

OSTEOPOROSI E IPERPARATIROIDISMO

Elena Ambrogini, Filomena Cetani, Claudio Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università di Pisa

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Claudio Marcocci

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università di Pisa
Via Paradisa 2 - 56124 Pisa - tel: +39 050 995015; fax: +39 050 995078; e-mail: c.marcocci@endoc.med.unipi.it

ABSTRACT

Primitive hyperparathyroidism is a relatively common endocrinological disease, it is characterized by an excessive and uncontrolled production of parathormone by the parathyroids (1). The main actions of PTH on bone is to enhance osteoclastic activity and consequently increase bone and kidney calcium reabsorption. Moreover, PTH exerts indirect effects on bowel calcium absorption, all these effects are responsible for the development of hypercalcemia.

Today primitive hyperparathyroidism is the third most frequent endocrinological disease after diabetes mellitus and thyroid diseases. The incidence of primitive hyperparathyroidism is 21cases/100000/year, while the prevalence is variable between 0,3-0,5% in general population and 1-3% in postmenopausal women, with a women/men ratio of 3-4:1.

Key words: *parathormone, primitive hyperparathyroidism, osteoporosis, hypercalcemia, fractures*

RIASSUNTO

L'iperparatiroidismo primitivo è una malattia endocrina relativamente frequente, caratterizzata da un'eccessiva e parzialmente incontrollata secrezione di paratormone da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti. Le principali azioni del PTH si verificano a livello dell'osso con aumento dell'attività osteoclastica e conseguente riassorbimento osseo e a livello renale con aumento del riassorbimento di calcio nel glomerulo. Entrambe queste azioni, associate ad un effetto indiretto del paratormone sull'aumento dell'assorbimento intestinale di calcio, sono responsabili dell'ipercalcemia. Da malattia estremamente rara, diagnosticata solo in caso di grave compromissione ossea o renale, l'iperparatiroidismo primitivo è divenuto la terza malattia endocrina più frequentemente diagnosticata, dopo il diabete e le tireopatie. L'incidenza della malattia è pari a circa 21 nuovi casi/100000/anno mentre la prevalenza varia dallo 0,3-0,5% della popolazione generale all'1-3% nella sottopopolazione delle donne in postmenopausa, con un rapporto donne-uomini di 3-4:1.

Parole chiave: *paratormone, iperparatiroidismo primitivo, osteoporosi, ipercalcemia, fratture*

INTRODUZIONE

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) è una malattia endocrina relativamente frequente, caratterizzata da un'eccessiva e parzialmente incontrollata secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più paratiroidi iperfunzionanti (1). Le principali azioni del PTH si verificano a livello dell'osso con aumento dell'attività osteoclastica e conseguente riassorbimento osseo e a livello renale con aumento del riassorbimento di calcio nel glomerulo. Entrambe queste azioni, associate ad un effetto indiretto del PTH sull'aumento dell'assorbimento intestinale di calcio, sono responsabili dell'ipercalcemia.

Da malattia estremamente rara, diagnosticata solo in caso di grave compromissione ossea o renale, il PHPT è divenuto la terza malattia endocrina più frequentemente diagnosticata, dopo il diabete e le tireopatie. L'incidenza della malattia è pari a circa 21 nuovi

casi/100000/anno(2, 3), mentre la prevalenza varia dallo 0,3-0,5% della popolazione generale all'1-3% nella sottopopolazione delle donne in postmenopausa, con un rapporto donne-uomini di 3-4:1 (4).

AZIONI DEL PTH SULL'OSSO

Studi eseguiti su animali e molte osservazioni cliniche documentano un duplice effetto del PTH sull'osso: in alcune condizioni l'eccesso di PTH determina osteopenia diffusa sia corticale che trabecolare fino a quadri gravi di osteoporosi fratturativa e osteite fibroso-cistica. In altri casi, il PTH, sia endogeno, soprattutto in condizioni di iperparatiroidismo lieve, che esogeno ha un effetto anabolico sull'osso con aumentata densità minerale e aumento del volume dell'osso trabecolare. Per capire questo apparente paradosso è opportuno valutare i diversi effetti del PTH sul tessuto osseo.

Azione del PTH sull'osso in vitro: il PTH aumenta il riassorbimento osteoclastico. L'effetto sugli osteoclasti è indiretto ovvero mediato dagli osteoblasti; tuttavia, non può essere esclusa un'azione diretta sui precursori degli osteoclasti in modo da favorirne la differenziazione in osteoclasti maturi.

L'azione del PTH sulle cellule della linea osteoblastica si esplica attraverso recettori specifici con attivazione dell'adenilato ciclasi e della fosfolipasi C, che determinano la crescita e la differenziazione verso gli osteoblasti maturi (5). Il PTH aumenta la sintesi osteoblastica di alcune citochine, coinvolte nell'attivazione degli osteoclasti e di conseguenza nel riassorbimento osseo, come l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale (TNF).

L'effetto del PTH sulle cellule nei vari sistemi sperimentali dipende da diversi fattori (ad esempio: la specie di provenienza delle cellule ossee, il tipo di coltura); tra questi fattori esercita un ruolo importante la pregressa esposizione al PTH e la durata dell'esposizione stessa. Il fenomeno della desensibilizzazione al PTH o *down-regulation* potrebbe spiegare i diversi effetti del PTH secondo la modalità di somministrazione, intermittente o continua: cellule esposte al PTH anche per brevi periodi hanno una ridotta capacità di risposta all'ormone ad una successiva riesposizione.

Azione del PTH sull'osso in vivo: Elevati livelli circolanti di PTH sono associati all'aumento del turnover osseo, ovvero aumento del riassorbimento da parte degli osteoclasti con aumentata attività osteoblastica. Come riportato in precedenza, l'effetto del PTH dipende dall'aumentata produzione di alcune citochine come l'IL6 e il TNF. Questa azione è stata dimostrata anche in vivo: in pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo sono stati rilevati livelli di IL6, recettore circolante dell'IL6 e TNF molto più elevati rispetto ai controlli. Le concentrazioni di queste citochine inoltre si correlano con quelle dei marcatori di rimodellamento osseo e dopo l'intervento chirurgico tornano nella norma (6).

Studi in vivo hanno dimostrato inoltre che il diverso effetto del PTH sul tessuto osseo (anabolico e catabolico nei diversi siti scheletrici) dipende dalle modalità di somministrazione. La somministrazione continua di frammenti amino-terminali sintetici del PTH (aminoacidi 1-34) in quantità farmacologiche aumenta il turnover osseo, in particolare la fase di riassorbimento supera quella di neoformazione determinando una perdita netta di osso trabecolare. La somministrazione periodica dei frammenti (una-due volte al giorno) determina invece effetti anabolici sull'osso trabecolare. L'effetto anabolico del PTH è stato dimostrato anche nell'uomo e ha determinato l'impiego di questa molecola nella terapia dell'osteoporosi (7).

La secrezione del PTH nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo non è continua, ma pulsatile questo potrebbe spiegare il motivo per il quale in questi pazienti prevale l'effetto anabolico.

Analisi istomorfometrica dell'osso nel PHPT

L'analisi microscopica delle biopsie ossee eseguite a livello della cresta iliaca dopo somministrazione di tetraciclina marcata consente uno studio accurato della massa ossea, del rimodellamento e della microarchitettura sia a livello dell'osso trabecolare che corticale. La tetraciclina infatti viene captata dall'osso, si deposita nei siti di neoformazione e viene visualizzata con microscopio a fluorescenza. L'analisi istomorfometrica prevede l'utilizzo di indici specifici di seguito riportati. Per quanto riguarda la massa ossea i parametri che vengono considerati sono i seguenti:

- *cancellous bone area*: misura la percentuale di osso trabecolare all'interno dello spazio trabecolare che comprende tessuto osseo e midollo osseo;

- *cortical width* (spessore corticale): misura lo spessore dello strato di osso corticale;
- *total bone density*: viene espressa in percentuale e misura la quantità di tessuto osseo compresa nel periostio (comprendente sia osso corticale che trabecolare).

Il rimodellamento a livello dell'osso trabecolare viene valutato tramite alcuni indici statici:

- *osteoid perimeter*: misura la lunghezza dell'osso trabecolare coperta da matrice ossea non mineralizzata (tessuto osteoide) sul totale dell'osso trabecolare ed è espressa in percentuale;
- *osteoid area*: misura l'area dell'osso trabecolare coperta da matrice ossea non mineralizzata (tessuto osteoide) sul totale dell'area di osso trabecolare ed è espressa in percentuale;
- *eroded surface*: percentuale di superficie di osso trabecolare in cui avviene il riassorbimento osteoclastico.

Se la tetraciclina viene somministrata in due dosi separate si ottengono gli indici dinamici per valutare il rimodellamento osseo:

- *mineralizing surface* (superficie interessata dalla mineralizzazione): è la percentuale di tessuto osseo coperto da tetraciclina rispetto alla superficie totale dell'osso trabecolare;
- *bone formation rate*: volume di tessuto osseo mineralizzato formato per unità di superficie al giorno (deriva dalla misura del *mineralizing perimeter* e dal calcolo della apposizione minerale);
- *adjusted apposition rate*: volume di tessuto osseo mineralizzato formato per unità di superficie ossea coperta da osteoide al giorno.

Per quanto riguarda la microarchitettura vengono utilizzati il numero, lo spessore e la separazione delle trabecole insieme ad altri indici più complessi

L'aumento del rimodellamento osseo, soprattutto a livello della superficie endostale, è la caratteristica principale del coinvolgimento scheletrico nel PHPT; nei pazienti è presente infatti un' aumento di circa 2-3 volte degli indici del turnover: *osteoid perimeter*, *osteoid area*, *mineralizing perimeter* e *bone formation rate*. L'aumento di questi indici è correlato con i valori del PTH, anche in assenza di manifestazioni cliniche e radiologiche relative all'interessamento scheletrico. Nell'osso corticale gli studi istomorfometrici hanno confermato i dati ottenuti con gli studi densitometrici ovvero una riduzione della massa ossea soprattutto a livello endostale, con riduzione dello spessore e aumento della porosità del 30% (8, 9). A livello dell'osso trabecolare, nonostante l'incremento del turnover osseo (di circa il 50%), il volume osseo è mantenuto e talvolta aumentato nei pazienti affetti da PHPT rispetto ai controlli. L'aumento del volume determina una maggiore resistenza alle forze compressive (9).

La microarchitettura ossea è, insieme alla densità minerale ossea (BMD), uno dei parametri fondamentali per la valutazione della resistenza ossea. Nel PHPT è stato evidenziato, attraverso la valutazione della superficie trabecolare e del *bone perimeter*, un aumento del numero delle trabecole e una riduzione della loro separazione. Valutando questi indici in funzione dell'età in pazienti con PHPT e in soggetti di controllo è stata evidenziata che livelli di PTH modestamente elevati possono ritardare i normali processi di invecchiamento della microarchitettura dell'osso trabecolare.

Durante l'invecchiamento fisiologico della donna la perdita di massa ossea a livello trabecolare avviene attraverso un aumento del rimodellamento osseo, che determina la riduzione del numero e l'aumento della separazione delle trabecole senza significativa riduzione del loro spessore. Nel PHPT la riduzione della massa ossea con l'età avviene con meccanismi diversi; la microarchitettura delle trabecole è infatti conservata senza riduzione delle connessioni trabecolari; si verifica però una riduzione

dello spessore di ogni trabecola.

Confrontando pazienti affetti da PHPT e soggetti di controllo è stato osservato che, mentre in entrambi i gruppi è presente una riduzione del volume totale delle trabecole, nei pazienti affetti da PHPT il numero e la separazione delle trabecole non risulta ridotto rispetto ai controlli, ma diminuisce il loro spessore. La biopsia eseguita a livello della cresta iliaca nei pazienti con PHPT dimostra che le trabecole sono interconnesse tra loro in misura maggiore rispetto ai controlli (10).

I meccanismi che determinano il mantenimento del volume dell'osso, nonostante l'aumento del turnover, devono essere ancora chiariti.

Delling, (11) in un'analisi eseguita su 391 pazienti, ha proposto che la microarchitettura dell'osso viene mantenuta grazie al perfetto accoppiamento tra riassorbimento e neoformazione insieme all'aumento di attività ed emivita degli osteoblasti.

Attraverso la ricostruzione della sequenza di rimodellamento Eriksen (12, 13), ha evidenziato che la frequenza di attivazione delle unità di rimodellamento osseo (BMU) è aumentata, ma il riassorbimento degli osteoclasti e la neoformazione degli osteoblasti in ogni unità di rimodellamento sono ridotte. Secondo questo modello, l'aumento del turnover osseo si realizza tramite un aumento del numero delle unità di rimodellamento osseo attivate ma all'interno di ognuna di esse la quantità di osso "rimaneggiato" è inferiore. Pertanto, la profondità di erosione, la neoformazione ossea e lo spessore di ogni unità di rimodellamento sono ridotte.

Altri studi riportano che la durata della neoformazione ossea in ciascuna unità di rimodellamento è maggiore nei pazienti affetti da PHPT rispetto a soggetti di controllo; ciò significa che gli osteoblasti formano matrice ossea per un tempo più lungo, determinando un'apposizione ossea quantitativamente maggiore e questo potrebbe spiegare l'aumento del spessore osseo riportato in alcuni studi (14).

Uno studio di Christiansen (15) ha confermato l'aumento del numero di BMU attivate con aumento complessivo dello spazio che va incontro a rimodellamento e la riduzione della superficie in fase quiescente. In questo studio, tuttavia, non veniva evidenziata alcuna differenza tra la quantità dell'osso riassorbito e neoformato in ciascuna unità di rimodellamento tra pazienti con PHPT e soggetti di controllo. Queste osservazioni sono in accordo con la perdita di massa ossea reversibile nel PHPT. Infatti molti studi hanno dimostrato che dopo la paratiroidectomia, parallelamente ad una riduzione dei marcatori di rimodellamento osseo, suggestivi di una normalizzazione del turnover, è presente un aumento della BMD a livello dell'osso trabecolare. L'aumento della BMD corrisponde all'apposizione di osso nelle unità di rimodellamento attivate. Tuttavia, l'apposizione di nuovo osso in ogni unità di rimodellamento non spiega l'aumento di massa ossea che si verifica a lungo-termine (2, 16) come dimostrato nello studio di Silverberg (2) in cui l'aumento della massa ossea a livello della colonna e del femore si verifica anche dopo 10 anni dall'intervento chirurgico. Questo aumento può essere attribuibile da un lato, alla mineralizzazione secondaria che si verifica in ogni unità di rimodellamento osseo precedentemente attivata e riempita con osso neoformato, e dall'altro, al ripristino del normale ritmo circadiano del PTH che possiede un effetto anabolico sull'osso trabecolare.

Il meccanismo attraverso il quale viene mantenuta la connessione delle trabecole, nonostante l'aumento delle BMU e la riduzione dello spessore è stato individuato nella ridotta profondità dello spazio di riassorbimento in ogni unità di rimodellamento; questa ridotta profondità nell'erosione potrebbe derivare da una ridotta attività osteoclastica. Gli osteoclasti, inoltre, modificano la direzione del riassorbimento scavando un tunnel parallelo alla superficie sotto l'influenza di aumentati livelli di PTH. Al contrario, nella post-menopausa la zona di riassorbimento è perpendicolare alla superficie e di conseguenza più profon-

da. Nel PHPT, pertanto l'erosione è più superficiale consentendo alle trabecole di rimanere interconnesse, anche se più sottili.

L'azione del PTH sugli osteoclasti è diversa tra osso trabecolare e corticale. Nell'osso corticale infatti gli osteoclasti, per azione del PTH, hanno un comportamento più aggressivo determinando, soprattutto a livello della zona corticomidollare, aree di riassorbimento più profonde, riducendo lo spessore dello strato di osso corticale. Dopo l'intervento di paratiroidectomia, il lento e modesto aumento della massa ossea riflette sia il turnover più lento sia il comportamento osteoclastico.

Studi eseguiti in ratti trattati con somministrazione intermittente di PTH, hanno dimostrato l'effetto anabolico del PTH attraverso l'evidenza istologica di un aumento della neoapposizione per aumentata sintesi del collagene. Lo stimolo anabolico del PTH è stato evidenziato anche nei pazienti affetti da PHPT per lo sviluppo di osteosclerosi a livello dello scheletro assiale e femorale e nelle metafisi delle ossa lunghe.

MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE

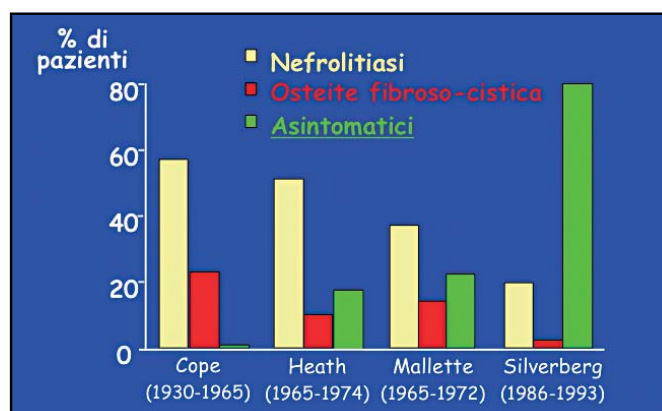
I primi studi di Albright e Reifstein (17, 18) indicavano il PHPT come "stone and bone disease" ovvero le manifestazioni più frequenti erano i calcoli renali e l'interessamento osseo con dolore, fratture, deformità scheletriche. Il quadro osseo nella sua manifestazione conclamata veniva definito come osteite fibroso-cistica ed era presente in circa il 15 % dei casi. A livello radiologico, venivano evidenziati più frequentemente il riassorbimento sottoperiostale a livello delle falangi, delle ossa craniche e delle ossa lunghe, osteopenia marcata, osteoporosi fratturativa e tumori bruni.

L'introduzione delle metodiche automatiche di dosaggio della calcemia, divenute di ampio uso negli anni '70, ha consentito di individuare un nuovo fenotipo della malattia che è divenuta asintomatica, con lieve ipercalcemia e con un diverso quadro di interessamento osseo.

La diversa presentazione della malattia con ridotta incidenza delle manifestazioni scheletriche classiche e in particolare dell'osteite fibroso-cistica è stata causata anche dalla diminuita incidenza di ipovitaminosi D. In particolare, questo è avvenuto negli Stati Uniti negli anni '50, precedentemente all'introduzione delle metodiche automatiche di dosaggio della calcemia, con la supplementazione di alcuni alimenti con la vitamina D. A conferma di ciò, la riduzione nell'incidenza delle manifestazioni scheletriche non si è verificata in quei paesi dove il deficit di vitamina D è ancora endemico (ad esempio in India)

La maggior parte dei pazienti con PHPT non presenta attualmente i classici segni e sintomi del coinvolgimento scheletrico. La frequenza delle manifestazioni scheletriche si è ridotta dal 23 % delle prime casistiche (19) a meno del 2 % in quelle recenti (1, 20) (Figura 1).

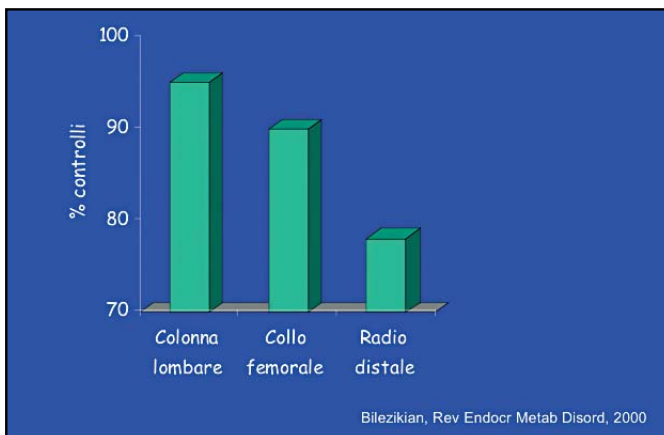
Figura 1. Iperparatiroidismo Primario: modalità di presentazione



L'assenza di malattia ossea conclamata, tuttavia, non esclude un coinvolgimento scheletrico anche nei pazienti con malattia asintomatica con riduzione della densità minerale ossea e aumento del turnover. L'uso della densitometria ossea nella diagnosi dell'osteoporosi, peraltro divenuta di uso comune parallelamente alla modifica del quadro epidemiologico del PHPT (da sintomatico in asintomatico) ha consentito di individuare il diverso interessamento scheletrico nella malattia asintomatica.

Il PTH ha un effetto catabolico preferenziale per l'osso corticale (come a livello del terzo distale del radio) mentre ha proprietà anaboliche nei siti ricchi di osso trabecolare (colonna vertebrale). L'interessamento scheletrico nel PHPT riflette queste proprietà fisiologiche; infatti la riduzione della densità minerale ossea è presente a livello del terzo distale del radio rispetto a soggetti normali comparabili per età e sesso, mentre la riduzione della densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale è di entità minore o assente. L'interessamento del femore che contiene osso trabecolare e corticale è intermedio tra quello radiale e quello vertebrale (Figura 2). Questo effetto è stato osservato anche in

Figura 2. Densitometria ossea nell'iperparatiroidismo primario



donne in post-menopausa che non assumono la terapia estrogenica; il mantenimento della BMD a livello della colonna vertebrale è particolarmente rilevante in quanto protettivo contro la perdita precoce di massa ossea che consegue alla carenza estrogenica dell'immediato periodo post-menopausale.

Dato l'aumento dei casi di PHPT "lieve", si è posta la necessità di selezionare i pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico. A tale scopo nel 1990, l'NIH (National Institutes of Health) ha definito le linee-guida per individuare i pazienti da sottoporre alla chirurgia, sulla base delle quali i pazienti con PHPT lieve, se attentamente monitorati nel tempo, potevano non ricorrere all'intervento. Per quanto riguarda la massa ossea l'intervento chirurgico veniva indicato quando la BMD a livello radiale, espressa in termini di Z-score, era ridotta di due deviazioni standard.

Lo studio di Silverberg (2) eseguito in pazienti con PHPT lieve seguiti per dieci anni, ha dimostrato che i pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, presentano una stazionarietà del quadro osseo a livello vertebrale, femorale e radiale ed una assente progressione degli indici biochimici di malattia, dei marcatori di rimodellamento osseo e della funzione renale. La stabilità della densità minerale ossea è confermata anche da dati istomorfometrici in cui viene evidenziata la conservazione della microarchitettura trabecolare senza perdita di connessione tra le trabecole. In un sottogruppo di pazienti non trattati, tuttavia, è presente, nel 12% dei casi, una progressione della malattia ossea valutata in termini di Z-score radiale.

Nello stesso studio sono stati osservati anche pazienti sottoposti a trattamento. Dopo la correzione chirurgica della malattia è evidente la rapida normalizzazione dei marcatori di rimodellamento osseo. Come già evidenziato in precedenza in alcuni studi (21-24) dopo l'intervento chirurgico è presente una rapida normalizzazione dei marcatori di riassorbimento osseo, mentre i marcatori di neoformazione si riducono più lentamente. Questi dati dimostrano che dopo l'intervento chirurgico è presente una modifica del rimodellamento osseo in senso anabolico. Dopo l'intervento è presente, inoltre, un aumento della massa ossea sia a livello vertebrale che femorale di circa il 10-12%. L'aumento di massa ossea si verifica prevalentemente nel primo anno dopo l'intervento ma una tendenza all'incremento è presente per un periodo della durata di 10 anni (2) sia a livello vertebrale che femorale. L'aumento della massa ossea in entrambi i siti si verifica nonostante l'invecchiamento durante il quale fisiologicamente avviene la perdita di massa ossea. La densità minerale ossea sia a livello vertebrale che femorale aumenta anche nel sottogruppo di donne in post-menopausa e questo aumento è più marcato nelle pazienti che presentano osteopenia vertebrale. La massa ossea a livello radiale non si modifica significativamente dopo l'intervento. Nei siti ricchi di osso trabecolare si assiste quindi ad un apparente paradosso ovvero prima dell'intervento chirurgico questi sono protetti dall'azione anabolica del PTH mentre dopo l'intervento sono i siti maggiormente coinvolti nel recupero di massa ossea. Questo incremento nei siti ricchi di osso trabecolare potrebbe essere spiegato dal fatto che l'osso trabecolare (osso maggiormente interessato dal turnover prima dell'intervento) risente in misura maggiore del riempimento dello spazio di rimodellamento. L'osso corticale, invece, anche se maggiormente colpito dalla malattia, possiede un turnover più lento e pertanto risente in misura minore del recupero di massa ossea che deriva dal riempimento dello spazio di rimodellamento.

MANIFESTAZIONI RADIOLOGICHE:

Il segno radiologico specifico del PHPT è il riassorbimento sottoperiosteale dell'osso corticale in sedi tipiche ovvero a livello della II e III falange della mano (lato radiale) e al terzo distale delle clavicole (Figura 3).

Figura 3. Osteopatia falangea



Nei casi più gravi è presente un riassorbimento a livello delle ossa del cranio con aspetto a "sale e pepe" (Figura 4). Dal punto di vista istologico sono evidenti aree di riassorbimento a forma di tunnel la cui superficie è ricoperta da osteoclasti.

Nell'osso trabecolare le aree di riassorbimento penetrano profondamente nelle trabecole determinando la formazione di lacune riempite con

Figura 4. Lesioni litiche cranio

osteoclasti e tessuto fibroso. Le lacune di Howship sulla superficie delle ossa e i tunnel dove avviene il riassorbimento vengono riempiti con tessuto fibroso e osteoide. La deposizione di tessuto fibroso determina fibrosi peritrabecolare e in casi estremi fibrosi del midollo. Nel PHPT moderato l'osso riassorbito non viene rimpiazzato da tessuto fibroso e osteoide

Un altro aspetto radiologico classico del PHPT grave è la formazione di cisti che danno quadro dell'osteite fibroso-cistica (Figura 5). Le zone di

Figura 5. Osteite fibrosa cistica

riassorbimento osteoclastico nell'osso corticale sono responsabili della formazione di cisti, successivamente riempite con tessuto fibroso. Se queste aree di tessuto fibroso altamente vascolarizzato contengono zone emorragiche assumono un colore rossastro; da ciò deriva il termine di tumore bruno. Dal punto di vista microscopico i tumori bruni contengono globuli rossi, aree emorragiche, pigmenti emosiderinici fagocitati dagli osteociti, osso trabecolare neoformato e non ancora mineralizzato, osteoblasti, macrofagi e cellule giganti multinucleate.

La perdita della lamina dura a livello dentale è un'altra manifestazione radiologica di marcato riassorbimento dell'osso corticale.

FRATTURE

Dal momento che la densità minerale ossea è un importante fattore predittivo del rischio di frattura, l'incidenza delle fratture nel PHPT dovrebbe essere aumentata a livello dell'osso radiale e ridotta a livello della colonna lombare. Tuttavia, i dati presenti in letteratura non sono conclusivi. Mentre esiste un accordo sull'aumento delle fratture totali (25-26) e radiali per quanto riguarda le fratture vertebrali alcuni autori

(25, 27) hanno riportato un'aumentata incidenza di fratture, altri studi non hanno confermato questo aumento (28-29).

Nello studio di Khosla (25), è stato osservato un gruppo di 407 pazienti residenti a Rochester (Minnesota) affetti da iperparatiroidismo primitivo diagnosticato in un intervallo di tempo di 28 anni (dal 1965 al 1992). I dati sono stati raccolti in modo retrospettivo dal momento della diagnosi fino alla morte del paziente o alla visita medica più recente. Il gruppo dei pazienti rifletteva il quadro epidemiologico della malattia ovvero si trattava per la maggior parte di donne in post-menopausa con PHPT asintomatico.

I risultati di questo studio evidenziano un significativo incremento del rischio di fratture a livello delle vertebre, del radio distale, delle coste, della pelvi con conseguente incremento del rischio complessivo di frattura in questi pazienti; non era invece evidente un aumentato rischio di fratture di femore. L'incidenza cumulativa di fratture vertebrali, radiali e costali e di tutte le fratture osservata nei pazienti con PHPT rispetto all'incidenza attesa nella popolazione in base all'età e al sesso è aumentata. In accordo con i dati precedenti, Vestergaard (26) ha riportato gli stessi risultati su 674 pazienti affetti da iperparatiroidismo trattati chirurgicamente in Danimarca dal 1979 al 1997. I pazienti di questo studio erano affetti da PHPT con ipercalcemia più marcata rispetto alla popolazione di Rochester e nel 25 % dei casi presentavano nefrolitiasi; si trattava cioè di una popolazione con malattia più grave rispetto alla precedente. Tuttavia, per quanto riguarda le fratture veniva osservata un'incidenza di fratture vertebrali, femorali, radiali e di tutte le fratture, complessivamente simile a quella dello studio di Khosla (25); il rischio di fratture inoltre era considerevolmente ridotto dopo la paratiroidectomia. L'aumento delle fratture vertebrali, non concorda con l'effetto anabolico del PTH sull'osso trabecolare. Per spiegare questo apparente paradosso sono state fatte alcune ipotesi: a) errore di tipo epidemiologico ovvero i pazienti affetti da PHPT, con una sintomatologia suggestiva di una frattura vertebrale sono maggiormente sensibilizzati all'esecuzione di una Rx mirata rispetto a quanto avviene in soggetti non affetti; b) l'aumento delle fratture vertebrali avviene in quel sottogruppo di pazienti con osteopenia vertebrale; c) l'aumento del turnover osseo con conseguente aumento della quantità di osso che va incontro a rimodellamento. Indipendentemente dallo sviluppo di osteopenia, in un sottogruppo di pazienti può essere presente un aumento del rimodellamento che determina una maggiore perforazione trabecolare con riduzione della resistenza dell'osso; d) presenza di un riassorbimento della porzione corticale delle vertebre con riduzione della resistenza dell'osso al carico e aumento del rischio di frattura.

Per le fratture femorali lo studio di Larsson (30), in un gruppo di 1373 donne e 551 uomini affetti da PHPT, non ha evidenziato un aumento del rischio, anche se veniva osservata una certa tendenza all'aumento delle fratture di femore nell'uomo, con riduzione di tale rischio dopo l'intervento di paratiroidectomia.

NUOVE LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

L'evidenza fornita da alcuni studi che in un sottogruppo di pazienti è presente una maggiore riduzione della BMD a livello della colonna vertebrale con minor coinvolgimento dell'osso radiale, il recupero di massa ossea presente maggiormente a livello dell'osso trabecolare dopo la paratiroidectomia e i dati sulle fratture hanno determinato la revisione dei precedenti criteri per l'intervento chirurgico dell'NIH. Pertanto, nel 2002 il "Workshop on asymptomatic hyperparathyroidism" ha stabilito i nuovi criteri per l'intervento chirurgico, consigliando il trattamento in

tutti i pazienti con osteoporosi indipendentemente dalle sedi di rilievo (Tabella I) (31).

Tabella I. Vecchi e nuovi criteri per la PTX nelPHPT asintomatico

Parametri	NIH, 1991	Workshop, 2002
calcemia (al di sopra del limite superiore del range di normalità)	1-1.6 mg/dl	1.0 mg/dl
Calciuria delle 24 ore	>400 mg	>400 mg
Clearance della creatinina	Ridotta del 30%	Ridotta del 30%
Densità minerale ossea	Z-score <-2.0 (radio distale)	T-score <-2.5 qualsiasi sito
Età	<50	<50

Bilezikian et al. JCEM2002

TERAPIA MEDICA DEL PHPT

Nei pazienti che per vari motivi eseguono l'intervento chirurgico è opportuno trattare le complicanze scheletriche della malattia. Vari farmaci sono stati proposti a questo scopo (estrogeni, raloxifene, bisfosfonati e calciomimetici), ma allo stato attuale i dati sono ancora limitati. Per quanto riguarda gli estrogeni alcuni studi hanno mostrato che la terapia estro-progestinica sostitutiva nelle pazienti in post-menopausa affette da PHPT riduce i livelli della calcemia, della calciuria e dei marcatori di rimodellamento osseo senza modificare i livelli di PTH. Inoltre, tale terapia limiterebbe la perdita di massa ossea dovuta al PHPT (32). Tali effetti sono da ricondursi all'effetto di contenimento da parte degli estrogeni del rimodellamento osseo, sia nella fase di riassorbimento che in quella di neoformazione, ostacolando l'azione a livello osseo del PTH (33-34).

Il raloxifene, modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, agendo come agonista degli estrogeni a livello osseo potrebbe determinare gli stessi effetti antirassorbitivi e i medesimi effetti sul metabolismo minerale nelle donne in postmenopausa affette da PHPT. Solo uno studio randomizzato caso-controllo, peraltro limitato a 18 pazienti, ha valutato l'effetto della terapia con raloxifene (60 mg/die per 8 settimane) in donne in post-menopausa con PHPT (asintomatico, PHPT persistente dopo intervento chirurgico, pazienti che rifiutavano l'intervento chirurgico) (35). Questo studio dimostra che il raloxifene determina una riduzione dei livelli di calcemia e dei marcatori di rimodellamento osseo (sia di quelli propri della fase di riassorbimento che dei marcatori di neoformazione) in donne in post-menopausa con PHPT lieve (entro 8 settimane dall'inizio del trattamento), analogamente a quanto avviene con la terapia estrogenica. Non ci sono, invece, modifiche nei livelli di PTH. Con la sospensione del trattamento i livelli di calcemia e dei marcatori di rimodellamento osseo ritornano entro un mese ai valori basali.

Un ulteriore studio ha descritto l'effetto di un anno di trattamento con raloxifene sulla calcemia e sulla massa ossea in tre donne affette da PHPT asintomatico, dimostrando un incremento di BMD pari a 3,4% a livello lombare e pari a 2,5% a livello femorale (36).

La terapia con raloxifene può costituire una terapia medica alternativa per la prevenzione della perdita di massa ossea in donne in postmenopausa affette da PHPT lieve, in cui l'intervento di paratiroidectomia non è ritenuto necessario. L'effetto ipocalcemizzante potrebbe essere vantaggioso nelle pazienti con PHPT più severo in cui la chirurgia sia controindicata. Inoltre, data l'aumentata prevalenza del PHPT nelle pazienti affette da cancro mammario, tali pazienti potrebbero benefi-

ciare del duplice effetto del raloxifene (anti-estrogenico a livello del tessuto mammario e simil-estrogenico a livello osseo).

I bisfosfonati rappresentano una forte attrattiva per la loro potente azione di inibizione sul riassorbimento osseo e molti studi hanno confermato la loro efficacia nell'osteoporosi postmenopausale.

Sebbene il meccanismo della perdita di massa ossea nel PHPT sia differente da quello dell'osteoporosi postmenopausale, alcuni studi hanno già dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati nell'aumentare la massa ossea in questa patologia. Come precedentemente indicato nei soggetti con PHPT l'eccesso di PTH determina un aumento della frequenza di attivazione dell'unità di rimodellamento osseo. I bisfosfonati inibiscono gli osteoclasti legandosi ai cristalli di idrossiapatite della matrice ossea, proprio quando le superfici ossee sono soggette alla fase di rimodellamento agendo da potenti inibitori del riassorbimento osseo. In base a queste osservazioni, i bisfosfonati, sono stati proposti nel trattamento del PHPT.

Alcuni autori hanno dimostrato come l'utilizzo dell'alendronato per 2 anni in pazienti affetti da PHPT lieve con ridotta densità ossea, determini un'inibizione del turnover osseo.

Nello studio randomizzato di Khan (37), sono stati arruolati 44 pazienti affetti da PHPT asintomatico, con ridotta massa ossea (Tscore < -1, a livello lombare e/o femorale e/o radiale). I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a due gruppi: il primo trattato con alendronato (ALN) alla dose di 10 mg/die per 2 anni consecutivi; il secondo, trattato con placebo, per 12 mesi e poi con ALN alla stessa dose per i successivi 12 mesi. Alla fine del 1°anno i pazienti trattati con ALN presentavano un significativo aumento della BMD lombare femorale con ulteriore incremento nei successivi 12 mesi. Al contrario, i pazienti del gruppo-placebo non mostravano variazioni significative della massa ossea rispetto al basale nel 1°anno; nel successivo anno di trattamento con ALN presentavano invece un significativo incremento della BMD lombare e femorale. L'aumento della BMD che si osserva nel primo anno di trattamento con ALN è verosimilmente dovuto all'inibizione del riassorbimento osseo con conseguente riduzione della frequenza di attivazione dell'unità di rimodellamento osseo e quindi progressivo "riempimento" del remodelling space. L'ulteriore aumento nel corso del 2° anno di terapia è verosimilmente dovuto al persistere dell'inibizione del turnover osseo ed ad un aumento della mineralizzazione secondaria. La BMD radiale, invece, non presentava differenze statisticamente significative in entrambi i gruppi né al 12° né al 24° mese di osservazione. Questo risultato non sorprende considerando il fatto che a livello del radio, dove prevale l'osso corticale, il turnover osseo è più lento e si modifica poco o affatto con la terapia anti-rassorbitiva.

In un altro studio Rossini e coll. hanno riportato un aumento sia della BMD lombare (8.6%) che femorale (4.8%) in donne in postmenopausa affette da PHPT, trattate con ALN alla dose di 10 mg a giorni alterni per 2 anni.

L'andamento dei marker di turnover osseo nei pazienti con PHPT trattati con ALN è simile a quanto osservato nell'osteoporosi. Tuttavia, nei pazienti con PHPT la riduzione stabile del rimodellamento riveste una maggiore importanza rispetto all'osteoporosi poiché nel PHPT si ha un più elevato aumento del turnover osseo. La riduzione del turnover ed il concomitante aumento della BMD potrebbero essere associati, analogamente a quanto osservato nell'osteoporosi, ad una riduzione del rischio di frattura nei pazienti con PHPT; va ricordato comunque che si tratta di due condizioni diverse dal punto di vista fisiopatologico.

Recenti studi hanno dimostrato che i calciomimetici pur essendo in grado di ridurre i livelli di calcemia e paratormone, agendo direttamente sul recettore-sensore del calcio a livello della cellula paratiroidea, non determinano cambiamenti nella BMD.

BIBLIOGRAFIA

1. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4:283-91
2. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A ten-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1249-55
3. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, et al. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5415-22
4. Steiniche T, Christiansen P, Vesterby A, et al. Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance and remodeling before and 3 years after surgical treatment. *Bone* 2000; 26:535-43
5. Suda T, Takahashi N, Martin T. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992; 13:66-80
6. Grey A, Mitnick M, Shapses S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption-A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3450-4
7. Dempster D, Cosman F, Parisien M, et al. Shen. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14:690-709
8. Frost HM, Villanueva AR, Jaworski ZF, et al. Evaluation of cellular-level haversian bone resorption in human hyperparathyroid states. A preliminary report. *Henry Ford Hosp Med. J* 1969; 17: 259-66
9. Christiansen P, Steiniche T, Vesterby A, et al. Primary hyperparathyroidism: iliac crest trabecular bone volume, structure, remodelling, and balance evaluated by histomorphometric methods. *Bone* 1992; 13:41-9
10. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:930-8
11. Delling G. Bone morphology in primary hyperparathyroidism. A qualitative and quantitative study of 391 cases. *Appl Pathol* 1987; 55:489-94
12. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism. *Bone* 1997; 7:213-21
13. Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endoc Rev* 1986; 7:349-408
14. Dempster DW, Parisien M., Silverberg SJ, et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1562-6
15. Christiansen P, Steiniche T, Vestrby A, et al. Primary hyperparathyroidism: iliac crest trabecular bone volume, structure, remodeling and balance evaluated by histomorphometric methods. *Bone* 1992; 13:41-9
16. Silverberg SJ, Gartemberg F, Jacobs TP, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:729-34
17. Albright F, Aub JC, Baner W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proven cases from one clinic. *JAMA* 1934; 102:1276-87
18. Albright F, Reifenstein EC: *The parathyroid glands and metabolic bone disease*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1948
19. Cope O. The story of hyperparathyroidism at Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966; 21:174-82
20. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Dis* 2000; 1:237-45
21. Seibel MJ, Gartemberg F, Silverberg SJ, et al. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:481-6
22. Guo CY, Thomas WER, Al-Dehaimi AW, et al. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3847-3491
23. Tanaka Y, Funabashi H, Imai T, et al. Parathyroid function and bone metabolic markers in primary and secondary hyperparathyroidism. *Seum Surg Oncol* 1997; 14:1256-133
24. Minisola S, Romagnoli E, Scarnecchia L, et al. Serum CITP in patients with primary hyperparathyroidism: studies in basal conditions and after parathyroid surgery. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:587-91
25. Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1700-7
26. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321:598-602
27. Dauphine RT, Riggs BL, Scholz DA. Back pain and vertebral crush fractures: an unrecognized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1975; 83:365-7
28. Wilson RJ, Rao DS, Ellis B, et al. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med* 1988; 109:959-62
29. Johnson BE, Lucasey B, Robinson RG, et al. Contributing diagnoses in osteoporosis. *Arch Intern Med* 1989; 149:1069-72
30. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, et al. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Inter Med* 1993; 234:585-93
31. Bilezikian JP, Potts JT et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21 st century. *JBMR* 2002; 17:2-11
32. Gery AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal

- women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 360-368.
33. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160:2161-6
 34. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17:146-9
 35. Rubin MR, Lee HK, McMahon DJ, et al. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1174-8
 36. Zanchetta JR, Bogado C. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001; 1:189-90
 37. Khan AA., Bilezikian JP, Kung AWC, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3319-21