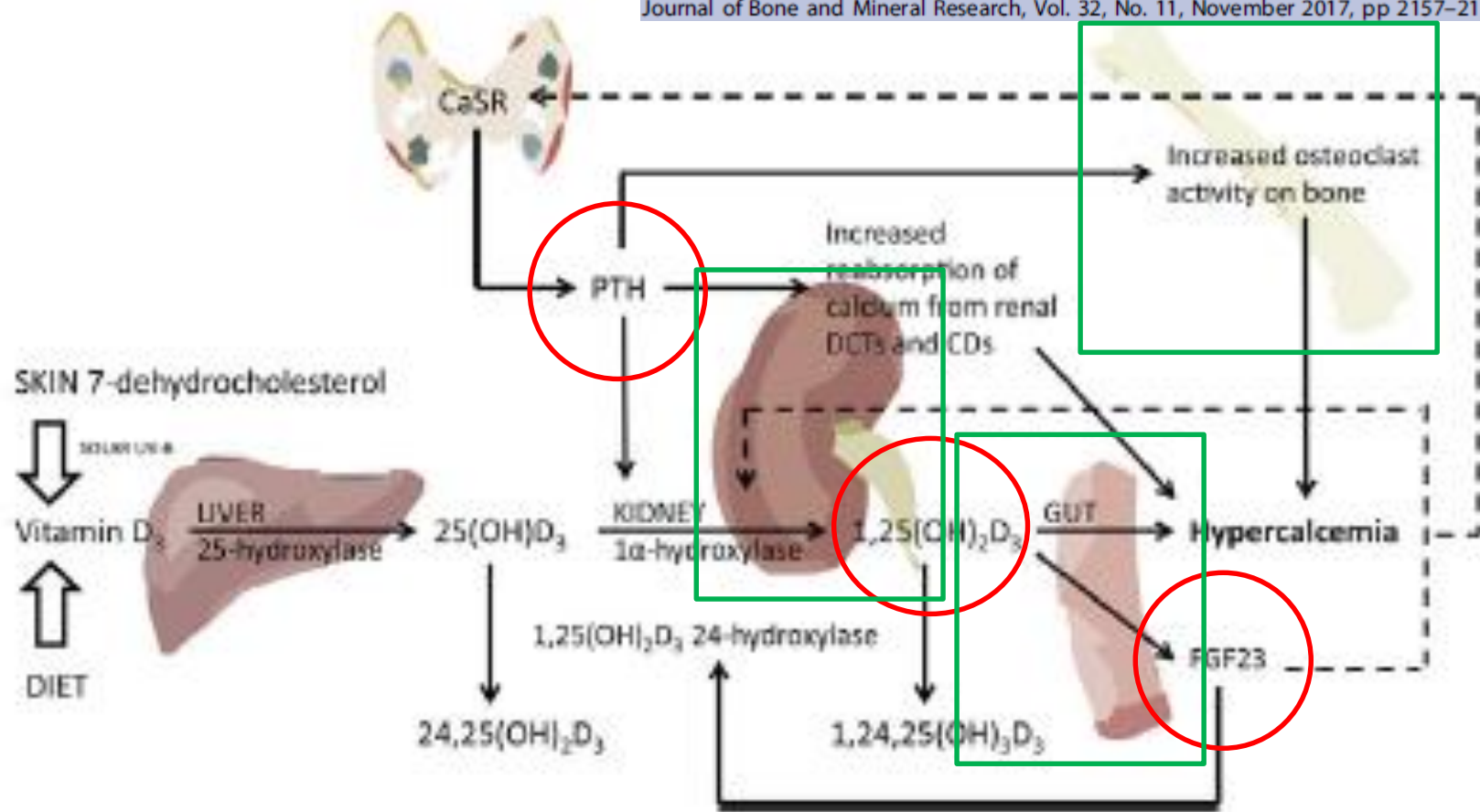
– Ενδοκυττάριο

- Βρίσκεται κυρίως μέσα στο μιτοχόνδρια και τα μικροσωμάτια και είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες (90+ %). Η συγκέντρωση του ελεύθερου ιονισμένου Ca στο κυτταρόπλασμα είναι 1000 φορές μικρότερη από αυτήν του εξωκυττάριου υγρού.
- Μετάδοση ορμονικών και νευρικών ερεθισμάτων
- Σύσπαση των μυϊκών ινών
- Επίδραση στους μηχανισμούς εξωκύττωσης

– Εξωκυττάριο

- Συμμετοχή στο μηχανισμό της πήξης
- Διατήρηση του Ca X P που είναι απαραίτητο για την επιμετάλλωση των οστών
- Επίδραση στο δυναμικό ενεργείας των μεμβρανών





- Κύτταρα, ιστούς, όργανα
 - Νεφρός, Έντερο, Οστά (πλακούντας/μαστός)
- Ορμόνες
 - PTH, Calcitriol, FGF23, PTHrP
- Αισθητήρες
 - CaSR
 - Phosphate sensor

Υπερασβεστιαμία

- **Ορισμός:** Ασβέστιο ορού μεγαλύτερο από 2 SD από τη φυσιολογική μέση τιμή
- **Ενήλικες:**
 - Ολικό Ca > 2.60 mmol/L (normal range, 2.20 to 2.60 mmol/L, **8.5 to 10.5 mg/dL**)
 - Ιονισμένο Ca > 1.32 mmol/L (normal range, 1.16 to 1.32 mmol/L)
- **Παθοφυσιολογία**
 - Αυξημένη είσοδος ασβεστίου στην κυκλοφορία (οστά-έντερο)
 - Μειωμένη απομάκρυνση ασβεστίου
 - Συνδυασμός αυτών
- **Βαρύτητα**
 - Ήπιας: <12 mg/dl, Μέτριας: 12-14 mg/dl, Σοβαρή: > 14 mg/dl
- **Κατάταξη**
 - PTH-εξαρτώμενη
 - PTH-ανεξάρτητη

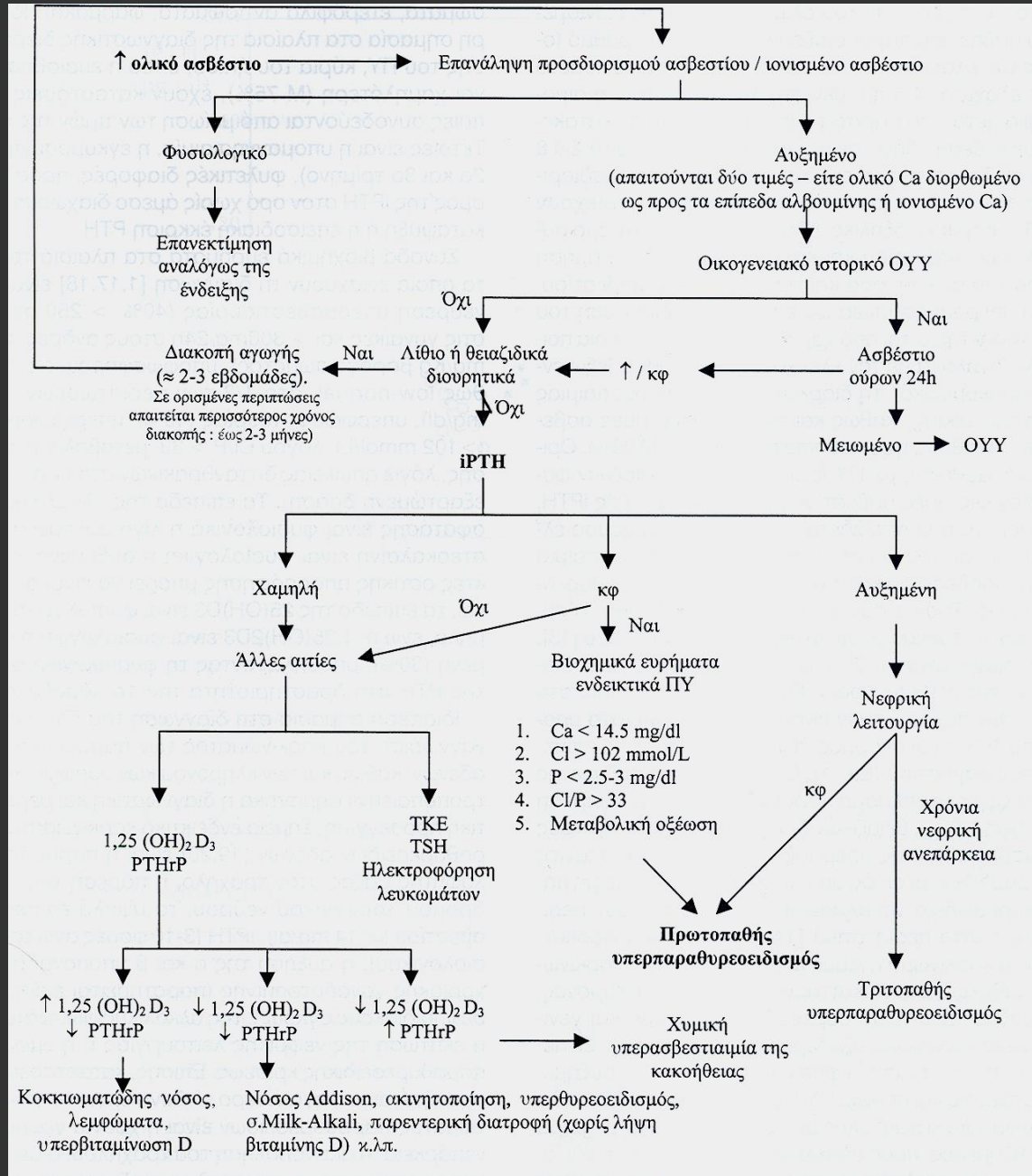
Table 2. Age-Specific Reference Intervals for Serum Total and Ionized Calcium Concentrations

Reference	Total calcium ^a		Ionized calcium ^b	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Cord blood	8.2–11.2	2.05–2.80	5.20–6.40 ^b	1.30–1.60 ^b
Neonate (24 hours)	NR	NR	4.40–5.44 ^b	1.10–1.36 ^b
Neonate (5 days)	NR	NR	4.88–5.92 ^b	1.22–1.38 ^b
Birth to 90days	8.0–11.3 ^a	2.00–2.80 ^a	NR	NR
91–180 days	8.9–11.2 ^a	2.20–2.80 ^a	NR	NR
181–364 days	9.0–11.3 ^a	2.30–2.80 ^a	NR	NR
1–3 years	8.9–11.1 ^a	2.20–2.80 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
4–11 years	8.7–10.7 ^a	2.20–2.70 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
12–18 years	8.5–10.7 ^a	2.10–2.70 ^a	4.80–5.52 ^b	1.20–1.38 ^b
>19 years	8.5–10.5 ^a	2.20–2.60 ^a	4.64–5.28 ^b	1.16–1.32 ^b

Διαγνωστική προσέγγιση υπερCa

- Ιστορικό
- Κλινική εικόνα
- Βαρύτητα υπερασβεστιαμίας
- iPTH
- Συνοδά παρακλινικά ευρήματα
 - Φώσφορος
 - Ca U 24h
 - 25 (OH) D
 - 1,25 (OH)₂ D

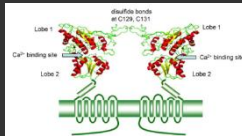
Διαγνωστική προσέγγιση υπερασβεστιαμίας



PTH- ανεξάρτητη υπερασβεστιαμία

- Υπερασβεστιαμία κακοήθειας
 - Τοπική οστεολυτική
 - Χυμική υπερασβεστιαμία
 - Υπερέκκριση καλσιτριόλης
- Calcium-Alkali syndrome
- Υπερβιταμίνωση D
- Κοκκιωματώδη νοσήματα
- Φάρμακα (θειαζίδες, λίθιο)
- Νόσος Addison, N Paget, Υπερβιταμίνωση A, ακινητοποίηση
- Σπάνια Νοσήματα (HPP, ΙΙΗ, Williams syndrome, etc)

Ομοίωση ασβεστίου



PHPT	HYPOP	PHP
↑ Ca	↓ Ca	↓ Ca
↓ P	↑ P	↑ P
↑ PTH	↓ PTH	↑ PTH
↑ Uca	~ Uca	↓ Uca
~ 25D	~ 25D	~ 25D
↑ 1.25(OH) ₂ D	↓ 1.25(OH) ₂ D	↓ 1.25(OH) ₂ D

↑ PTH

CKD	VITD DEF
↑ PTH	↑ PTH
↓ ~ Ca	↓ ~ Ca
↑ P	↓ P
↓ Uca	↓ Uca

↓ Ca

- Ιστορικό -Κλινική εικόνα
- Βαρύτητα
- Ταχύτητα εγκατάστασης
- Ιεραρχία οργάνων-συστημάτων

↑ Ca
↑ P
↓ PTH
↑ Uca
↑ 25D
↑ 1.25(OH)₂D

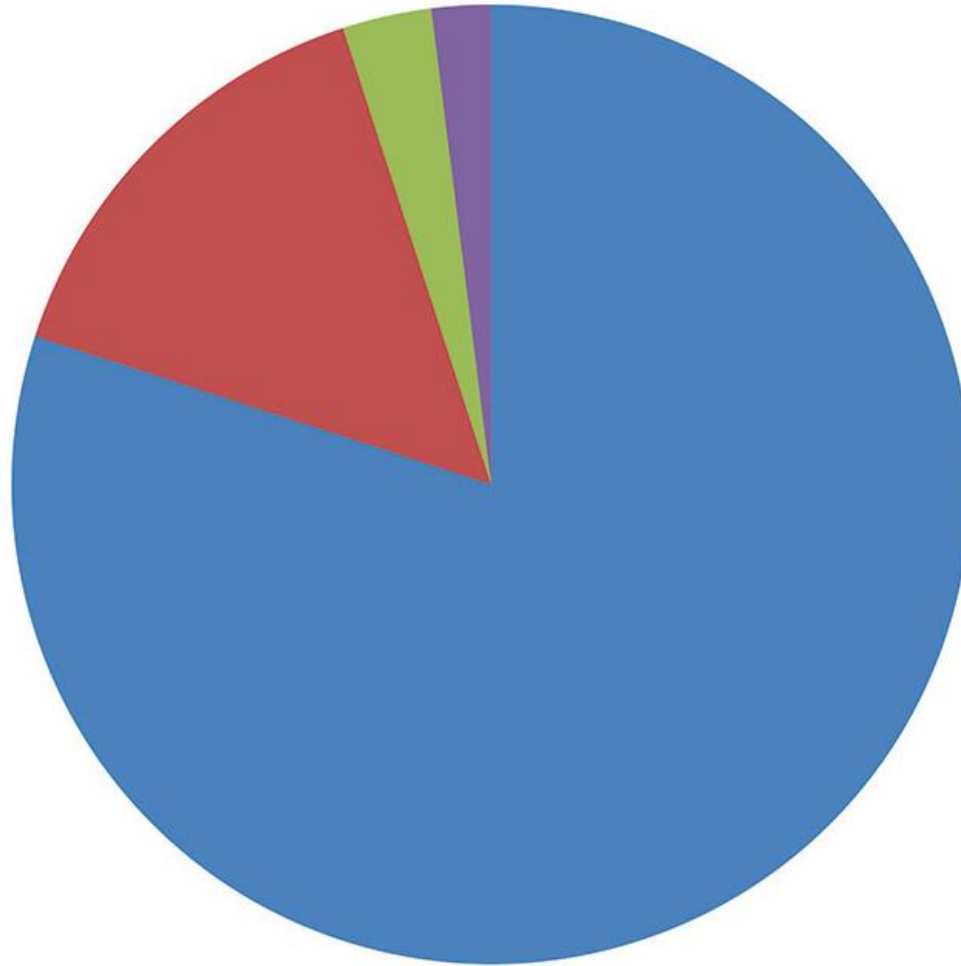
↓ Ca
↓ P
↑ PTH
↓ Uca
↑ 25D
↓ 1.25(OH)₂D

~ ↑ P
↓ PTH
↑ ↑ Uca
↑ ~ 25D
↑ 1.25(OH)₂D
25(OH)/24,25(OH) > 80

PTH-independent hypercalcemia

IIH; Williams syndrome; Down syndrome; hypophosphatasia; Jansen's disease; *inborn errors of metabolism (eg, CLD, Bartter syndrome, blue diaper syndrome, sucrose-isomaltase deficiency, primary oxalosis, IMAGE syndrome)*

Hypervitaminosis D and A; malignancies causing osteolysis (eg, ALL, AML), or secreting PTHrP (eg, lymphoma, medulloblastoma, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma, or hepatocellular carcinoma), or secreting $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (eg, lymphoma or ovarian dysgerminoma); drugs (eg, thiazides), chemotherapy including 13-cis-retinoic acid; milk-alkali syndrome; granulomatous disease (eg, *subcutaneous fat necrosis of the newborn*, tuberculosis, sarcoidosis, HIV immune reconstitution syndrome, cat scratch fever, histoplasmosis, coccidiomycosis, leprosy); endocrinopathies (eg, thyrotoxicosis, *congenital hypothyroidism*, Addison's disease, pheochromocytoma); distal renal tubular acidosis. Multicystic dysplastic kidney disease and renal dysplasia; chronic inflammatory disorders (eg, Crohn's disease); infection (eg, *disseminated CMV*); immobilization; *nutritional and phosphate depletion in preterm neonates*



- PTHrP mediated hypercalcemia
- Osteolytic metastases mediated hypercalcemia
- Hypercalcemia secondary to overproduction of 1,25 vitamin D
- PTH mediated hypercalcemia (parathyroid carcinoma and ectopic production)

Calcitriol Elevation is Associated with a Higher Risk of Refractory Hypercalcemia of Malignancy in Solid Tumors

Tariq Chukir^{1,2}, Yi Liu³, Katherine Hoffman⁴, John P. Bilezikian⁵, Azeez Farooki¹

Table 3. Patient Responses to Antiresorptive Therapy for the Non-Elevated (N=55) and Elevated Calcitriol (N=46) Groups

Characteristic	No. of patients without elevated calcitriol (%) [*]	No. of patients with elevated calcitriol (%) [*]	P-value
Response to treatment:	n=50	n=45	<0.001
Complete response	39 (78%)	9 (20%)	
Incomplete response	11 (22%)	36 (80%)	
Refractory	1 (2%)	10 (22%)	
Relapsed	10 (20%)	26 (58%)	
Antiresorptive treatment type:	N=55	N=46	0.002
Zoledronic acid	43 (77%)	27 (61%)	
Pamidronate	10 (18%)	4 (9%)	
BP + denosumab	3 (5%)	14 (31%)	
No. of BP administered within 1 month of HCM dx	1.18 (0.43)	1.71 (0.82)	<0.001
No. of BP administered within 3 months of HCM dx	1.41 (0.76)	2.33 (1.51)	0.001
Response post-denosumab:	n=3	n=13	0.200
Complete	3 (100%)	5 (39%)	
Incomplete	0 (0%)	8 (62%)	

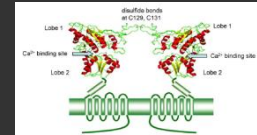
^{*}Percentages are based on the total number of patients evaluated in each characteristic in that specific column.

Abbreviations: No., number; BP, bisphosphonate; HCM dx, hypercalcemia of malignancy diagnosis.

Table 2: Summary of pharmacologic therapeutic options for the management of hypercalcemia

Agent	Typical dose	Mechanism of action	Modification based on underlying renal and liver disease	Onset of action	Common side effects
Normal saline	200-300 milliliters/hour, lower rate in patients with underlying cardiac and kidney disease	Volume repletion, increased renal calcium clearance	Consider lower rate in patients with underlying renal disease	Within hours of administration	Volume overload, non-anion gap metabolic acidosis
Calcitonin	4-8 international units/kg subcutaneously or intramuscularly	Inhibition of osteoclast activity and increase in renal calcium clearance	No dosage adjustment is needed	Within 4 h of administration. Tachyphylaxis develops after 48 h	Nausea, rhinitis, hypersensitivity reactions
Bisphosphonates	Zoledronic acid 4 mg administered IV over 15 min; pamidronate 60-90 mg administered IV over 2-24 h; ibandronate 2-6 mg administered IV over 1-2 h	Inhibition of osteoclast activity, osteoclast apoptosis and improved osteoblast survival	Zoledronic acid: Do not use in patients with creatinine >4.5 mg/dl (consider increasing the infusion duration in patients with kidney disease); no need for hepatic adjustment Pamidronate and ibandronate: Do not use if glomerular filtration rate is <30; no need for hepatic adjustment	Within 2-4 days after administration. Do not repeat administration earlier than 1 week after the previous IV infusion	Flu-like symptoms, bone aches, nephrotic syndrome, acute kidney injury, osteonecrosis of the jaw
Denosumab	120 mg subcutaneously	Impairs osteoclast activity	No need for renal and hepatic adjustment. Consider half dose for patients with renal disease to decrease the risk of hypocalcemia	Within 2-4 days after administration. Do not repeat administration earlier than 1 week after the previous dosing	Bone pain, nausea, diarrhea, shortness of breath, osteonecrosis of the jaw and possibly increase in the risk of infections after long-term use

Ομοιόσταση ασβεστίου



↑ PTH

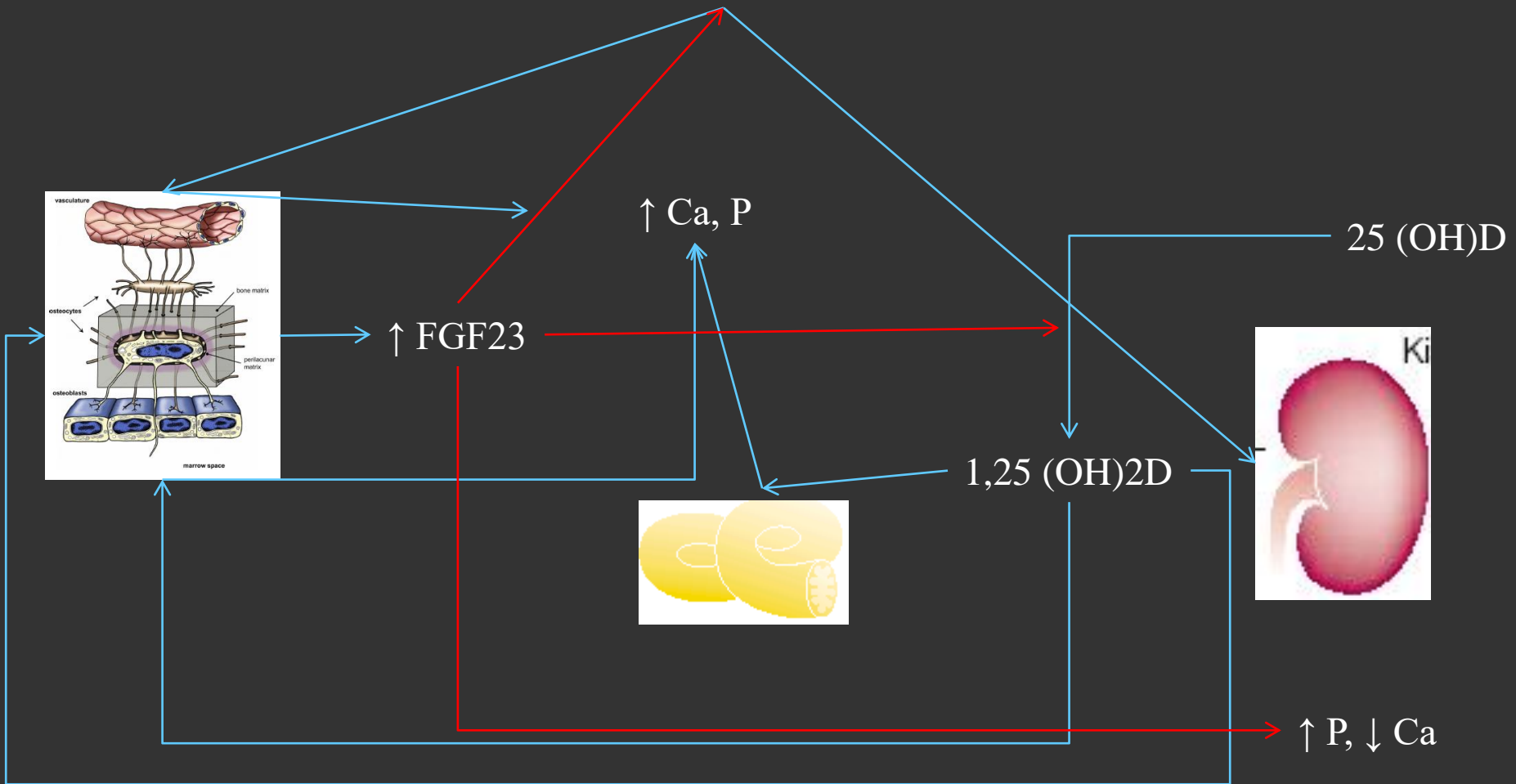
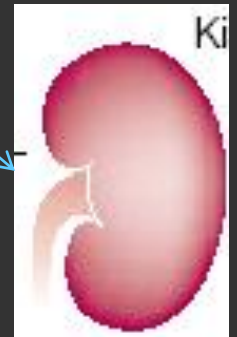
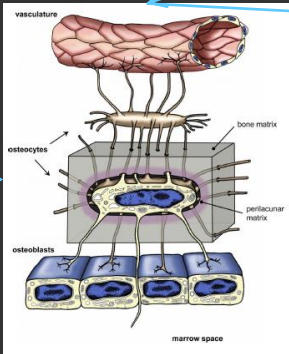
↑ Ca, P

↑ FGF23

1,25 (OH)2D

25 (OH)D

↑ P, ↓ Ca

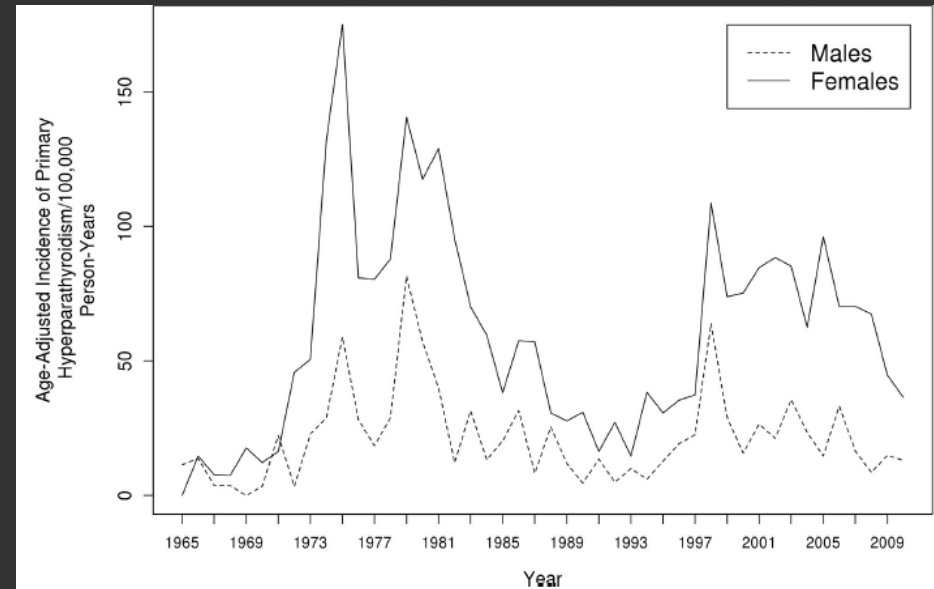


Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT)

- Ονομάζεται η απρόσφορη έκκριση PTH σε απουσία εξωγενούς ερεθίσματος
- Μορφές PHPT: Παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων που παραδοσιακά σχετίζονται με την αύξηση της PTH ή την υπερασβεστιαμία
 - Συμπτωματικό PHPT
 - Ασυμπτωματικό PHPT

Επιδημιολογία σποραδικού ΠΥ

- Επιπολασμός: 0,86% (ΗΠΑ)
Γυναίκες 55-75 ετών εως 2.6 %.-
- Peak: 6^η -7^η δεκαετία
- 23/10000 F - 8,5/10000 M
- Φύλο: 3-4:1
- Risk factors
 - Ακτινοβολία
 - Λίθιο
 - Παχυσαρκία
 - Μειωμένη φυσική δραστηριότητα
 - Υποβιταμίνωση D?
 - Ασβεστιουρία?
 - Κληρονομικές μορφές: 5-10%



Bone 2015;73:1-7

Αιτιολογία ΡΗΡΤ

- Μονήρες αδένωμα παραθυροειδών (80%)
- Πολλαπλά αδενώματα παραθυροειδών (2-4%)
- Υπερπλασία παραθυροειδών αδένων (15%)
- Καρκίνος παραθυροειδών αδένων (<1%)
- Έκτοπη παραγωγή ΡΤΗ (single case reports ≈ 20)

Διάγνωση ΡΗΡΤ

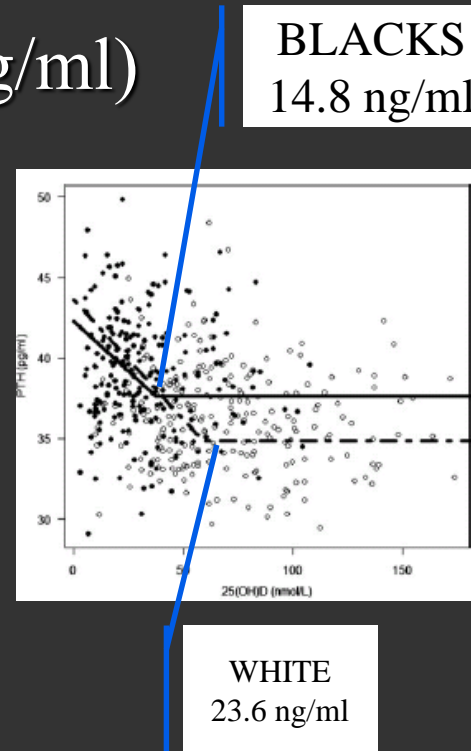
- PTH assay: Second vs. Third Generation
 - 2ης: PTH (1-84), PTH (7-84)
 - 3ης: PTH (1-84), N-PTH (μετα-μεταφραστικά τροποποιημένο μόριο στη θέση 15-20 λόγω φωσφορυλίωσης σερίνης (10% σε φυσιολογικά άτομα, 15% σε ΧΝΝ 5, Ca Παραθυρεοειδών και σε σοβαρό ΡΗΡΤ)
 - Παρόμοια διαγνωστική ευαισθησία

«Φυσιολογικά» επίπεδα PTH

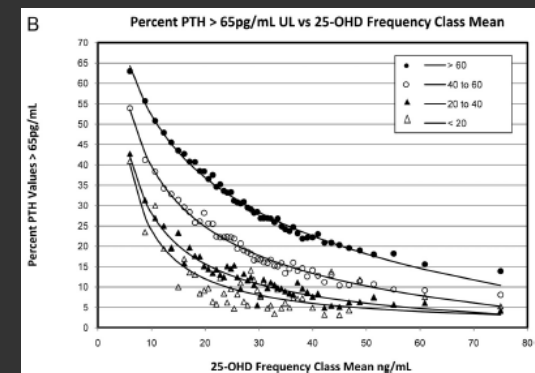
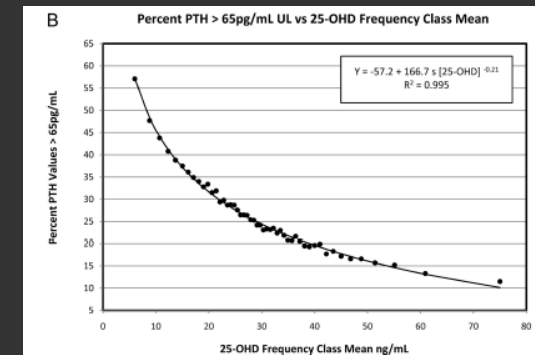
- Optimal vitamin D
(> 20 ng/ml, $? \geq 30$ ng/ml)
- Calcium intake
- Race
- Renal function
- Age

Νορμοπαραθυροειδική Υπερασβεστιαμία

- 8%-48% ?
- Κατά κανόνα στο άνω ήμισυ του φυσιολογικού εύρους
- PTH < 40 pg/ml: $< 1\%$



JCEM 2010; 95: 5069–5073.



JCEM 2012, 97:3989–3995

Determinants of PTH concentrations

Table 3 Summary of the various determinants of PTH concentration that should be considered when establishing PTH reference values, and how they could influence the reference range

Pre-analytical and post-analytical determinants

Nature of the blood sample (Serum or EDTA plasma)	Some assays give higher values in EDTA plasma, while other assays give higher results in serum. PTH more stable in EDTA plasma, but serum allows measuring calcium (not possible in EDTA plasma). For this reason, serum is preferred
Time of sampling and fasting status	Due to circadian variations in calcium, phosphate, and PTH concentration, and to the decrease in PTH secretion after the consumption of calcium containing foods, it is recommended to use samples obtained in the morning in a fasting state
Mode of calculation of the reference range	The distribution of PTH concentration is usually not Gaussian, and several outliers are usually present when testing an apparently healthy population. It is recommended to use a statistical method that renders the distribution Gaussian and eliminate the outliers (i.e. the Horn method—see text)

Metabolic and endogenous determinants

Vitamin D status (25OHD concentration)	PTH is usually increased in vitamin D-insufficient subjects. ULN is lower when vitamin D-insufficient subjects are excluded from the reference population
Renal function (eGFR)	PTH may be increased when GFR is $<60 \text{ mL/mn}/1.73 \text{ m}^2$. ULN is lower when subjects with impaired renal function are excluded from the reference population
Calcium intake (alimentary and/or supplemental)	PTH increased in case of chronic low calcium intake
Race	PTH higher in Blacks compared to white subjects. Independent determinant or due to the fact that Blacks have lower vitamin D status than whites? (more studies needed)
Weight status	PTH higher in overweight/obese compared to lean subjects. Independent determinant or due to the fact that obese have lower vitamin D status than lean subjects? (more studies needed)
Age	PTH higher in older (>60 years) compared to young subjects. Independent determinant or due to the fact that old subjects have lower vitamin D status and lower eGFR than young subjects? (more studies needed)
Pregnancy	Unclear: some studies report much lower PTH values in pregnant women compared to non-pregnant, while other studies report similar levels (more studies needed)
Paediatrics	There are no firm data supporting that children have different PTH concentrations than young adults

Interpretation of Plasma PTH Concentrations According to 25OHD Status, Gender, Age, Weight Status, and Calcium Intake: Importance of the Reference Values

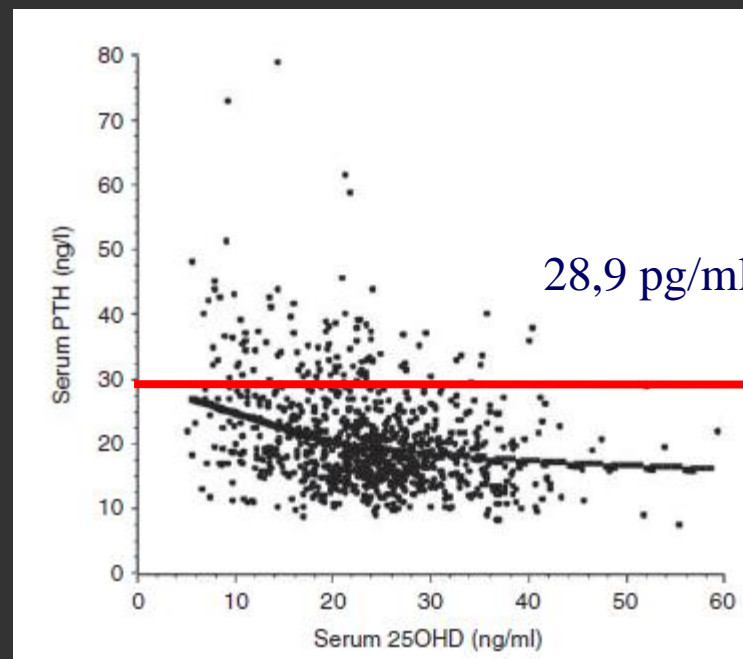
J Clin Endocrinol Metab 99: 1196–1203, 2014

Table 3. Extreme Percentiles of Plasma PTH Concentrations According to 25OHD Status, Gender, Age, Weight Status, and Calcium Intake

	All					Plasma 25OHD ≥ 20 ng/mL					Plasma 25OHD ≥ 30 ng/mL				
	n	Mean of Plasma PTH	SD	Percentiles of Plasma PTH		n	Mean of Plasma PTH	SD	Percentiles of Plasma PTH		n	Mean of Plasma PTH	SD	Percentiles of Plasma PTH	
				2.5	97.5				2.5	97.5				2.5	97.5
All	1824	26.2	9.3	14.3	50.8	771	24.7	7.9	13.5	45.5	293	23.7	7.4	13.3	45.3
Subgroups															
Men	833	27.1	9.6	14.6	53.0	412	25.3	8.0	13.5	49.1	167	24.3	7.3	13.3	45.3
Women	991	25.5	9.0	14.1	48.5	359	23.9	7.9	12.6	44.3	126	22.8	7.5	11.7	46.7
Age 35–45 y	287	25.0	8.9	14.3	50.1	111	23.9	8.6	13.1	50.1	43	24.4	8.3	14.7	49.1
Age 45–49 y	481	26.0	9.9	13.7	50.6	190	24.9	8.3	11.6	45.3	63	24.5	8.2	9.4	45.4
Age 50–54 y	463	26.2	9.0	14.4	49.1	193	23.7	6.8	13.1	44.3	66	21.9	5.7	9.7	38.1
Age 55–65 y	593	27.1	9.2	14.6	53.9	277	25.5	8.1	14.0	50.8	121	24.3	7.4	13.8	45.5
Non-overweight ^a	1137	25.6	9.1	13.9	48.5	510	23.8	7.2	13.3	43.5	199	23.3	7.1	13.3	43.5
Overweight ^a	687	27.9	9.6	15.2	53.9	261	26.4	9.0	13.5	51.9	94	24.5	8.1	11.3	50.8
Calcium intake < 1.2g/d ^b	1467	26.4	9.4	14.5	51.0	619	25.0	8.1	14.4	49.1	235	23.8	7.6	13.5	45.5
Calcium intake ≥ 1.2 g/d ^b	353	25.5	8.7	11.5	48.7	152	23.3	7.1	9.7	39.6	58	23.1	6.6	9.7	49.1

Serum PTH reference values established by an automated third-generation assay in vitamin D-replete subjects with normal renal function: consequences of diagnosing primary hyperparathyroidism and the classification of dialysis patients

Jean-Claude Souberbielle, Catherine Massart¹, Sylvie Brailly-Tabard^{2,3,4}, Catherine Cormier⁵, Etienne Cavalier⁶, Pierre Delanaye⁷ and Philippe Chanson^{8,9,10}



*European Journal of
Endocrinology*
(2016) 174, 315-323

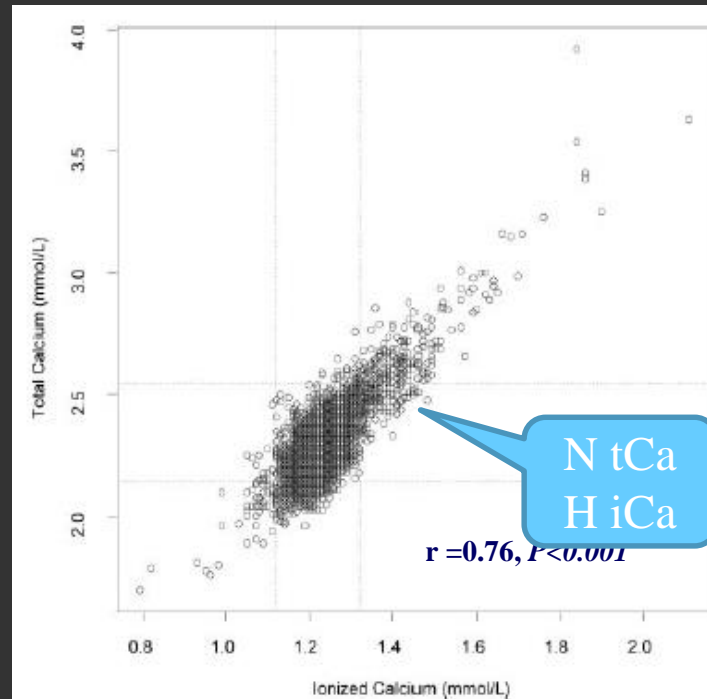
Original Article

Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism

*Natalie E. Cusano, Shonni J. Silverberg, and John P. Bilezikian**

- Φυσιολογικά επίπεδα ολικού και ιονισμένου ασβεστίου με σταθερά αυξημένη PTH
- Επιπολασμός 0,4-11%
- Αποκλεισμός:
 - Υποβιταμίνωση D (> 30 ng/ml)
 - ΧΝΝ (> 60 ml/min)
 - Φάρμακα (λίθιο, θειαζίδες, BSP, Denosumab)
 - Ασβεστιουρία
 - Σύνδρομα δυσαπορρόφησης

Ιονισμένο Ca



Total Normocalcemic PHPT (n=455)

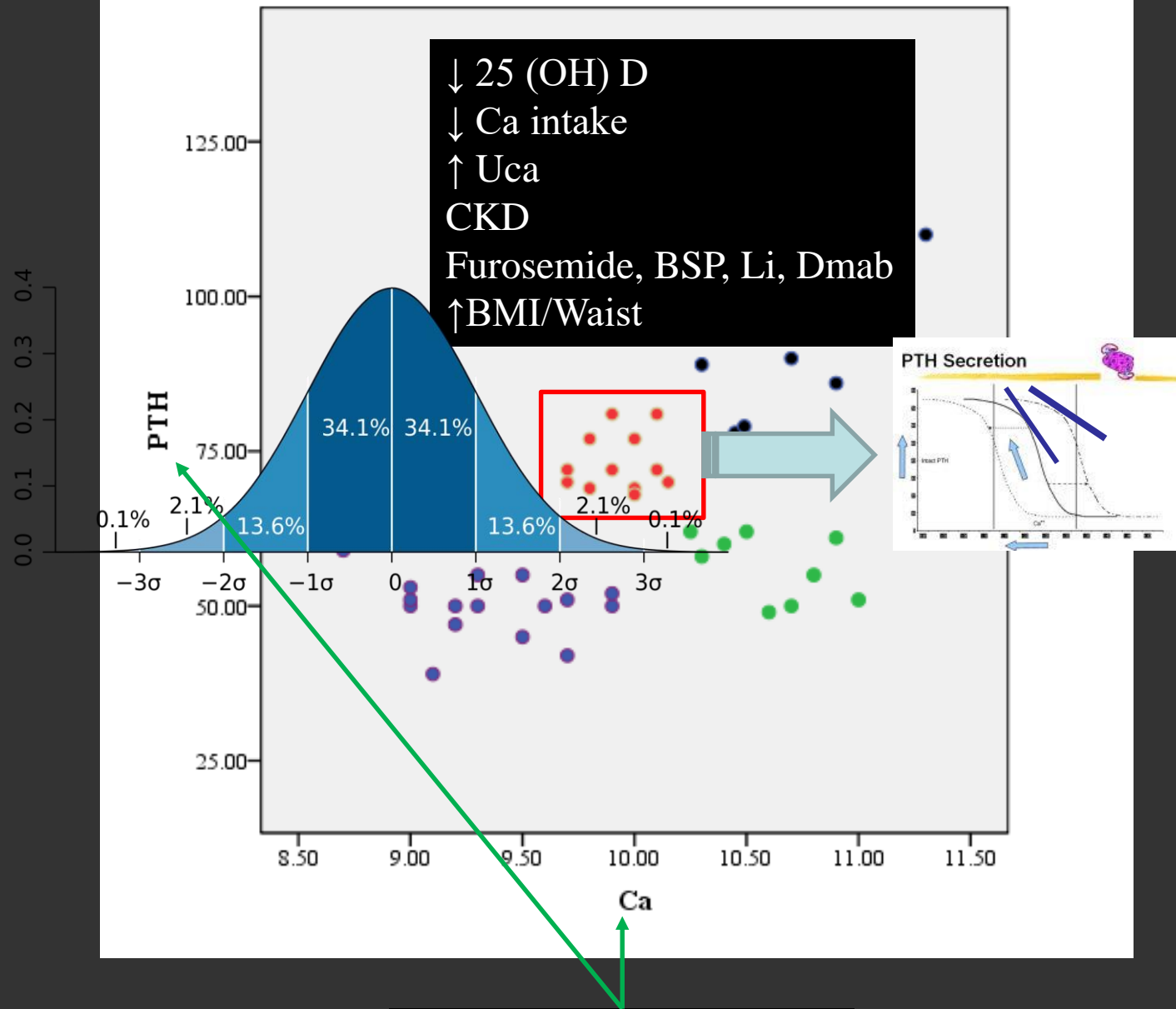
I only	46/455	10%
--------	--------	-----

Surg Proven PHPT (n=143)

I only	34/143	24%	↓ PTH, ηλικία, μέγεθος αδενώματος,
--------	--------	-----	------------------------------------

Νορμοασβεστιαμικός ΡΗΡΤ

- Παθοφυσιολογία
 - Πρώιμο στάδιο υπερασβεστιαμικού ΡΗΡΤ
 - Αντίσταση στη δράση της ΡΤΗ
- Κλινικές εκδηλώσεις
 - Referral bias
 - Οστική νόσος: Ίσως μικρότερη επίδραση στο φλοιώδες
 - Δυσμενές profile καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου



Αναλυτική
 και βιολογική διακύμανση

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

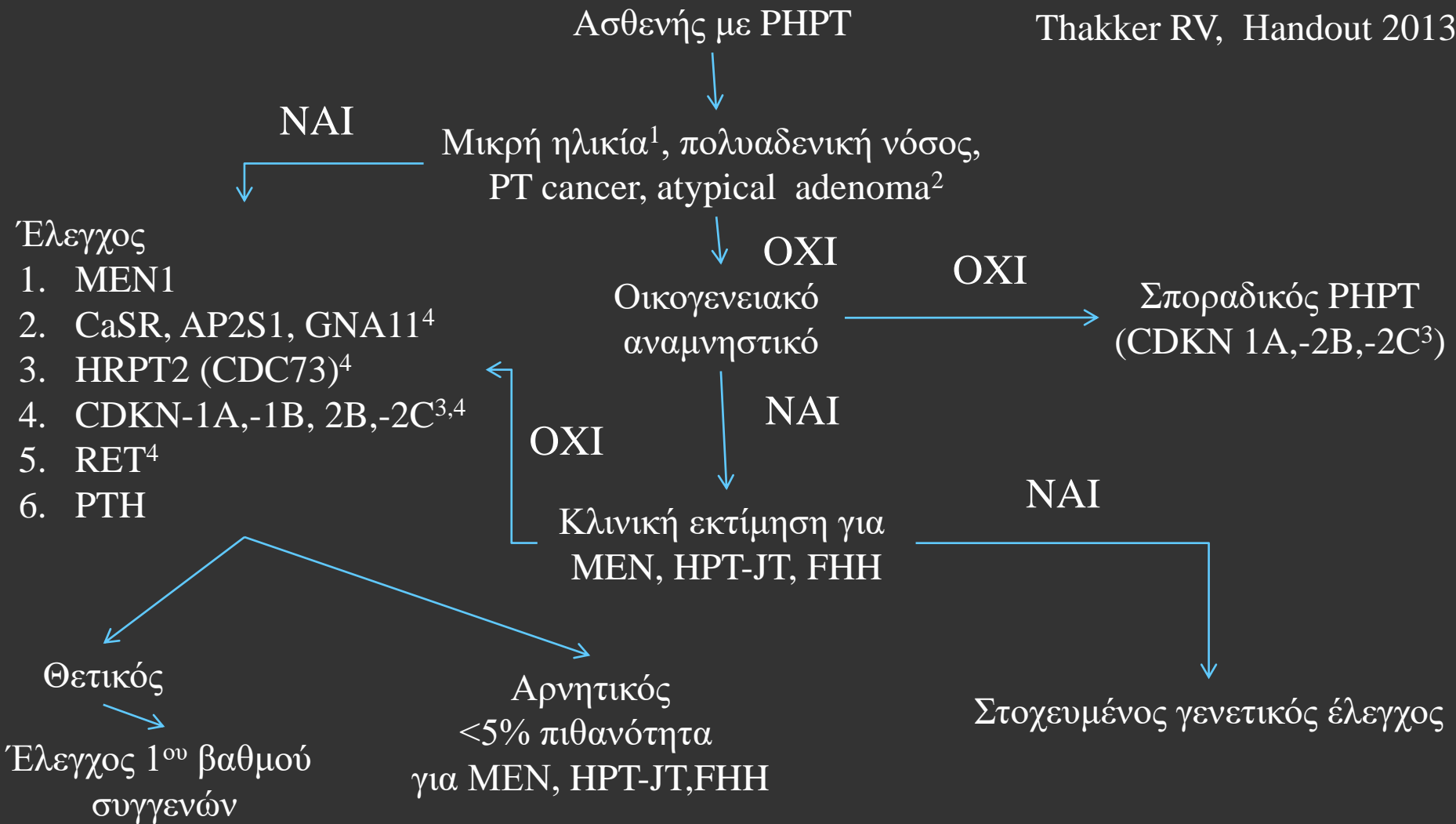
- Αποκατάσταση υποβιταμίνωσης D (>30 ng/ml)
- Επί ασβεστιουρίας χορήγηση θειαζίδης
 - 50 mg/day και επανεκτίμηση μετά 2 wks
- Φόρτιση με ασβέστιο
 - 1 gr Ca και προσδιορισμός Ca & PTH σε χρόνους
0,1,2,3 h

four 100 000 IU vials of vitamin D3 (one vial every other week) in case of serum 25OHD concentration \leq 20 ng/ml, and two vials in case of 25OHD concentration between 20 and 29.9 ng/ml.

Patients were on a low-calcium diet for 3 days before the test (\leq 300 mg per 24 hours) and collected 24-hour urine samples the day before the test. Fasting blood and urine samples were collected on the day of the test. Patients were administered 1 g oral calcium. Blood was drawn at 2 hours of calcium administration.

For patients who did not exhibit iCa greater than 1.42 mmol/L, a 20-minute iv infusion of 2 mg/kg elemental calcium (in the form of calcium gluconate) was performed. Blood was drawn 10 and 40 minutes after the end of the infusion to measure serum tCa and iCa, albumin, phosphorus, and PTH levels (16). Insufficient decrease in serum PTH level defined by a PTH concentration that did not decrease below 20 pg/mL when iCa increased greater than 1.40 mmol/L was in favor of the diagnosis of PHPT. It must be noted that this threshold (20 pg/mL) is based on our experience and is applicable only with the PTH kit that we use routinely.

	Γονίδιο	Άλλες εκδηλώσεις
Σποραδικός Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός		
Αδένωμα		
Υπερπλασία		
Καρκίνος		
Έκτοπη Παραγωγή PTH		
Κληρονομικές μορφές		
MEN1	MEN1	Όγκοι υπόφυσης, νευροενδοκρινικοί όγκοι πεπτικού, όγκοι επινεφριδίων, αγγειοινώματα
MEN2(A)	RET	MTC, Φαιοχρωμοκύττωμα
MEN4	CDKN1B	Όγκοι υπόφυσης, επινεφρίδια, νεφρός, γονάδες
Υπερπαραθυρεοειδισμός-όγκος κάτω γνάθου	CDC73 (HRPT2)	Ίνωμα γνάθου, όγκοι νεφρού, μήτρας, 15-20% καρκίνου παραθυρεοειδών
Οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία	CaSR,GNA11,AP2S1	
Σοβαρός νεογνικός υπερπαραθυρεοειδισμός	CaSR	
Οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός	MEN1, CDC73, CaSR,,CDKN1A, CDKN2B, CKKN2C, parafibromin	
Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός		XNN, υποφωσφοραϊμικά σύνδρομα, PHP



1. MEN1 screening σε ασθενείς με PHPT ηλικίας < 30, ενώ 10% των ασθενών < 45 ετών φέρουν μεταλλάξεις για MEN1, CaSR, HRPT2
2. Άτυπο αδένωμα: μπορεί να φέρει κυστικές αλλοιώσεις, ίνωση
3. <5% των ασθενών με «σποραδικό» PHPT λόγω μεμονωμένου αδενώματος στην 6^η-9^η δεκαετία μπορεί να φέρουν σπάνιες παραλλαγές των CDKN1A,CDK2B,CDKN2C
4. Μεταλλάξεις στον CaSR,AP2S1,GNA11,HRPT2,CDKN1B και RET σχετίζονται με FHH1, FHH3, FHH2, HPT-JT, MEN4 και MEN2 αντίστοιχα

Κλινική Εικόνα

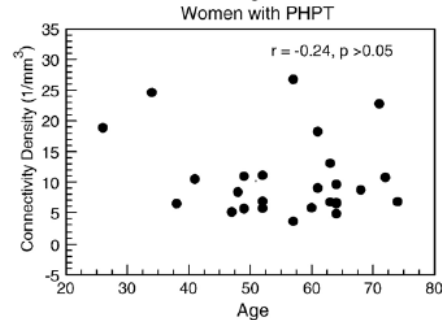
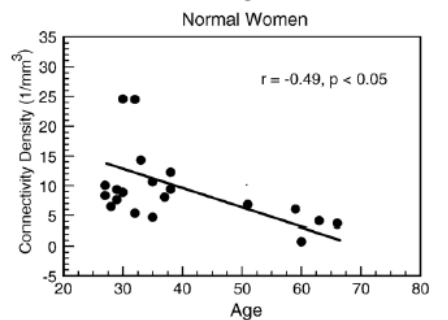
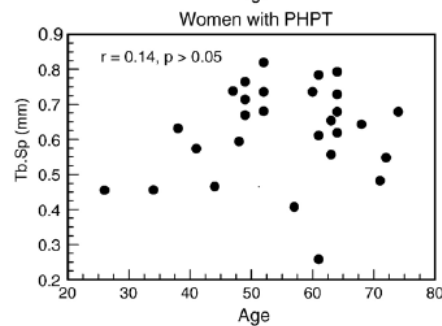
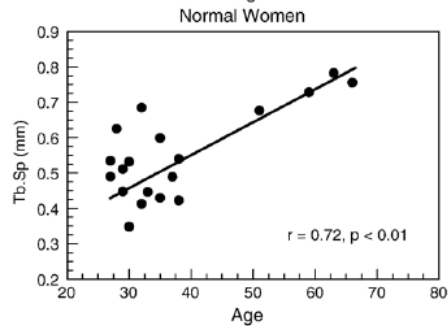
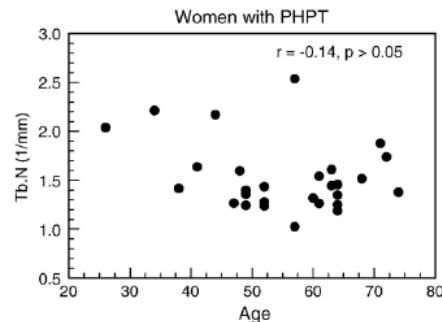
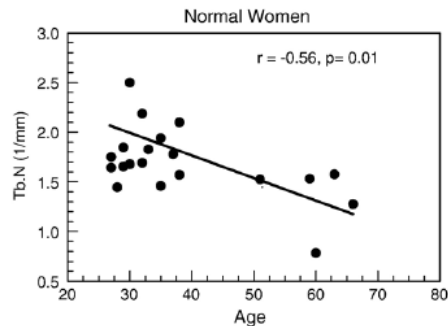
- Μυοσκελετικό Σύστημα
- Ουροποιητικό Σύστημα
- Καρδιαγγειακό Σύστημα
- Πεπτικό Σύστημα
- Άλλες εκδηλώσεις

Υπερπαραθυρεοειδική Οστική νόσος

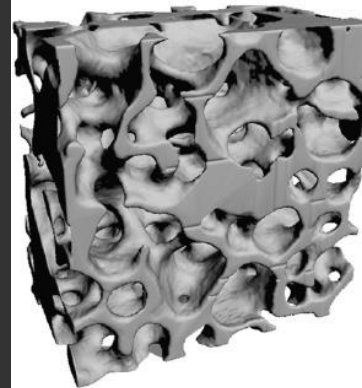
- Συνολικά > 50%
- Κατεξοχήν προσβολή του φλοιώδους έναντι σπογγώδους οστού
- Αντιβράχιο > ισχίο > ΣΣ
- 15% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών εμφανίζουν σημαντική απώλεια και στη ΣΣ
- Αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής
- pQCT, HRpQCT, QCT: Διαταραχή αρχιτεκτονικής στο σπογγώδες και φλοιώδες
- TBS: μειωμένο σε PHPT, περαιτέρω μείωση επί σπονδυλικών καταγμάτων

Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism

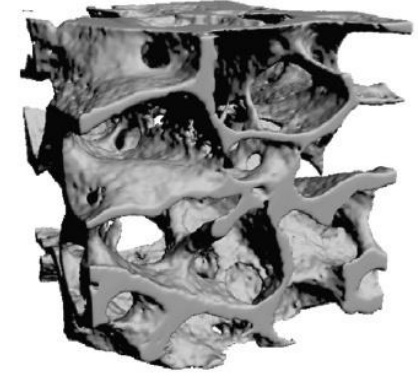
D.W. Dempster^{a,b,*}, R. Müller^c, H. Zhou^a, T. Kohler^c, E. Shane^b, M. Parisien^b, S.J. Silverberg^b, J.P. Bilezikian^b



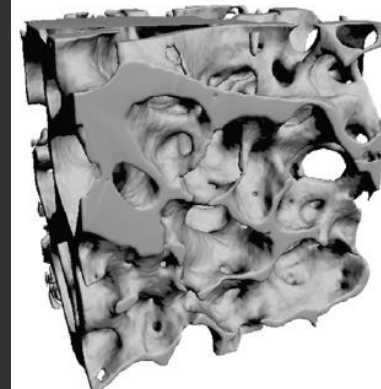
A. Premenopausal Normal
BV/TV = 30.3%



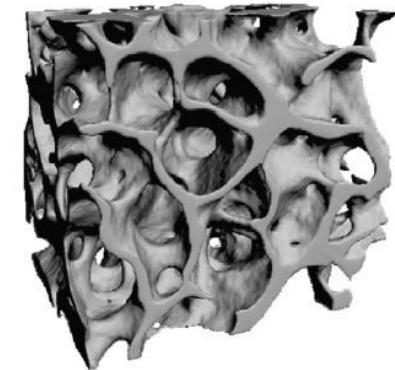
B. Postmenopausal Normal
BV/TV = 21.1%



C. Premenopausal PHPT
BV/TV = 30.5%

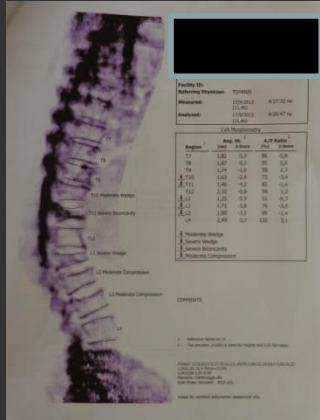


D. Postmenopausal PHPT
BV/TV = 25.3%

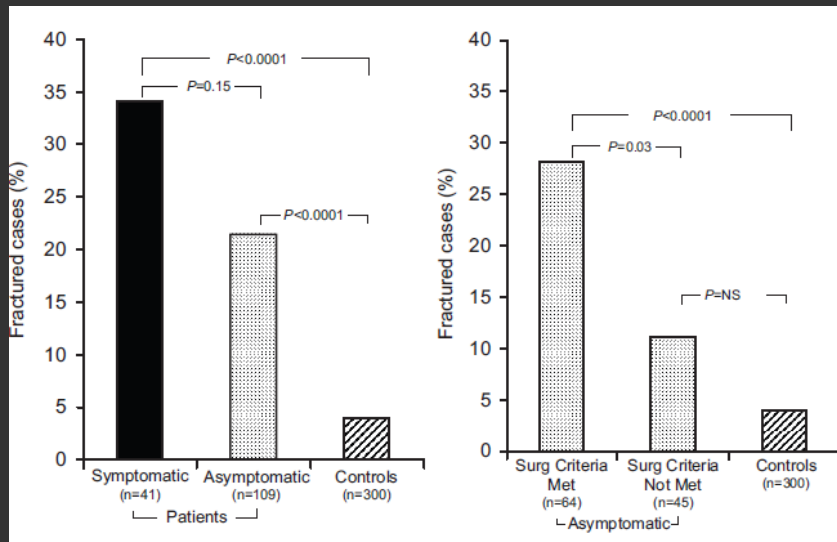


Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism

Edda Vignali,* Giuseppe Viccica,* Daniele Diacinti, Filomena Cetani, Luisella Cianferotti, Elena Ambrogini, Chiara Banti, Romano Del Fiacco, John P. Bilezikian, Aldo Pinchera, and Claudio Marcocci



JCEM 2009;94:2306-2312



	Fractured (n = 37)	Nonfractured (n = 113)	P
Age (yr)	64 ± 8	61 ± 7	0.022
Height (cm)	159 ± 6	159 ± 7	0.98
Weight (kg)	70 ± 13	71 ± 14	0.85
BMI (kg/m ²)	27.6 ± 4.6	27.9 ± 5.3	0.78
Menopausal age (yr)	48 ± 5	50 ± 4	0.04
Years since menopause	16 ± 10	11 ± 7	0.001
Serum calcium (mg/dl)	10.5 ± 0.6	10.5 ± 0.7	0.96
Ionized calcium (mg/dl)	5.8 ± 0.4	5.9 ± 0.4	0.73
PTH (pg/ml)	167 ± 83	165 ± 127	0.95
25-OHD (ng/ml)	17.3 ± 10.1	15.8 ± 7.9	0.35
Phosphate (mg/dl)	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.4	0.36
24-h urinary calcium (mg)	328 ± 172	308 ± 135	0.50
Creatinine clearance (ml/min)	98 ± 31	98 ± 26	0.99
BSAP (μg/liter)	28.8 ± 13.0	28.8 ± 19.3	0.98
Osteocalcin (ng/ml)	25.9 ± 14.6	27.2 ± 15.0	0.66
Serum CTX (pmol/liter)	7537 ± 4256	7156 ± 3737	0.61
eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	88.3 ± 20.0	93.8 ± 18.6	0.19
LS-BMD (g/cm ²)	0.751 ± 0.137	0.840 ± 0.137	0.001
T-score	-2.19 ± 0.82	-1.64 ± 0.94	0.002
FN-BMD (g/cm ²)	0.600 ± 0.094	0.663 ± 0.109	0.002
T-score	-2.66 ± 1.23	-1.87 ± 1.22	0.001
Total femur BMD (g/cm ²)	0.715 ± 0.120	0.787 ± 0.120	0.003
T-score	-1.82 ± 0.96	-1.26 ± 1.03	0.005
Forearm BMD (g/cm ²)	0.516 ± 0.073	0.574 ± 0.087	0.001
T-score	-2.98 ± 1.24	-2.00 ± 1.47	0.001

Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in Primary Hyperparathyroidism using imaging technology

Cristiana Cipriani^{1,2}, Federica Biamonte¹, Aline G. Costa^{2,3}, Chiyuan Zhang², Piergianni Biondi¹, Daniele Diacinti⁴, Jessica Pepe¹, Sara Piemonte¹, Alfredo Scillitani⁵, Salvatore Minisola¹, John P. Bilezikian²

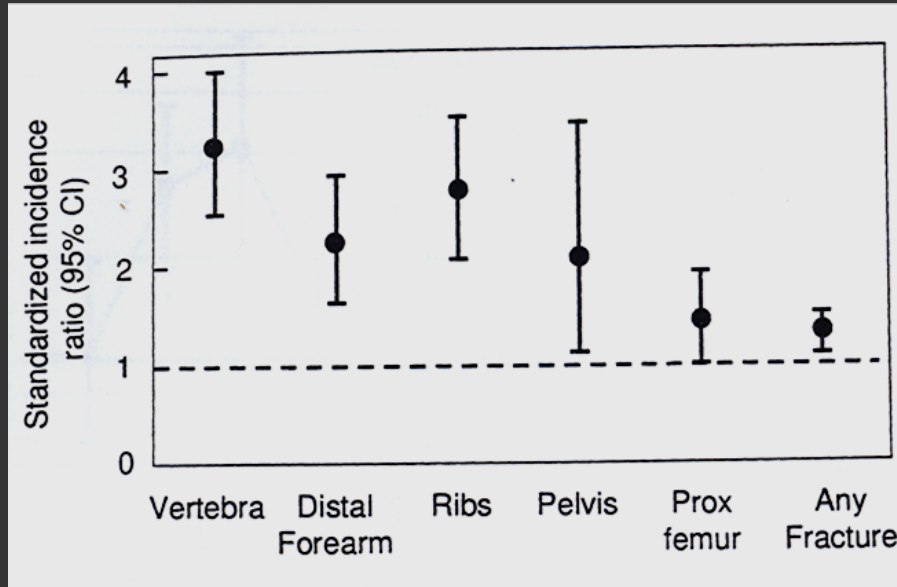
J Clin Endocrinol Metab 100: 1309–1315, 2015

- 140 pts with PHPT
- History: 36.4% KS, 14.2% fractures
- US/VFA: **55% KS** (16.4 bil, symt pts 78.1% vs. 35.5% asymt pts), **35.1% VF**
- **Στο 22% των ασυμπτωματικών βάση ιστορικού και DXA διαπιστώθηκε KS/VF**
- Μόνο το 39,1% των pts με VF είχαν οστεοπόρωση στην ΟΜΣΣ

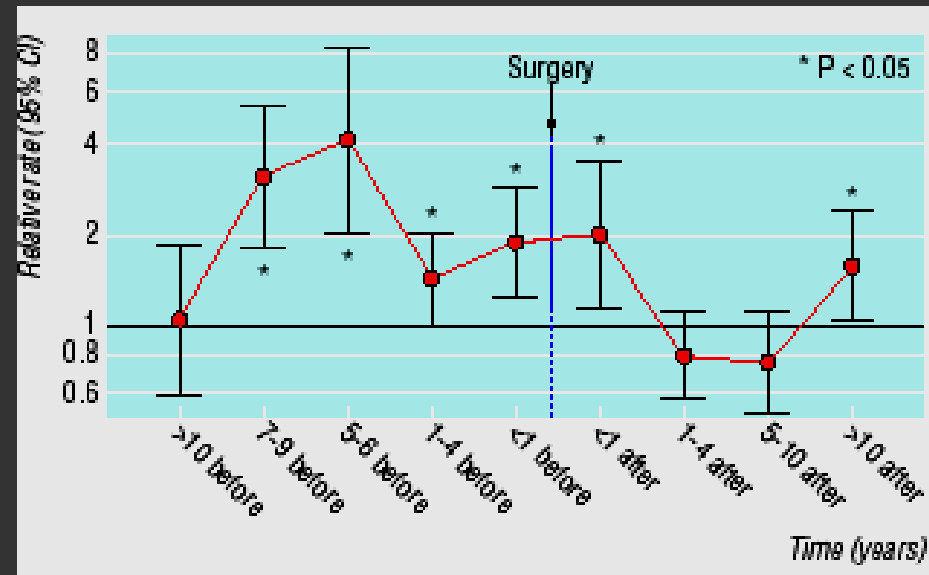
Table 4. Characteristics of individuals who either had KS only or had osteoporosis by bone density or a fracture

Parameter	Only KS (n = 22)	Only OP ^a and/or Fracture ^b (n = 45)	p ^c
Age (yrs)	58.9 ± 14.2	65.7 ± 9.5	<0.05
Height (cm)	165 ± 9.7	159.5 ± 161.6	<0.02
Weight (kg)	71.8 ± 12.7	64.1 ± 9.9	P < 0.02
LS T-score	-0.8 ± 0.8	-2.6 ± 1	P < 0.0001
FN T-score	-1.1 ± 0.6	-2.3 ± 0.7	P < 0.0001
TH T-score	-0.7 ± 0.9	-1.8 ± 0.8	P < 0.0001
Rad T-score	-0.7 ± 0.8	-2.7 ± 1.1	P < 0.0001

Κίνδυνος Καταγμάτων σε ΡΗΡΤ



JBMR 2006



BMJ 2005;321:598-602.

? Προγνωστική σημασία DXA ΟΜΣΣ σε ΡΗΡΤ

ΡΗΡΤ και Νεφρός

Cockcroft-Gault equation

- Νεφρολιθίαση

$$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{age}) \times \text{weight}] \times (0.85 \text{ if female})}{(72 \times S_{cr})}$$

- Νεφρασβέστωση

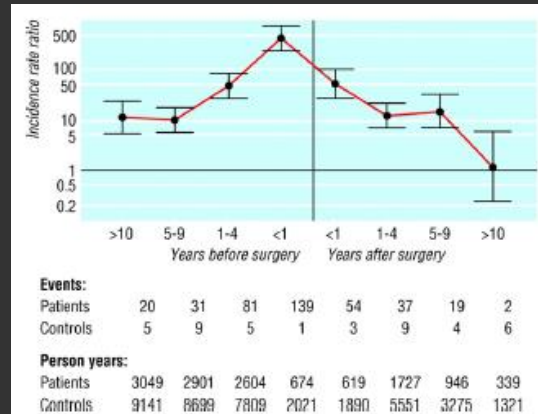
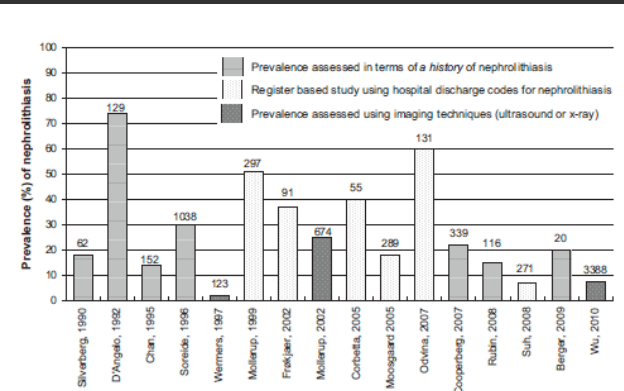
MDRD equation no. 7

- Νεφρική ανεπάρκεια

$$\text{GFR (ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = 170 \times (S_{cr})^{-0.999} \times (\text{SUN})^{-0.170} \times \\ (\text{Alb.})^{+0.318} \times (\text{Age})^{-0.176} \times (0.762 \text{ if female}) \times \\ (1.180 \text{ if black})$$

- Νεφρογενής άποιος διαβήτη

Νεφρολιθίαση



- Ισόβιος κίνδυνος νεφρολιθίασης γενικό πληθυσμό
 - 3-5% γυναίκες
 - 10-15% άνδρες
- ΠΥ 1970-1980: 40-60%
- Ασυμπτωματικούς ασθενείς: 7% vs. 1,6%
- Ασθενείς με νεφρολιθίαση: 2-8% ΠΥ
- Σύσταση λίθων
 - Φωσφορικό ασβέστιο
 - Οξαλικό ασβέστιο
 - Μεικτοί λίθοι ασβεστίου
 - Λίθοι ουρικού

- Παράγοντες κινδύνου
 - Μικρότερη ηλικία
 - Άνδρες
 - ↑ 1,25 (OH)₂D
 - ↑ αποβολή Ca, P, οξαλικών
 - ↓ αποβολή κιτρικών
 - Πολυμορφισμοί CaSR

Παρακλινικός έλεγχος

- Χαμηλή δόσης, non-contrast, helical CT
- US (κύηση)

Χειρουργική αντιμετώπιση

- Σημαντική μείωση υποτροπών (↓ εως 90%)
- Μείωση της ασβεστιουρίας (όχι πάντα ομαλοποίηση)
- Κίνδυνος υποτροπών: 20-50 % σε προηγούμενη συμπτωματική νόσο
- ↑ κίνδυνος υποτροπών σε:
 - Μικρότερη ηλικία
 - Ουλές ουρητήρα

Συντηρητική αντιμετώπιση

- Ικανή πρόληψη υγρών (> 2lt/d) και ασβεστίου
- Περιορισμός Na, λευκωμάτων, οξαλικών

Renal Disease

	Patients n	Period	Origin	Kidney stones %	Equation	eGFR (ml/min/1.73m ²)				Ref.
						>90	89-60	30-59	<30	
Walker 2012	138	1984-1991	USA	16	MDRD#	84%		15%	1%	(102)
Walker 2014	114	2005-2013	USA	10	MDRD#	85%		15%	0%	(101)
Walker 2014	114	2005-2013	USA	10	CKD-EPI*	81%		19%	0%	(101)
Tassone 2009	294	1993-2007	Italian	nr	MDRD#	52%	31%	15%	2%	(99)
Tassone 2015	109	1995-2012	Italian	nr	CKD-EPI*	87%		13%		(100)
Ermetici 2015	190	2005-2010	Italian	54	CKD-EPI**	47%	39%	13%	1%	(43)

Table 2. Prevalence of reduced kidney function in PHPT patients.

Verdelli et, al EJE 2016

	n	Neprolithiasis (%)	
Lowe H	37	14%	JCEM 2007
Pierreux J	25	36%	E Care 2018

Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study

J Clin Endocrinol Metab 103: 3574–3583, 2018

Table 1. Characteristics of All Patients With PHPT and Stratified by the Presence of Renal Calcifications

	All Patients (N = 617)	Calcifications (n = 144)	No Calcifications (n = 473)	<i>p</i> ^a
Sex				
Male, n (%)	142 (23)	40 (27.8)	102 (21.6)	0.10
Female, n (%)	475 (77)	104 (72.2)	371 (78.4)	
Age, y	63 (55–71)	64 (53–71)	63 (55–71)	0.90
Height, cm	166 (160–171) ^b	166 (160–171)	165 (160–171)	0.60
Weight, kg	74 (63–86) ^b	71 (61–84)	75 (64–86)	0.10
→ BMI, kg/height ²	26 (23–30) ^b	26 (23–29)	27 (24–30)	<0.05
Nephrolithiasis, n (%)	76 (12.3)			
Nephrocalcinosis, n (%)	75 (12.2)			
Any renal calcification, n (%)	144 (23.3)			
Biochemistry				
→ PTH, pmol/L	10.9 (8.5–14.4)	11.6 (9.2–17.0)	10.6 (8.3–13.6)	<0.01
→ Ionized calcium, mmol/L	1.43 (1.38–1.50)	1.46 (1.40–1.54)	1.42 (1.38–1.48)	<0.01
→ Total calcium, mmol/L	2.69 (2.60–2.79)	2.73 (2.62–2.84)	2.67 (2.59–2.77)	<0.01
→ Phosphate, mmol/L	0.86 (0.74–0.96) ^c	0.81 (0.70–0.91)	0.87 (0.75–0.98)	<0.01
CaP-product, mmol ² /L ²	2.31 (1.99–2.57) ^d	2.27 (1.95–2.49)	2.32 (2.02–2.59)	0.09
25-OHD, nmol/L	71 (54–91) ^e	69 (50–94)	71 (55–91)	0.40
1.25(OH) ₂ D, pmol/L	124 (95–160) ^f	123 (95–164)	124 (94–158)	0.30
eGFR, mL/min	87 (73–102)	88 (74–105)	86 (72–101)	0.30
→ Urine calcium, mmol/24 h	7.5 (4.8–10.4) ^g	8.5 (6.1–11.5)	7.1 (4.4–9.8)	<0.01

Table 2. Characteristics of Patients With PHPT Diagnosed With Either Nephrolithiasis or Nephrocalcinosis

	Nephrolithiasis (n = 69)	Nephrocalcinosis (n = 68)	P
Sex			
Male, n (%)	20 (29)	18 (26.5)	0.70
Female, n (%)	49 (71)	50 (73.5)	
Age, y	62 (49–70)	66 (56–74)	0.06
→ Height, cm	168 (162–174)	164 (159–169)	<0.05
→ Weight, kg	76 (66–89)	66 (59–77)	<0.01
BMI, kg/height ²	27 (24–31)	25 (23–28)	0.02
Biochemistry			
PTH, pmol/L	12.3 (9.3–16.7)	11.3 (8.9–16.8)	0.50
Ionized calcium, mmol/L	1.48 (1.41–1.54)	1.45 (1.40–1.54)	0.40
Total calcium, mmol/L	2.76 (2.60–2.87)	2.70 (2.64–2.82)	0.70
→ Phosphate, mmol/L	0.78 (0.68–0.86)	0.86 (0.73–0.96)	0.02
→ CaP-product, mmol ² /L ²	2.18 (1.86–2.34) ^a	2.32 (2.04–2.56) ^b	0.01
25-OHD, nmol/L	67 (41–92) ^c	73 (55–97) ^a	0.20
1.25(OH) ₂ D, pmol/L	123 (96–162) ^d	121 (89–165) ^e	0.90
eGFR, mL/min	90 (73–107)	85 (75–104)	0.50
Urine calcium, mmol/24 h	8.5 (6.3–11.8)	8.5 (5.3–11.4)	0.80

Hypercalciuria May Persist After Successful Parathyroid Surgery and It Is Associated With Parathyroid Hyperplasia

Serena Palmieri, Cristina Eller-Vainicher, Elisa Cairoli, Valentina Morelli, Volha V. Zhukouskaya, Uberta Verga, Marcello Filopanti, Leonardo Vicentini, Stefano Ferrero, Anna Spada, and Iacopo Chiodini

↑ intestinal Ca absorption- skeletal mobilization

PHPT ↔ **HYPERCALCIURIA**

Secondary and tertiary hyperparathyroidism- hyperplasia-
no recovery of BMD- renal stone formation

Αναδρομική μελέτη, baseline and 24h after Ptx

Table 1. Presurgical and Postsurgical Clinical and Biochemical Characteristics of Patients With 1HPT

	Presurgery (n = 95)	Postsurgery (n = 95)	P
Age, y	61 ± 12.4 (16 to 81)	63 ± 12.4 (18 to 83)	.27
BMI, kg/m ²	26 ± 3.2 (20 to 37)	26 ± 3.5 (21 to 39)	.49
Calcium, mg/dL	11.3 ± 0.8 (10.4 to 13.8)	9.3 ± 0.4 (8.4 to 10)	.0001
PTH, pg/mL	140 ± 14.1 (60 to 931)	40 ± 1.5 (6.8 to 65)	.0001
24-h calciuria, mg/24 h	348 ± 142.9 (120 to 980)	200 ± 113.4 (52 to 622)	.0001
24-h calciuria, mg/kg/24 h	5.4 ± 1.9 (2.0 to 13.0)	3.1 ± 1.7 (1.0 to 7.0)	.0001
Patients with 24-h calciuria >4 mg/kg body weight	70 (74)	30 (32)	.0001
Phosphate, mg/dL	2.5 ± 0.5 (1.4 to 3.5)	3.3 ± 0.5 (2.6 to 4.5)	.0001
25OHVitD, ng/mL	35 ± 19.3 (12 to 91)	44 ± 12.9 (30 to 102)	.0001
eGFR, mL/min	79 ± 21.4 (60 to 176)	78 ± 20.8 (60 to 175)	.79
LS BMD (Z-score)	-0.9 ± 1.3 (-4.0 to -4.0)	-0.5 ± 1.3 (-3.8 to -3.8)	.03
FT BMD (Z-score)	-0.7 ± 0.9 (-3.4 to -2.2)	-0.4 ± 0.9 (-3.2 to -2.0)	.01
FN BMD (Z-score)	-0.9 ± 0.9 (-3.3 to -2.2)	-0.5 ± 0.9 (-3.2 to -2.0)	.0001

Table 2. Presurgical and Postsurgical Clinical and Biochemical Characteristics of Patients With 1HPT With Persistence or Normalization of Urinary Calcium Levels After Recovery From 1HPT and of the Subgroup of Patients With 1HPT Without Hypercalciuria Before Surgery

	Normalized Hypercalciuria (n = 65)			Persistent Hypercalciuria (n = 30)			No Hypercalciuria (n = 25)		
	Presurgery	Postsurgery	P	Presurgery	Postsurgery	P	Presurgery	Postsurgery	P
Age, y	63 ± 12.9 (16 to 81)	65 ± 12.9 (18 to 83)	.38	58 ± 10.8 (31 to 74)	60 ± 10.8 (33 to 76)	.48	60 ± 14.7 (16 to 77)	62 ± 4.7 (18 to 79)	.63
BMI, kg/m ²	26 ± 3.1 (20 to 35)	26 ± 3.2 (21 to 37)	.50	25 ± 3.6 (21 to 37)	25 ± 3.9 (21 to 39)	.80	27 ± 3.7 (21 to 37)	27 ± 4.1 (21 to 39)	.61
Calcium, mg/dL	11.4 ± 0.8 (10.4 to 13.8)	9.4 ± 0.4 (8.5 to 10)	.0001	10.9 ± 0.6 (10.4 to 12.5) ^b	9.3 ± 0.4 (8.4 to 10)	.0001	11.3 ± 0.7 (10.4 to 12.6)	9.5 ± 0.4 (8.6 to 10)	.0001
PTH, pg/mL	141 ± 19.6 (73.4 to 931)	38.7 ± 1.6 (15 to 65.5)	.0001	135 ± 11.7 (60 to 275.9)	44.8 ± 3.15 (6.8 to 64)	.0001	168 ± 20.3 (60 to 475)	39 ± 2.7 (15 to 62)	.0001
24-h calciuria, mg/24 h	341 ± 155.8 (120 to 980)	141 ± 59.9 (52 to 276)	.0001	365 ± 110.4 (163.7 to 600)	327 ± 96.4 (199 to 622) ^b	.16	208 ± 58.5 (120 to 328)	160 ± 105 (52 to 472)	.049
24-h calciuria, mg/kg/24 h	5.2 ± 2.1 (2 to 13)	2.2 ± 0.9 (1 to 3.9)	.0001	6.0 ± 1.6 (3 to 9.9)	5.2 ± 0.9 (4 to 7) ^b	.02	3.1 ± 0.6 (2 to 4.0)	2.3 ± 0.9 (1 to 4)	.01
Phosphate, mg/dL	2.4 ± 0.4 (1.4 to 3.4)	3.3 ± 0.5 (2.6 to 4.5)	.0001	2.6 ± 0.5 (1.6 to 3.5) ^c	3.2 ± 0.5 (2.6 to 4.5)	.0001	2.5 ± 4.9 (1.6 to 3.5)	3.4 ± 0.5 (2.6 to 4.4)	.0001
25OHVitD, ng/mL	34 ± 18.5 (12 to 91)	43 ± 12.0 (30 to 78)	.001	37 ± 21.2 (12 to 85)	49 ± 14.2 (31 to 102)	.02	36 ± 20.3 (12 to 91)	43 ± 12.7 (30 to 70)	.15
eGFR, mL/min	78 ± 21 (60 to 176)	77 ± 21.9 (60 to 175)	.88	81 ± 22.3 (61 to 139)	79 ± 18.4 (60 to 137)	.79	87 ± 34.5 (60 to 178)	81 ± 29.3 (60 to 176)	.5
LS BMD (Z-score)	-0.8 ± 1.3 (-4.0 to -4.0)	-0.3 ± 1.3 (-3.8 to -3.8)	.04	-1.1 ± 1.3 (-3.1 to -2.2)	-0.8 ± 1.5 (-3.0 to -3.2)	.41	-0.5 ± 1.3 (-3.1 to -2.2)	0.0 ± 1.4 (-2.6 to -3.2)	.23
FT BMD (Z-score)	-0.7 ± 0.9 (-3.4 to -1.7)	-0.3 ± 0.9 (-3.2 to -1.8)	.01	-0.7 ± 0.9 (-2.5 to 2.2)	-0.4 ± 1.0 (-2.1 to 2.0)	.28	-0.3 ± 1.0 (-2.1 to -2.2)	0.2 ± 0.96 (-1.5 to -2.0)	.21
FN BMD (Z-score)	-0.9 ± 0.9 (-3.3 to -1.8)	-0.5 ± 0.9 (-3.2 to -1.8)	.01	-0.8 ± 0.9 (-2.3 to -2.2)	-0.6 ± 0.9 (-2.0 to -2.0)	.39	-0.6 ± 1.1 (-2.1 to -2.2)	-0.2 ± 0.9 (-1.6 to -2.0)	.20
Hyperplasia/ adenoma at histology	14/51 (23/77)			15/15 (50/50) ^d			6/19 (24/76)		
Total parathyroid volume, mL	2.3 ± 1.6 (0.2 to -7.3)			3.2 ± 2.2 ^e (0.1 to -8.0)			2.1 ± 1.5 (0.2 to -7.3)		

Συμπεράσματα

- Η υπερασβεστιουρία επιμένει σε $\% > 30\%$
- Η επιμονή της CaU σχετίζεται με παρουσία παραθυρεοειδικής υπερπλασίας, χαμηλότερων επιπέδων Ca, υψηλότερων φωσφόρου καθώς και μη βελτίωση BMD
- Πιθανόν σε ομάδα ασθενών με “PHPT” η πρωτογενής διαταραχή να αφορά στη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου

Μη-κλασσικές εκδηλώσεις

- Θνησιμότητα (PEARS)
- Καρδιαγγειακό Σύστημα
 - Υπέρταση
 - Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
 - **IMT**
 - **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**
 - **Ασβέστωση αορτικής βαλβίδας**
- Νευρολογικές-Ψυχιατρικές εκδηλώσεις
 - Κατάθλιψη
 - Αγχώδης διαταραχή
 - Αίσθημα ευεξίας
 - Νοητικές λειτουργίες
 - Ποιότητα ζωής
- Κακοήθειες
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Πεπτικό Σύστημα
 - Πεπτικό έλκος ?
 - Παγκρεατίτις?

ORIGINAL ARTICLE

What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS)

Ning Yu*†, Graham P. Leese†‡ and Peter T. Donnan*†

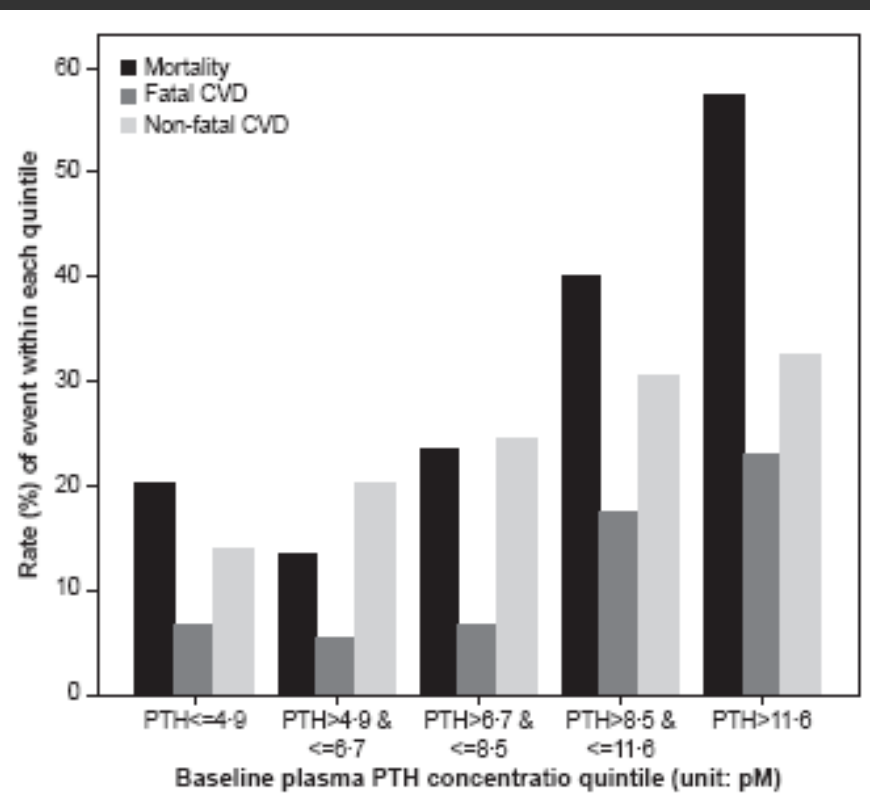
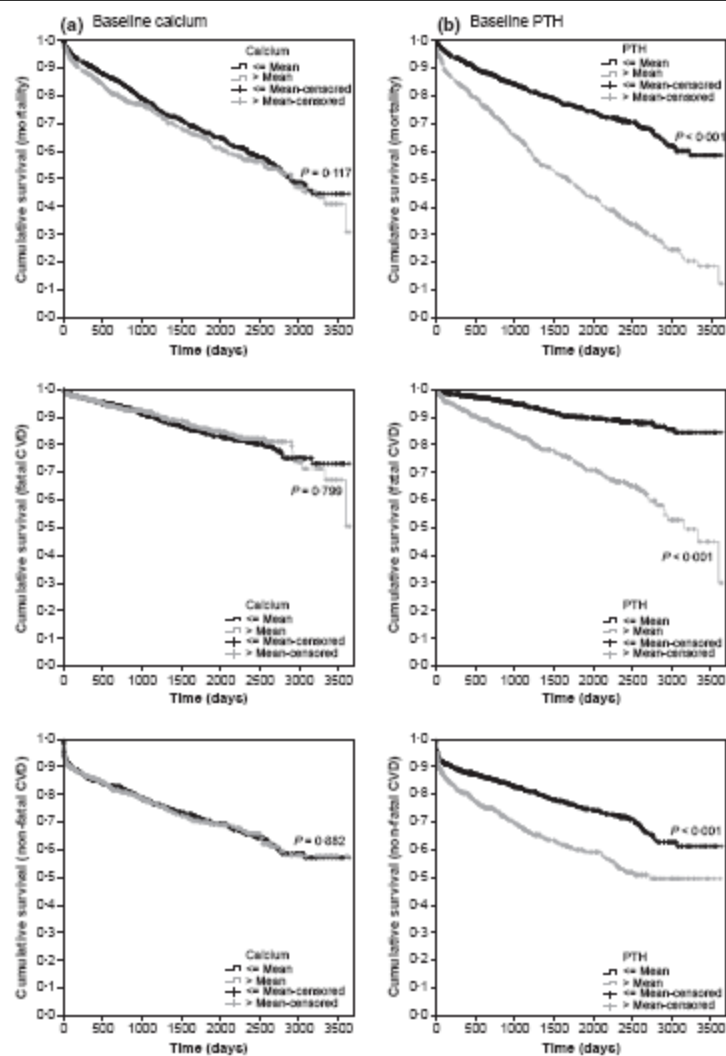


Table 3. Recommendations for the Evaluation of Patients With Asymptomatic PHPT

Recommended

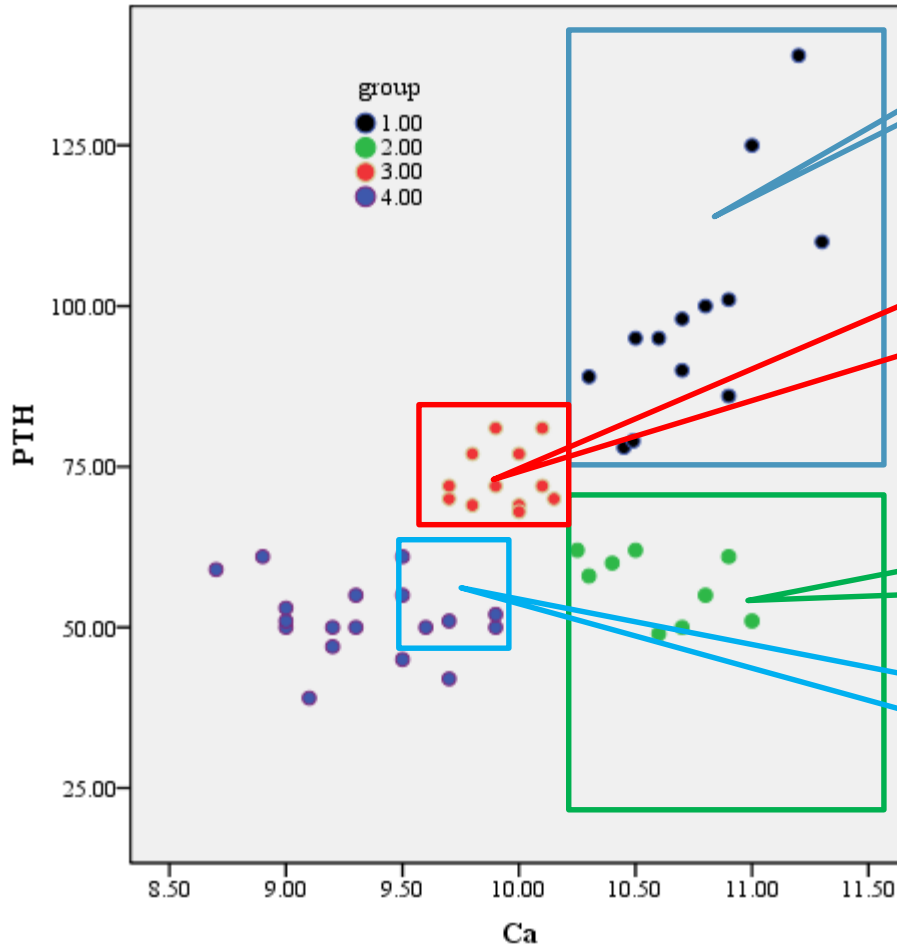
- Biochemistry panel (calcium, phosphate, alkaline phosphatase activity, BUN, creatinine), 25(OH)D
- PTH by second- or third-generation immunoassay
- BMD by DXA
 - Lumbar spine, hip, and distal 1/3 radius
- Vertebral spine assessment
 - X-ray or VFA by DXA
- 24-h urine for:
 - Calcium, creatinine, creatinine clearance
 - Stone risk profile
- Abdominal imaging by x-ray, ultrasound, or CT scan

Optional

- HRpQCT
- TBS by DXA
- Bone turnover markers (bone-specific alkaline phosphatase activity, osteocalcin, P1NP [select one]; serum CTX, urinary NTX [select one])
- Fractional excretion of calcium on timed urine sample
- DNA testing if genetic basis for PHPT is suspected

Μορφές ΡΗΡΤ

Κλασσικός
ΡΗΡΤ



ΝορμοCa ΡΗΡΤ

- adenomas
- ↓ vitD
- Selection bias
- Need for unselected population based studies

ΝορμοΡΤΗ ΡΗΡΤ

- Υπερπλασία
- normal VitD
- ? Follow-up

Subclinical ΡΗΡΤ???

- If vitD replete (> 20?, > 30?)
- Ca > 2.52 mmol/L (10.08 mg/dl)
- PTH > 5 pmol/L (47.15 pg/ml)

Αντιμετώπιση

- Χειρουργική
 - Διερεύνηση τραχήλου
 - Minimally Invasive Parathyroidectomy (MIP)
- Συντηρητική
 - Γενικά Μέτρα
 - Διφωσφονικά
 - Calcimimetics

Ενδείξεις Χειρουργικής Αντιμετώπισης

Table 1. Guidelines for Surgery in Asymptomatic PHPT: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones^a

	1990	2002	2008	2013
Measurement ^b				
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score <−2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score <−2.5 at any site ^b	BMD by DXA: T-score <−2.5 at any site ^b	A. BMD by DXA: T-score <−2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius ^b B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	Previous fragility fracture ^c A. eGFR < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium not recommended	A. Creatinine clearance < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis ^d C. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound, or CT
Age, y	<50	<50	<50	<50

Χειρουργική Αντιμετώπιση

- Minimally Invasive Parathyroidectomy (MIP)
 - Μονήρες αδένωμα
 - Θετικός προεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος
 - US (80-90%)
 - Σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών με ^{99m}Tc -sestamibi (90-50%)
 - Δυνατότητα quick PTH assay (Miami criteria)
 - Κριτήρια Miami
 - Ex vivo προσδιορισμός PTH
 - Διεγχειρητικός καθετηριασμός
- Διερεύνηση τραχήλου
 - Αρχική αντιμετώπιση
 - Μετά αποτυχία MIP
 - Συμμετοχή περισσότερων του 1 παραθυρεοειδών αδένων
 - Κληρονομικές μορφές
 - ΧΝΑ (τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός)

Surgery for hereditary PHPT

- the goals of are
 - to achieve normocalcemia for as long as possible
 - avoid permanent hypoparathyroidism
 - minimize surgical complications
 - facilitate reoperations
- Suspicion for multigland disease
 - young patients,
 - negative preoperative localization
 - failed parathyroidectomy.

Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management

John W. Kunstman, Jonathan D. Kirsch, Amit Mahajan, and Robert Udelsman

J Clin Endocrinol Metab 98: 902–912, 2013

Table 2. Comparison of Features, Radiation Dose, and Cost for Parathyroid Imaging

	Relative Advantages	Relative Disadvantages	Calculated Effective Radiation Dose (Ref.)	Medicare Reimbursement
Cervical ultrasound	Widely available, no radiation	User-dependent interpretation, limited evaluation ectopic glands	None	\$125.10
Sestamibi scintigraphy	Ease of interpretation, assessment for ectopic glands	Radiation, cannot assess thyroid	Sestamibi/SPECT, 6.7–7.8 mSv (58, 71); SPECT/CT, +.9 mSv (72)	Sestamibi/SPECT, \$546.76; sestamibi alone, \$262.53
CT	Assessment for ectopic glands	Radiation, limited sensitivity	~3–6 mSv (71); varies by protocol	\$371.83
4D-CT	Increased anatomical detail, assessment for ectopic glands	Significant radiation to thyroid, not widely available	10.4 mSv (58)	\$424.51
MR	Assessment for ectopic glands	Limited sensitivity	None	\$644.33
Catheter-based localization	Less affected by prior interventions, wide assessment for ectopic glands	High level of expertise required	~.8–19.6 mSv (71); varies by case	\$2,310.85

Table 3. Selected Cited Estimates for Accuracy of First-line Imaging Modalities for a Patient with De Novo 1°HPTH

	Sestamibi Scintigraphy	Ultrasound	4D-CT
Sensitivity (95% CI) (16)	78.9% (64–90.6%)	76.1% (70.4–81.4%)	89.4%
Positive predictive value (95% CI) (16)	90.7% (83.5–96.0%)	93.2% (90.7–95.3%)	93.5%
Localization–correct side (single adenoma)	68% (27)	74% (27)	93.9% (57)
Localization–correct quadrant (single adenoma)	50% (27)	72% (27)	85.7% (57)

Persistent or Recurrent PH

- Αίτια
 - Μη ανεύρεση αδενώματος
 - Ατελής αφαίρεση σε πολυαδενική υπερπλασία
 - Κληρονομικές μορφές ΠΥ
 - Πολλαπλά αδενώματα residual hyperfunctioning
 - Παραθυρεομάτωση
 - Καρκίνος παραθυρεοειδών
 - Υποτροπή μετά αυτομεταμόσχευση
- Αντιμετώπιση
 - Επιβεβαίωση διάγνωσης
 - Αξιολόγηση ενδείξεων χειρουργικής ή συντηρητικής αντιμετώπισης
- Αντένδειξη ΡΤχ
 - Αβεβαιότητα διάγνωσης
 - Αμφίβολα απεικονιστικά ευρήματα
 - Μειωμένο προσδόκιμο
 - Υψηλός εγχειρητικός κίνδυνος
- Απεικόνιση
 - Μη επεμβατική
 - US
 - Sestamibi scan-SPECT
 - CT (4D)
 - MRI
 - Επεμβατική
 - US-καθοδηγούμενη FNA- Προσδιορισμός PTH
 - Αγγειογραφία
- Επέμβαση
 - Έλεγχος φωνητικών χορδών
 - Quick PTH
 - Κριτήρια Maimi
 - Ex vivo προσδιορισμός PTH
 - Διεγχειρητικός καθετηριασμός
- Μη χειρουργικές παρεμβάσεις
 - US guided έγχυση αιθανόλης
 - Εμβολισμός

Παρακολούθηση

Table 2. Guidelines for Monitoring Patients with Asymptomatic PHPT Who Do Not Undergo Parathyroid Surgery: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones^a

Measurement	1990	2002	2008	2013
Serum calcium	Biannually	Biannually	Annually	Annually
Skeletal	DXA, annually (forearm)	DXA, annually (3 sites)	DXA, every 1–2y (3 sites) ^a	Every 1–2 y (3 sites), ^a x-ray or VFA of spine if clinically indicated (eg, height loss, back pain)
Renal	eGFR, annually; serum creatinine, annually	eGFR, not recommended; serum creatinine, annually	eGFR, not recommended; serum creatinine, annually	eGFR, annually; serum creatinine, annually. If renal stones suspected, 24-h biochemical stone profile, renal imaging by x-ray, ultrasound, or CT

Παρακολούθηση ΡΗΡΤ

1. Ca ορού: 1-2 φορές/έτος
2. Cr ορού: 1-2 φορές/έτος
3. Μέτρηση οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ, Ισχίο, ή και άπω τριτημορίου κερκίδας): άπαξ ετησίως
4. Ca ούρων 24ώρου: άπαξ ετησίως

Table 4. Indications for Parathyroid Surgery During Monitoring

Measurement	2013
Serum calcium (>upper limit of normal)	>1 mg/dL (>0.25 mmol/L)
Skeletal	A. T-score < -2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius; or a significant reduction in BMD ² B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A. CrCl < 60 cc/min B. Clinical development of a kidney stone or by imaging (x-ray, ultrasound, or CT)

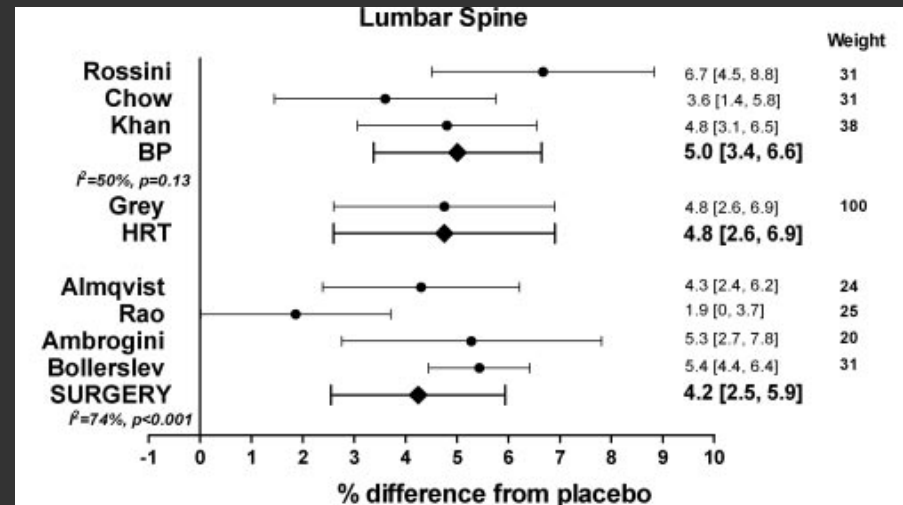
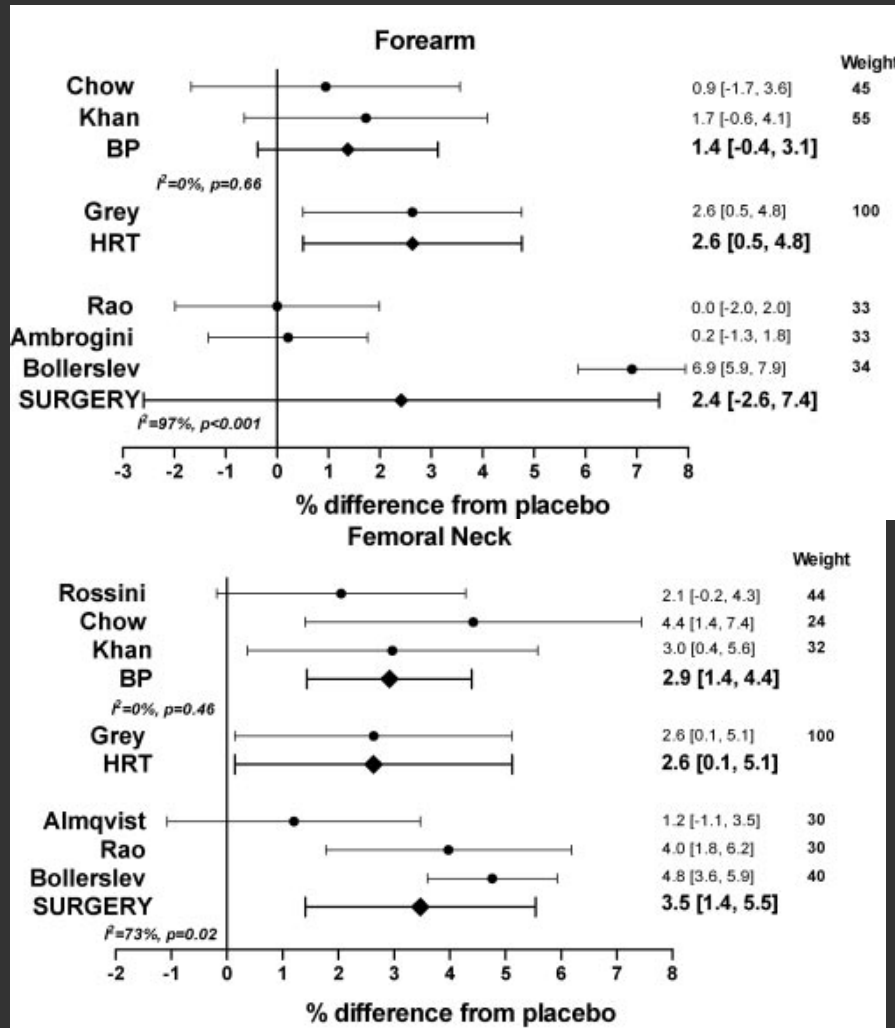
Medical Management

- Ca intake
- Vitamin D
- Anti-remodeling agents
- Calcimimetics

Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis

Shyam Sankaran,* Greg Gamble,* Mark Bolland, Ian R. Reid, and Andrew Grey

J Clin Endocrinol Metab 95: 1653–1662, 2010)

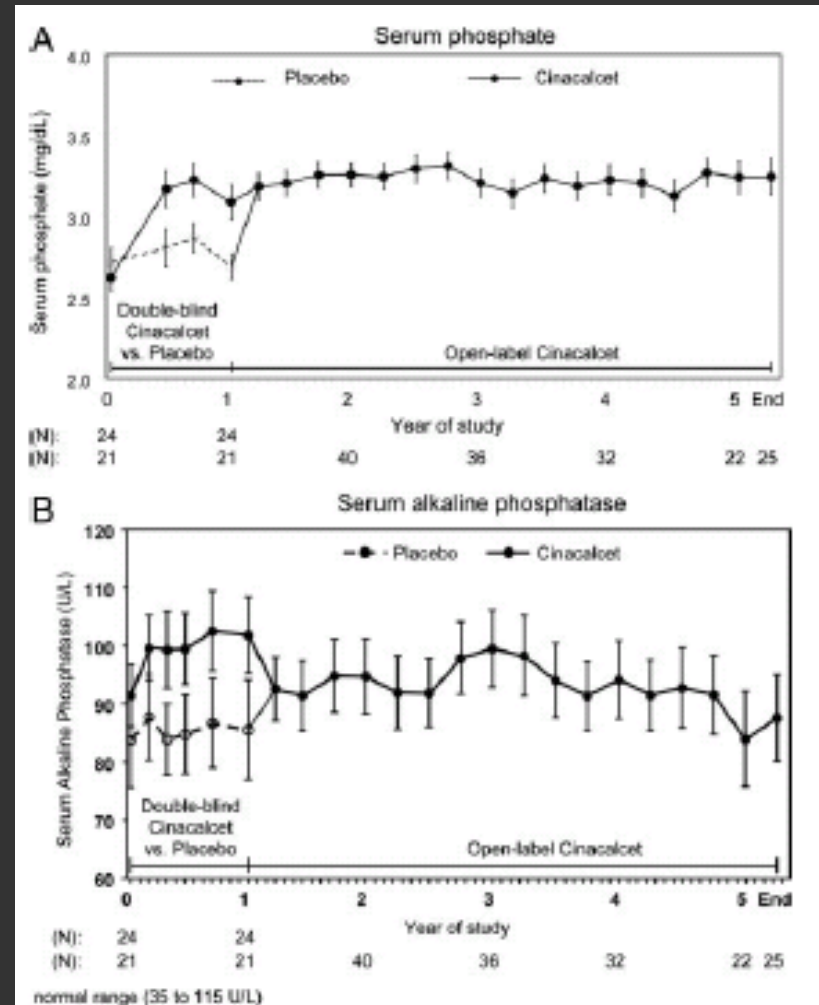
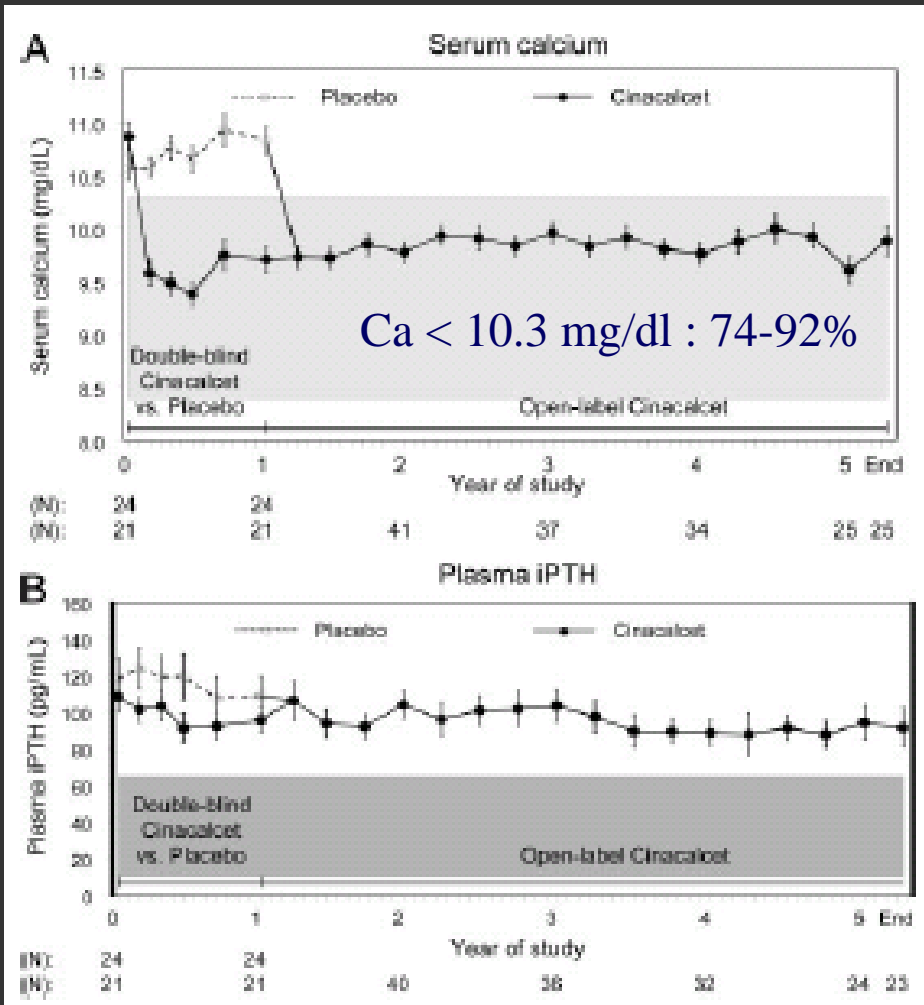


Ενδείξεις Cinacalcet hydrochloride

- Υπερπαραθυρεοειδισμός σε ΧΝΝ σταδίου 5 υπό εξωνεφρική κάθαρση
- Υπερασβεστιαμία λόγω καρκίνου παραθυρεοειδών
- Υπερασβεστιαμία λόγω πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού
 - Υποτροπή ή εμμένουσα νόσος
 - Υψηλός εγχειρητικός κίνδυνος
 - Άρνηση χειρουργικής αντιμετώπισης
 - Προεγχειρητική αποκατάσταση επιπέδων ασβεστίου

Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study

J Clin Endocrinol Metab 94: 4860–4867, 2009



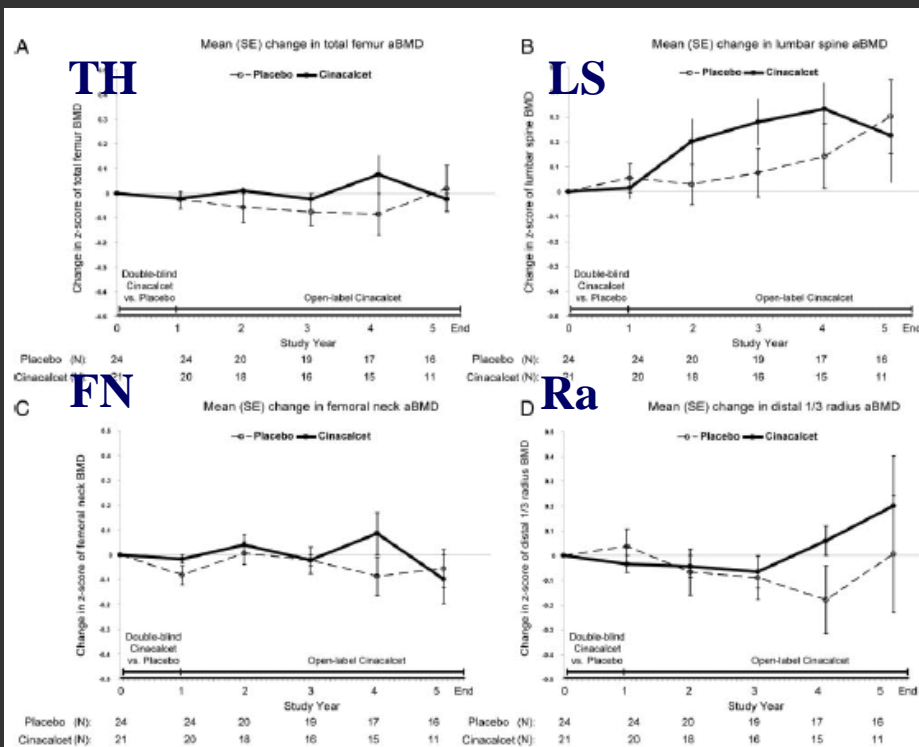


TABLE 2. AE rate over the course of the parent trial and the open-label extension (no significant differences)

	Placebo (n = 24)	Cinacalcet
AE during initial 52-wk placebo-controlled trial (%)		
Headache	38	10
Arthralgia	25	14
Myalgia	25	24
Nausea	17	29
AE during the 4.5-yr, open-label extension study (%)		
Arthralgia		38
Myalgia		27
Diarrhea		22
Upper respiratory infection		20
Nausea		20

Ζ.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

