

PARATIROIDELE

Ionul de calciu

- ❑ Cuplarea excitatiei cu contractia in muschi si cord;
- ❑ Transmiterea sinaptica;
- ❑ Agregarea plachetara;
- ❑ Coagulare;
- ❑ Secretia hormonilor prin exocitoza;
- ❑ Mesager secund intracelular.

Ionul de calciu

- 50% din calciul total seric este prezent in forma ionizata;
- Restul este legat de albumina (40%) sau complexat cu anioni ca fosfatul si citratul (10%).
- Doar calciul ionic este activ si este reglat de PTH si vitamina D.

GLANDELE PARATIROIDE

- Situate pe fata posterioara a tiroidei:
 - 2 superioare (lateral de istm)
 - 2 inferioare (la polul inferior al lobilor tiroidieni)
- Pot fi lipite de capsula tiroidiana, inglobate in tesutul tiroidian sau posterior de esofag, rar: ectopice – in mediastin, pericard;
- Celulele - **principale** secreta PTH si sunt dispuse in cuiburi sau cordoane;
 - **oxifile** – dispersate, functie necunoscuta;
- Vascularizatia - a. tiroidina inferioara sau superioara;
 - venele → v.jugulara.
- Inervatia – lantul simpatic cervical.

PARATHORMONUL (PTH)

- Polipeptid cu 84 de aminoacizi;
- Sinteza – in celulele principale:
preproPTH → proPTH → PTH ;
- Se stocheaza in granulele secretorii si se elibereaza prin exocitoza;

REGLAREA SINTEZEI SI SECRETIEI DE PTH

- Feed-back negativ exercitat de calcemie;
In *hipocalcemia cronica* → **hiperplazia** celulelor PT → transformare adenomatoasa
In *hipercalcemia cronica* → ↓ **nr si activitatea** celulelor PT (hipoparatiroidismul tranzitor post excizia unui adenom PT hipersecretant)
- Mg este necesar pt o secretie normala de PTH;
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhiba puternic secretia de PTH

ACTIUNILE PTH

■ LA NIVEL RENAL :

- Crește reabsorbția tubulară distală de calciu;
- Scade reabsorbția tubulară proximală de fosfați;
- Crește activitatea 1 α -hidroxilazei;
- Scade reabsorbția de bicarbonat în tubul contort proximal

ACTIUNILE PTH

■ LA NIVEL INTESTINAL

- Stimuleaza reabsorbția calciului în mod indirect, prin calcitriolul al cărui formare o stimulează la nivel renal;

ACTIUNILE PTH

■ LA NIVEL OSOS

- promoveaza resorbtia ososa osteoclastica;
- mecanism: stimuleaza productia de RANKL de catre osteoblaste, acesta actioneaza pe receptorul RANK al precursorilor osteoclastici → diferentiere si activare
- in administrare intermitenta, datorita cuplarii resorbtiei cu osteosinteza (remodelare osoasa), PTH-ul stimuleaza turn-overul osos → cresterrea masei osoase (tratamentul osteoporozei).

CALCITONINA

- Secretata de celulele parafoliculare C ale tiroidei;
- Reglarea secretiei: cresterea calcemiei stimuleaza secretia; somatostatinul scade secretia
- Actiune: antihipercalcemianta
- La nivel osos – inhiba resorbtia osoasa si activitatea osteoclastelor.
- La nivel renal – creste eliminarea urinara de calciu, fosfor, Mg.

CALCITONINA

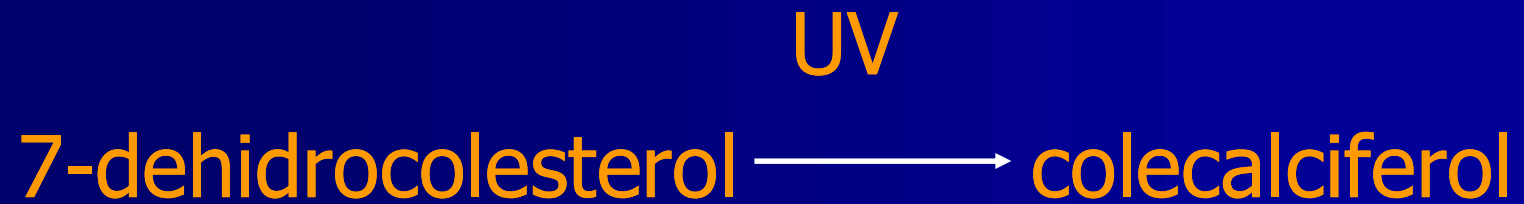
- Nu are rol fiziologic esential la om;
- Este importanta ca marker tumoral in CMT;
- Are cateva utilizari terapeutice ca inhibitor al resorbtiei osoase in boala Paget, osteoporoza algica si criza hipercalcemica.

VITAMINA D

- **VITAMINA D3** = colecalciferol – sinteza in piele, sub actiunea UV, se gaseste in tesuturile animale, uleiul de peste, ou
- **VITAMINA D2** = ergocalciferol – in plante

VITAMINA D

In piele:



In plante:



METABOLISMUL VITAMINEI D

Vitamina D (D2/D3)

Ficat



25-hidroxilaza

25-HO-vitamina D

24-hidroxilaza



Rinichi

24,25-(HO)₂-vitamina D

Rinichi



1-α-hidroxilaza

1,25-(HO)₂-vitamina D

FORME CIRCULANTE

- ❖ Vitamina D = D2, D3

Circula legata de transcalfiferol = vit D binding globuline (α -globulina)

- ❖ 25-HO-vitamina D = **CALCIDIOL** forma **circulanta majora**

- ❖ 24,25-(HO)₂-vitamina D

- ❖ 1,25-(HO)₂-vitamina D = **CALCITRIOLUL** **metabolitul activ**

REGLAREA SINTEZEI DE CALCITRIOL

- ★ Calciul, prin mecanism indirect: scaderea calcemiei → creșterea secreției PTH → creșterea sintezei de calcitriol
- ★ Fosforul, prin mecanism direct: scaderea fosfatemiei → creșterea sintezei de calcitriol

1- α -hidroxilaza renala:

- Stimulata de: PTH, GH (IGF1)
- Inhibata de: calcitriol

ACTIUNILE VITAMINEI D

- LA NIVEL INTESTINAL - stimuleaza absorbtia calciului si fosforului (prin Ca binding protein).
- LA NIVEL RENAL – creste reabsorbtia de calciu si fosfor.
- LA NIVEL OSOS – favorizeaza mineralizarea osoasa prin raport adecvat $\text{Ca/P} = 1,33-1,55$.
 - stimuleaza sinteza de osteocalcina si collagen in osteoblaste.

Nivel inadecvat de Vitamina D

- Nu exista un consens privind nivelul inadecvat de Vitamina D;
- Concentratia 25(OH)D <30 ng/ml (75 nmol/L) a fost sugerata ca indicator al insuficientei de Vitamina D;

Consecinta: ↓ masei osoase

- Scaderea formarii matricei osoase
- Absorbtie suboptima de calciu cu mineralizare deficitara a matricei osoase;
- Cresterea PTH-ului (hiperparatiroidism secundar).

HIPERCALCEMIA

ETIOLOGIE

1. Hiperparatiroidism primar:

- sporadic
- familial
- asociat sd MEN 1 si MEN 2A

2. Alte forme de hiperparatiroidism

- hipercalcemia hipocalciurica familiala benigna
- tratamentul cu litiu
- hiperparatiroidismul tertiar din IRC

3. Asociata neoplaziilor:

- mecanism umoral: PTHrP (tumori solide), calcitriol (limfoame), PTH ectopic
- metastaze osteolitice (mielom multiplu, leucemie)

4. Sarcoidoza si boli granulomatoase

Prin calcitriol (celulele exprima 1α hidroxilaza)

5. Endocrinopatii

- tireotxicoza
- insuficienta corticosuprarenala
- feocromociton (PTHrP)

6. Indusa medicamentos

- intoxicatie cu vitamina A, D
- diuretice tiazidice
- litiu

7. Alte cauze:

- imobilizare, IRA
- hipercalcemia idiopatica a copilului

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

- SPORADIC
- FAMILIAL
- Asociat in sd. MEN1 si MEN2A

Leziunea anatomopatologica poate fi:

- adenom paratiroidian - 85% din cazuri
- hiperplazie paratiroidiana- 15% (in MEN 1 si MEN 2A, tulburari ale homeostaziei calcice)
- carcinom paratiroidian – 4%

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

TABLOUL CLINIC

RENAL

1. Datorita hipercalciuriei:

nefrolitiaza

nefrocalcinoza

→ IRC

2. Scaderea reabsorbției Na în TCP →
cresterea eliminării de apă = poliurie →
polidipsie (≤ 5 litri)

3. Scaderea reabsorbției de bicarbonat →
acidoza hiperclorêmica

OSOS

Datorita cresterii resorbtiei este clasic descrisa OSTEITIS FIBROSA CHISTICA

- clinic: - dureri osoase difuze/localizate
 - tumefactii la nivelul oaselor lungi
 - deformari osoase
 - fracturi patologice
- radiologic: - demineralizare neomogena (calota "mancata de molii" sau cu aspect de "sare si piper")
 - resorbtie subperiostala
 - subtierea corticalei
 - chiste osoase: adevarate (continut lichidian) sau tumori brune (osteoclastoame, dispar dupa tratament)

In prezent: osteoporoza, fracturi patologice (dg precoce)

GASTRO-INTESTINAL

- Ulcer peptic (hipercalcemia stimuleaza secretia de gastrina)
- Pancreatita (activarea enzimelor, calcificari)
- Litiaza biliara
- Constipatie, greata, varsaturi
- Dureri abdominale difuze

SNC

- astenie, somnolenta → confuzie, obnubilare
- depresie, scaderea memoriei, psihoza

ALTE MANIFESTARI:

Cardiovascular: HTA, EKG: BAV I

Neuro-muscular: mialgii, forta musculara redusa, atrofii

Oftalmologic: keratopatia in banda

INVESTIGATII PARACLINICE

Analize de laborator:

- hipercalcemie – la cel puțin 3 determinari;
- hipofosfatemie;
- acidoza hiperclorêmica;
- hipercalciurie
- hiperfosfaturie;
- PTH seric crescut;
- turn-over osos crescut (markerii ososi: cross-laps si osteocalcina crescute)

Alte investigatii:

- o radiografii osoase- aspect caracteristic;
- o DEXA
- o ecografia renala
- o EKG etc

Localizarea leziunii paratiroidiene:

- ecografie
- CT
- scintigrama cu tehnetiu-sestamibi.

TRATAMENT

CHIRURGICAL - extirparea adenomului
- hiperplazie – se extirpa 3 ½ din PT

→ “hungry bone syndrome” cu tetanie acuta
(tratament: calciu, calcitriol).

MEDICAMENTOS

- hidratare cu ser fiziologic 2-4l/zi + Furosemid
- bisfosfonati: Pamidronat, Zolendronat
- calcitonina: scade calcemia cu max 2mg/dl, efectul se mentine 5 zile, avantaje: efectul se instaleaza in cateva ore, analgezic (metastaze)
- glucocorticoizi: intox vit A si D, granulomatoze, sarcoidoza, limfom
- agenti calcimimetici – Cinacalcet

INDICATII DE PARATIROIDECTOMIE

- Pacient sub 50 de ani;
- Pacienti ce nu pot fi urmariti medical;
- Calcemie > 1mg/dl fata de valoarea normala;
- Calciurie > 400mg/24ore;
- Scaderea cu 30% a functiei renale;
- Complicatii – osteoporoza, nefrolitiaza/calcinoza;
- Boala neuro-psihiica severa.

HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR

Crestere compensatorie a secretie de PTH in situatii cu:

- 📁 hipocalcemie (Ex: deficitul de vitamina D)
- 📁 rezistenta organelor tinta la actiunea PTH

Pacientii au **hipocalcemie**

Tratament: calciu, calcitriol

HIPERPARATIROIDISMUL TERTIAR

PT hiperplaziate pierde sensibilitatea la calciu si secreta autonom PTH → **hipercalcemie**

Apare la pacientii cu IRC

Tratament: chirurgical

HIPOCALCEMIA

ETIOLOGIE

I. PARATIROID-DEPENDENTA

1. Absenta/insuficienta glandelor PT

- congenitala: sd. DiGeorge
- sd poliglandular autoimun
- dobandita: postchirurgical, postiradiere, infiltrativ

2. Tulburari ale secretiei de PTH:

- hipomagnezieemie

3. Rezistenta periferica la actiunea PTH

- pseudohipoparatiroidismul tip I si II

II. VITAMINA D – DEPENDENTA:

1. Deficitul de vitamina D
2. Deficit de 25 hidroxiolare (boli hepatice, trat HIN)
3. Deficit 1 α -hidroxiolare (IRC, rahitism vitamino D dependent tip I)
4. Rezistentă periferică la 1,25 (HO)₂ D (rahitism vitamino D dependent tip II)

III. ALTE CAUZE:

Hipocalcemie neonatală, boli severe (pancreatită, soc)

TETANIA

Complex de semne:

- de hiperexcitabilitate neuro-musculara
- trofice
- psihice,

care au drept cauza hipocalcemia $\pm$
hipomagneziemia

Forme clinice:

- ❑ Tetania cronică
- ❑ Tetania acută

TETANIA CRONICA (Spasmofilia)

SUBIECTIV

- senzatie de nod in gat – spasm laringian
- spasme esofagiene la deglutitie
- acroparestezii, parestezii periorale
- tulburari neuro-psihiice: anxietate, iritabilitate, stare depresiv-anxioasa, insomnii, cosmaruri, cefalee necaracteristica
- tulburari musculare-fasciculatii, crampe musculare

- Tulburari cardio-vasculare – palpitatii, acrocianoza, extremitati reci, eritem emotional;
- Tulburari digestive – apetit capricios, aspect de colon iritabil, diskinezie biliara, colici biliare;
- Tulburari renale – polakiurie, mictiuni imperioase, tenesme vezicale;

OBIECTIV

1. Semne de hiperexcitabilitate neuro-musculara:

- semnul Chwosteck (nv facial la $\frac{1}{2}$ distantei comisura labiala-tragus)
- semnul Weiss (unghi extern ochi)
- semnul Trousseau ("mana de mamos")

2. TULBURARI TROFICE

- alterari ale smaltului si dentinei → dinti fara luciu, mati, cretati, cu carii, eroziuni pe suprafata;
- unghii friabile, moi, suprafata striata, pete albicioase (leuconichie);
- tegumente reci, aspre, descuamari fine.

3. LA COPIL – tulburari de comportament, ticuri nervoase, tulburari de somn, scaderea performantelor scolare;

INVESTIGATII PARACLINICE

- Hipocalcemie
- Magneziu seric normal sau scazut
- Fosfor normal sau crescut
- Radiologic – spasme esofagiene, stomac hipertonic, aspect de clepsidra, tranzit duodenal rapid, tranzit colonic spastic.
- EKG: unda T aplatizata/izoelectrica, ST si QT alungite

TETANIA ACUTA

- Crize de contractura musculara striata/neteda
- Apar pe fond de tetanie cronica.
- Au aspect de contractura spastica cu parestezii si durere.
- Survin brusc, au durata variabila.
- Sunt favorizate de efort fizic, varsaturi, diaree, hiperpnee, ingestie de substante alcaline.

Musculatura striata

Muschii faciali – contractie la nivelul :

- orbicularul buzelor → bot de peste
- muschi buccinatori → ras sardonice
- maseteri → trismus

Gat – muschii pielosi ai gatului si SCM → torticollis

Torace – muschi toracici si intercostali

Abdomen – abdomen de lemn

Membre – spasm carpal si spasm pedal

Paravertebral - opisthotonus, pleurosthotonus, emprosthotonus.

Musculatura neteda

- o Spasm laringean → dispnee, tiraj, cornaj
- o Spasm esofagian
- o Spasm gastric
- o Spasm intestinal
- o Spasm colecistic
- o Spasm vezical
- o Spasm bronsic

TRATAMENT

Hipocalcemia acuta:

- iv bolus 100 mg calciu elemental (gluconat, citrat)
→ PEV 100mg Ca/ora ~ calcemie → oral 1-3 g/zi
- Diazepam 1 f,im sau 1/2 f iv

Hipocalcemia cronica:

- calciu 1-3g/zi, in mai multe prize, max 1g/priza
± magneziu 100-200mg/zi

- vitamina D - incarcare: calcitriol (Rocaltrol), calcidiol (Alpha D3) doze $\geq 1\mu\text{g}/\text{zi}$ sau colecalciferol 2000-4000UI/zi
 - intretinere: colecalciferol 800Ui/zi
 - malabsorbtie: parenteral
 - deficit de 1 α -hidroxilaza: calcidiol/calcitriol

Monitorizare:

- calcemia (fluctuatii sub acelasi tratament, risc de hipercalcemie care necesita reducerea temporara a dozelor)
- calciuria (risc de nefrolitiază)

Pseudohipoparatiroidism

= rezistenta la PTH

Tip 1A - rezistenta la PTH±hormoni tiroidieni si gonadotropi, asociaza fenotip caracteristic.

Clinic – “osteodistrofia ereditara Albright”: statura mica, fata rotunda, metacarpiene IV si V scurte, obezitate, anomalii dentare, retard mental, calcificari in gg. bazali si subcutane. Pot asocia insuficienta tiroidiana si gonadica

Tip 1B: = rezistenta izolata la PTH, fara fenotip particular





ANATOMIA OSULUI

- Os - compact (oasele lungi)
 - trabecular (scheletul axial)

Structura:

- matrice (colagen tip I = componenta majora)
- hidroxiapatita > fosfat Ca amorf (in zonele de formare osoasa)
- celule:
 - osteoblaste
 - osteocyte
 - osteoclaste

OSTEOBLASTE

- produc matrice osoasa (gene pt collagen I, osteocalcina = marker de formare osoasa)
- secreta fosfataza alcalina (mineralizeaza matricea)
- au R pt PTH si vitamina D
- stimuleaza osteoclastele (proteina RANKL)

OSTEOCITE

- comunica intre ele cu vasele de sange si cu osteoblastele, functioneaza ca un sincitiu
- functie necunoscuta: probabil implicate in remodelarea osoasa

OSTEOCLASTELE

- “marginea in perie” – proteaze (functioneaza ca un lizozom urias) care dizolva osul cu eliberare de fragmente peptidice: cross-laps (markeri de resorbtie osoasa)
- au R pt calcitonina dar nu pt PTH si vitamina D
- osteoblastele le controleaza functia:
 - secreta RANKL → stim expresia RANK la suprafata osteoclastelor
 - secreta osteoprotegerina care se leaga de RANKL blocandu-i actiunea

FIZIOLOGIA OSULUI

Remodelarea osoasa

- proces continuu de innoire a osului care are loc toata viata (osteoformarea > resorbtia in copilărie si adolescenta pana la atingerea peak-ului de masa osoasa → formarea ~ resorbtia la adult → varstnic predomina resorbtia)
- unitatea de remodelare osoasa: osteoclastele sapă cavitati in care osteoblastele depun osteoid si il mineralizeaza → unitate osoasa = osteon
- procesul nu necesita hormoni sistemici ci doar vitamina D care sa asigure concentratii corespunzatoare de Ca si Ph

FIZIOLOGIA OSULUI

- dacă cantitatea de os resorbită ar fi înlocuită cu o cantitate perfect egală de os nou, masa osoasă ar fi constantă
- de fapt, după fiecare unitate de remodelare rămâne un mic deficit
- aceste "deficite" se acumulează de-a lungul vieții
- când resorbția > osteoformarea, crește nr de unități de remodelare = spațiul de remodelare
→ scade masa osoasă

OSTEOPOROZA

DEFINITIE:

masa osoasa deficitara
deteriorarea microarhitecturii tesutului osos
diminuarea rezistentei osoase
cresterea riscului de fractura.

CLASIFICARE ETIOLOGICA

PRIMARA

- Postmenopauza
- Senila (age-related)

SECUNDARA

- Endocrinopatii: tireotxicoza, hiperparatiroidism, hipogonadism, hipercorticism
- Nutritionala: malnutritie, malabsorbtie
- Iatrogena: glucocorticoizi, exces de hormoni tiroidieni, fenitoina
- Alte cauze: alcoolism, osteogenesis imperfecta, boli reumatologice – poliartrita reumatoida

MECANISM

Osteoporoza postmenopauza: lipsa estrogenilor

Consecuta: $\uparrow$ turn-over osos $\rightarrow$ $\uparrow$ calcemia $\rightarrow$ $\uparrow$ calciuria $\rightarrow$ se tripleaza pierderile zilnice de Ca, efect ce se acumuleaza in timp (la 10 ani postmenopauza se pierde 13% din Ca organismului din momentul menopauzei)

Osteoporoza senila: lipsa expunerii la soare, alterarea functiei renale ($\downarrow$ activarii renale a vit D) si intestinale ($\downarrow$ absorbtiei intestinale a Ca) $\rightarrow$ hipocalcemie si hiperparatiroidism secundar (**osteomalacie** = mineralizarea anormala a osului dupa inchiderea cartilajelor de crestere)

CONSECINTELE OSTEOPOROZEI

FRACTURA PATOLOGICA = aparuta la un traumatism minim, echivalent cu caderea de la propria inaltime

Tasarile vertebrale: cea mai frecventa fractura patologica, pot fi dureroase/nedureroase → scadere inaltime, cifoza

Fractura de col femural: creste marcat mortalitatea la varstnici (imobilizare, tromboze, pneumonie de decubit)

Factori de risc pt fractura: masa osoasa ↓, fractura in APP, tulburari de echilibru sau vedere, dementa, forta musculara scazuta, greutate redusa

DIAGNOSTIC

Este cert cand apare FRACTURA PATOLOGICA.

DEXA – absorțiometrie duală cu raze X;

Parametrii:

Scor T - număr de deviații standard între densitatea minerală osoasă (DMO) a pacientului și valoarea de referință a DMO adult tânăr;

Scor Z – număr de deviații standard față de valoarea de referință a DMO pentru populația de aceeași vârstă și același sex

Interpretare:

- **Scor T** : – valori normale > -1 ;
 - osteopenie : între -1 și $-2,5$
 - osteoporoză: $< -2,5$
- **Scor Z** : < -2 – osteoporoză **secundară**

Segmentele analizate:

- 📁 Coloana lombara
- 📁 Soldul (obligatoriu la femei > 65 ani)
- 📁 Antebratul (in hiperparatiroidism)

Alte analize:

- Calcemie, fosfatemie
- Calciurie, fosfaturie
- Fosfataza alcalina
- Markeri ososi:
 - Osteocalcina (formare osoasa)
 - Cross-laps (resorbtie osoasa)
- PTH
- 25 HO vitamina D

Tratamentul osteoporozei

OBLIGATORIU:

calciu (1000-1500mg/zi)

vitamina D (1000-3000ui/zi);

OSTEOPOROZA: necesita agenti
farmacologici

ALTERNATIVE:

ANTIRESORBTIVE:

- **bifosfonați**: Alendronat, Risendronat, Ibandronat, Zolendronat
- **estrogeni** si modulatori selectivi ai R estrogenic (**Raloxifene**)
- **Denosumab (Prolia)**

OSTEOFORMATOARE:

- **PTH** sintetic inj (1-34): Teriparatide
- **ranelat de strontiu** (Osseor)

OSTEOPOROZA GLUCOCORTICOID-INDUSA

Copii: retardul cresterii si peak redus de masa osoasa

Adulti: pierdere rapida de masa osoasa

- necesare doze > 5mg Prednison/zi , timp indelungat
- dozele inhalatorii corecte nu au efecte sistemice
- tratamentul de substitutie CSR nu are reactii adverse

Screening obligatoriu

Tratament

- doza minima necesara/folosirea altor imunosupresoare
- Ca + vitamina D
- bisfosfonati
- PTH

TRATAMENTUL OSTEOPENIEI

- Ca – 500-600 mg/zi
- vit D – 500 -800 Ui/zi
- agenti farmacologici doar daca exista factori de risc agravanti