

# Fisiopatologia e trattamento nelle forme familiari dell'Iperparatiroidismo Primitivo

A. Falchetti

Centro di Riferimento Regionale sui Tumori Endocrini Ereditari, U.O. Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

## Introduzione

L'Iperparatiroidismo primario (IPTP) è una condizione rara nei bambini e nei giovani adulti e quando presente è quasi sempre nel contesto di una sindrome iperparatiroidica familiare. È una condizione legata a una patologia iperfunzionante paratiroidica, generalmente con coinvolgimento multighiandolare all'interno di complessi quadri sindromici ereditari (Tab. I) in cui si associa, o meno, ad altri disordini proliferativi di altri tessuti, endocrini e non. In generale, l'IPTP è una malattia endocrina che si presenta più frequentemente come caso sporadico e caratterizzata da una eccessiva e non regolamentata secrezione di ormone paratiroidico (PTH) da parte di una o, meno frequentemente, più ghiandole paratiroidi. Anche se si può potenzialmente verificare a qualsiasi età, l'IPTP è più frequente nella sesta decade di vita (1).

Il fenotipo IPTP, nel contesto di queste sindromi familiari, viene trasmesso come carattere autosomico dominante (CAD) tranne che nell'NSHPT, in cui è prevalentemente ereditato con modalità recessiva (CaSR) (Tab. II). La conoscenza dei geni responsabili di queste sindromi e la possibilità di eseguire il test del DNA ci offre la grande opportunità di una precoce identificazione di un portatore asintomatico che potrà così ricevere le necessarie accurate procedure cliniche di screening.

### *Caratteristiche cliniche comuni fra le varie forme d'iperparatiroidismo familiare*

Rispetto alla controparte sporadica, o "non sindromica", l'IPTP familiare si distingue, in generale, per una chiara precocità d'insorgenza della patologia, con un

anticipo di circa 2-3 decenni, oltre che per la presenza di un coinvolgimento multighiandolare paratiroidico. Eccezioni rispetto alla precocità d'insorgenza sono rappresentate da FHH, in cui livelli circolanti di PTH, superiori/inadeguati, possono essere osservati a tutte le età, e FIHP in cui, però, non ci sono dati significativi (Tab. I).

Livelli sierici più elevati di PTH sono riportati nel 15-100% (2) dei casi, in base alla specifica sindrome.

## *Patologia*

Nelle forme non sindromiche d'IPTP l'adenoma paratiroidico è la figura patologica più frequente, mentre nell'IPTP familiare può spesso presentarsi con caratteristiche iperplastiche (Tab. I).

## *Fattori di confusione*

Non è così raro che un paziente possa raggiungere la diagnosi di una di queste sindromi familiari d'IPTP a un'età più avanzata rispetto a quella segnalata in letteratura. Questo ritardo può essere dovuto al lungo periodo di normocalcemia e di asintomaticità dell'IPTP in generale o all'inadeguatezza del medico che affronta una tale condizione senza un'adeguata esperienza clinica su come interagire correttamente con questa malattia, trascurando/sottostimando alcune informazioni ottenute dai pazienti, come la ricorrenza familiare o personale di nefrolitiasi o la presenza familiare o personale di osteopenia/osteoporosi.

Tali problematiche potrebbero essere particolarmente evidenti nelle sindromi iperparatiroidiche associate alle MEN, in cui il soggetto potrebbe essere visto da diversi specialisti (gastroenterologo, internista, radiologi,

chirurghi generali e altri) non adeguatamente qualificati sulle sindromi MEN e/o l'IPTP.

### *Aspetti di fisiopatologia delle forme familiari d'IPTP*

## **MEN1**

È una complessa "tumor-predisposing syndrome" ereditata come CAD con penetranza elevata, 100% entro i 50 anni di età, ed espressività intra- e inter-familiare altamente variabile.

Oltre 20 combinazioni di tumori endocrini, e non, sono state riportate nei pazienti affetti da MEN1, con 3 localizzazioni endocrine rappresentanti le caratteristiche "tipiche" di questa sindrome: tumori multipli paratiroidei, adenomi adeno-ipofisari e tumori delle cellule neu-

roendocrine nel tratto gastroenterico (3).

Gli studi di genetica molecolare hanno portato all'identificazione del difetto genetico specifico (4).

### *IPTP MEN1-associato*

È la forma più frequente d'IPTP familiare rappresentando il 2-4% di tutte le forme d'IPTP. I pazienti manifestano generalmente una patologia paratiroidea multighiandolare con ingrandimento di tutte la ghiandole paratiroidee, ciascuna considerata come una lesione monoclonale (5). La crescita delle ghiandole è asincrona e asimmetrica e dopo intervento di paratiroidectomia sub-totale è stato visto che l'IPTP ricorre nel 50% dei casi dopo 8-10 anni. Questo potrebbe avvenire o per insorgenza di un nuovo tumore nel contesto dei frammenti residui del tessuto paratiroideo o, in alter-

**TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE VARIE FORME D'IPERPARATIROIDISMO EREDITARIO**

Sindrome	Aumento PTH (%)	Età insorgenza (anni)	Coinvolgimento ghiandole paratiroidee	Istopatologia	Trattamento
MEN1	90-100	20-25	Multighiandolare	Iperplasia/Adenoma(i)	SPTX o TPTX con reimpianto autologo + timestomia transcervicale
MEN2A	15-30	>30	Singolo/Multighiand.	Adenomi Multipli/Iperplasia	Resezione delle sole ghiandole aumentate di volume: SPTX, TPTX con reimpianto autologo
FHH/NSHPT	12-14	Tutte le età/alla nascita o entro i primi 6 mesi	Multighiandolare	Modico aumento volume paratiroideo/Marcata iperplasia paratiroidea	FHH: i pazienti non traggono beneficio dalla chirurgia paratiroidea, ma SPTX può essere effettuata nei soggetti che sviluppano eventualmente IPTP sintomatico. NSHPT: TPTX
ADMH	100 (livelli inappropriati)	44.5±3.9	Singolo/Multighiand.	Neoplasia paratiroidea da diffusa a nodulare	SPTX radicale con residui paratiroidei di 10-20 mg o TPTX con reimpianto autologo
HPT-JT	80	>30 (media 32 anni)	Singolo/Multighiand. (in genere due ghiandole)	Adenoma singolo o doppio (adenomatosi cistica). Carcinoma paratiroideo in circa il 10-15% dei soggetti affetti	Localizzazione singola: adenomectomia paratiroidea Localizzazione multighiandolare: SPTX o TPTX con reimpianto autologo. Carcinoma: chirurgia del collo, con resezione "en bloc" del tumore primario, come unico trattamento
FIHP	>Ca <sup>++</sup> con livelli inappropriati di PTH	N. R.	Singolo/Multighiand.	Adenoma(i) Singolo, Multipli	Localizzazione singola: adenomectomia paratiroidea Localizzazione multighiandolare: SPTX o TPTX con reimpianto autologo

MEN 1: Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1; MEN2: Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2; FHH: Ipercalcemia Ipocalciurica Familiare; NSHPT: Iperparatiroidismo Neonatale Grave; ADMH: Iperparatiroidismo Autosomico Dominante Moderato; HPT-JT: Iperparatiroidismo-Tumori Mascellari; FIHP: Iperparatiroidismo Primitivo Familiare Isolato; SPTX: Paratiroidectomia sub totale; TPTX: = Paratiroidectomia totale.

nativa, per crescita di un tumore non adeguatamente rimosso (5). Dopo il clonaggio del gene *MEN1*, la possibilità di identificare precocemente i portatori asintomatici ha drammaticamente diminuito sia la morbilità che la mortalità legate alla sindrome, fornendo l'opportunità di iniziare trattamenti appropriati in stadi precoci.

### Aspetti molecolari

Mutazioni germinali inattivanti il gene *MEN1* sono state trovate nella maggior parte degli affetti appartenenti a famiglie MEN1. Recenti acquisizioni sui ruoli fisiopatologici di *menin*, la proteina prodotta dal gene *MEN1*, mostrano l'esistenza di un intricato network composto da diversi partner molecolari che interagiscono con *menin*: Smad3, TGF $\beta$ , JUND, GFAP, vimentin, NF-kB, NM23H1, ERK, JUNK, Elk-1 e c-Fos (6). Tuttavia, sono ancora completamente ignoti sia la/e funzione/i di *menin* sia il meccanismo con il quale le mutazioni di *menin* sostengano la tumorigenesi. È stato, comunque, ampiamente dimostrato come la tumorigenesi paratiroidea MEN1, unitamente a quella degli altri organi coinvolti, progredisca attraverso l'inattivazione a livello somatico dell'allele "wild type" del gene *MEN1* ereditato dal genitore non affetto (7).

## MEN2

È stata riportata in circa 500-1000 famiglie nel mondo e la sua prevalenza è stata stimata intorno a 1:30.000. La forma familiare è la più frequente, trasmessa come

CAD. Si conoscono tre distinte varianti cliniche di MEN2: MEN2A, che è l'80% delle forme MEN2, MEN2B, e Carcinoma Midollare Tiroideo Familiare (CMTF). Tutte le varianti di MEN2 mostrano una penetranza elevata per il carcinoma midollare tiroideo (CMT); infatti, il 90% dei portatori adulti di mutazione MEN2 mostrerà evidenza di CMT, feocromocitoma (FEO) uni- o bi-laterale nel 50% dei MEN2A e 2B, e adenomi paratiroidi nel 20-30% dei pazienti MEN2A.

### IPTP MEN2A-associato

IPTP-MEN2A è generalmente sostenuto da un singolo adenoma, anche se si può verificare un coinvolgimento multighiandolare con adenomi multipli o iperplasia paratiroidea.

### Aspetti molecolari

Il proto-oncogene *RET* è il gene responsabile della sindrome MEN2 (8). Le mutazioni germinali sono di tipo attivante e le più frequenti associate al fenotipo IPTP-MEN2A, presente nel 20-30% dei casi, si verificano a livello dell'esone 11, codone 634. Questo è anche il codone più frequentemente mutato, rappresentando oltre il 50% dei casi di MEN2A e l'85% dei casi familiari di MEN2 in genere (3). Il prodotto del gene *RET* consiste in un recettore di membrana con attività di tipo tirosino-chinasica che lega 4 differenti ligandi: Gial Derived Neurotrophic Factor (GDNF), Artemin, Neurturin e Persephin (9).

**TABELLA II - LOCALIZZAZIONE CROMOSOMICA E DIFETTI GENETICI SOTTOSTANTI CIASCUNA FORMA FAMILIARE D'IPERPARATIROIDISMO EREDITARIO**

Sindrome/OMIM#	Mutazione genica (%)	Localizzazione cromosomica	Gene/attività	Tipo di mutazioni germinali
MEN1/131100	90	11q13	MEN1/oncosoppressore	Inattivanti
MEN2A/171400	98	10q11.1	RET/proto oncogene	Attivanti
FHH/NSHPT 145980-239200	10- 18	3q13.3-q21	CaSR	Inattivanti
ADMH/601199	100	3q13.3-q21	CaSR	Inattivante atipica
ADMH/601199	60	1q25-q31	HRPT2/oncosoppressore	Inattivanti
FIHP/145000	N.R.	11q13, 1q25-q31, 3q13.3-q21/2p13.-14, e loci ancora ignoti	MEN1/oncosoppressore HRPT2/oncosoppressore CaSR e geni ancora ignoti	Inattivanti per i geni MEN1, HRPT2 e CaSR

### *Iperparatiroidismo Familiare Isolato (FIHP)*

È un disordine raro caratterizzato da lesioni paratiroidi uni- o multighiandolari in assenza di iperfunzione in altri tessuti endocrini. FIHP è trasmesso come CAD (10).

#### *Aspetti molecolari*

Poche famiglie FIHP sono state dimostrate essere collegate a mutazioni del gene *MEN1* (11, 12), o a mutazioni del gene del "Calcium Sensing Receptor" (*CaSR*) (12), mentre altre famiglie mostrano segregazione del fenotipo IPTP con marcatori di DNA vicini al locus responsabile della sindrome "Hyperparathyroidism-Jaw tumors (HPT-JT)" nel cromosoma 1q25-q32. La maggior parte delle famiglie FIHP ha ancora un background genetico sconosciuto (13). Fino a oggi sono state descritte circa oltre 100 famiglie FIHP (14). Tuttavia, nessun gene è stato associato esclusivamente con FIHP. Tutto ciò è consistente con un'eterogeneità genetica e clinica di questa forma di IPTP. Carpten et al, hanno riportato in un paziente, da una delle 2 famiglie FIHP recentemente mappate al cromosoma 1q21-q32, una mutazione del gene *HRPT2*, confermando che in questo caso si tratta di una variante allelica della sindrome HPT-JT (15).

### *Sindrome Iperparatiroidismo-Tumori Mascellari (HPT/JT)*

È un disordine raro ereditato come CAD e caratterizzato da tumori fibroso-ossificanti della mandibola e/o mascella (fibroma ossificante), tumore di Wilms, carcinoma renale della papilla, rene policistico, cisti renali semplici ed IPTP (16). Quest'ultimo mostra un comportamento aggressivo nell'ambito di questa sindrome ed è frequentemente sostenuto da carcinoma paratiroidi (15).

L'IPTP nella sindrome HPT/JT consiste generalmente in un coinvolgimento di una o due ghiandole paratiroidi (adenoma o doppio adenoma) che possono essere, o non, presenti in maniera sincrona (11), diversamente dall'IPTP-MEN1 in cui tutte le ghiandole sono frequentemente coinvolte. Il carcinoma paratiroidi si verifica in circa il 10-15% degli individui affetti (10, 14).

L'elevata incidenza di figure cistiche, trovate nelle ghiandole asportate, rappresenta una caratteristica istopatologica classica dell'IPTP in questa sindrome. Infatti questa entità clinica è anche nota come adenomatosi paratiroidi cistica familiare (17).

### *Aspetti molecolari*

Il gene responsabile della sindrome, *HRPT2*, è stato identificato nel "tumor suppressor gene" parafibromin, precedentemente mappato su 1q25-q32. Il gene sembra essere coinvolto anche nella patogenesi di forme sporadiche, non sindromiche, di IPTP (18). Il suo ruolo nello sviluppo e nella tumorigenesi rimane ancora da chiarire. Perdita d'eterozigosità a carico dell'allele "wild-type" è stata trovata sia nei tumori renali che paratiroidi (11, 19, 20), suggerendone una funzione di "tumor suppressor gene". Fino a oggi non è stato possibile descrivere una correlazione genotipo-fenotipo, anche per la scarsa numerosità delle famiglie affette identificate.

### *Ipercalcemia Ipocalciuria Familiare (FHH)/Iperparatiroidismo Neonatale Grave (NSHPT)*

È un raro disordine ereditato come CAD e caratterizzato nell'adulto dalla presenza di valori aumentati/normali del calcio sierico, una moderata ipofosforemia, livelli di PTH circolante aumentati/normali, comunque frequentemente inadeguati quando correlati con la calcemia, e un'inappropriatamente bassa escrezione urinaria di calcio (21). L'ipercalcemia correlata all'FHH è altamente penetrante a tutte le età (22). L'NSHPT rappresenta generalmente la forma omozigote dell'FHH, in cui l'IPTP si presenta alla nascita o entro i primi 6 mesi di vita determinando una grave ipercalcemia sintomatica, con manifestazioni scheletriche dell'IPTP e, se la chirurgia del collo non è prontamente eseguita, può arrivare ad un esito mortale. L'IPTP-FHH è generalmente sostenuto dalla presenza di ghiandole paratiroidi moderatamente ingrandite, mentre ghiandole marcatamente iperplastiche sono una caratteristica tipica dell'IPTP-NSHPT.

#### *Aspetti molecolari*

Mutazioni inattivanti del gene *CaSR* sono responsabili per ambedue le forme (23). La proteina CaSR è una proteina recettoriale di membrana di 1078 aminoacidi, espressa principalmente dalle cellule paratiroidi e renali, e appartiene alla superfamiglia dei recettori accoppiati alle "G proteins" (GPCR). Il CaSR è capace di rispondere a piccoli cambiamenti dei valori circolanti di calcio e, quando attivato, inibisce la secrezione di PTH e il riassorbimento tubulare renale. Le mutazioni descritte nei soggetti con FHH ed NSHPT sono prevalentemente localizzate a livello

del sito di legame al calcio nella porzione extracellulare del recettore. L'inattivazione di questa "GPCR-protein" esita in una capacità d'inibizione della secrezione del PTH ridotta del 50% che avviene solo in presenza di elevate concentrazioni di calcio circolante (aumento del set-point del calcio), anche se la magnitudo della soppressione del PTH ad opera dell'aumento delle concentrazioni sieriche di calcio resta normale nei pazienti con FHH.

### *Sindrome dell'Ipercalcemia Ipercalciurica Familiare o Iperparatiroidismo Moderato Autosomico Dominante*

Carling et al hanno descritto questa sindrome in un'ampia famiglia con membri affetti in diverse generazioni (24). Questi soggetti manifestano ipercalcemia ed ipercalciuria, con un PTH circolante inappropriatamente alto e con nefrolitiasi in un sottogruppo di pazienti. Un coinvolgimento uni-, multi-ghiandola delle paratiroidi è stato descritto in questa forma.

#### *Aspetti molecolari*

Il test del DNA ha rivelato la presenza di una mutazione inattivante atipica a livello della coda intra-citoplasmatica del CaSR nella linea germinale dei soggetti affetti. È verosimile che l'ipercalciuria in questo quadro sindromico sia legata all'ipercalcemia più che ad un "deranging" del set-point a livello renale.

## Terapie attuali e future

### *Terapia attuale*

La terapia attuale di queste forme di IPTP familiare, tranne che nel caso associato a FHH, è chirurgica. L'impiego di farmaci anti-riassorbitivi ossei, ed altri (vedi le terapie future), deve precedere la chirurgia, per ridurre l'ipercalcemia e limitare il riassorbimento osseo PTH-dipendente.

Il soggetto affetto è trattato con paratiroidectomia subtotale (SPTX), o paratiroidectomia totale (TPTX) seguita da autotrapianto di tessuto paratiroideo (2, 25). Se il paziente non è auto trapiantato, o se l'autotrapianto non funziona, deve essere cronicamente trattato con supplementi di calcio e calcitriolo, con potenziale refrattarietà a tale trattamento. La persistenza o la recidiva dell'IPTP dopo una prima PTX può essere gestita da un reintervento al livello del collo/mediastino.

## Terapie future

### *Calciomimetici*

Il Cinacalcet, un calciomimetico di tipo II che aumenta la sensibilità delle cellule paratiroidi al calcio extracellulare, è stato originariamente sviluppato per la terapia farmacologica di IPTP sporadici e dell'iperparatiroidismo secondario (IPTS). Nel 2004 la "Food and Drug Administration" (FDA) ha approvato Cinacalcet HCl (Sensipar<sup>®</sup>) per il trattamento dell'IPTS in pazienti con malattia renale cronica in dialisi, e per il trattamento della ipercalcemia in pazienti con carcinoma paratiroideo. Poi, nel 2005 anche l'Agenzia europea per i farmaci (EMA) ha approvato l'uso di Cinacalcet HCl (Mimpara<sup>®</sup>) con le stesse indicazioni della FDA. Recentemente, Cinacalcet è stato approvato da ambedue le Agenzie anche per il trattamento dell'IPTP sporadico in soggetti che non soddisfano i criteri per la PTX o per i quali la PTX ha fallito. I dati sull'impiego del Cinacalcet nelle forme d'IPTP familiare sono insufficienti. Un'importante questione ancora in sospeso concerne l'effetto a lungo termine di Cinacalcet su un tessuto paratiroideo costitutivamente destinato a esibire un alto tasso di proliferazione.

### *Cinacalcet e IPTP-MEN1*

Recentemente un gruppo italiano ha descritto l'impiego del Cinacalcet in una paziente con recidiva locale di IPTP-MEN1 (26). I risultati preliminari di questo studio hanno rivelato che un periodo di trattamento con Cinacalcet della durata di 12 mesi, alla dose di 30 mg al giorno, è stato ben tollerato. Inoltre, sia i valori circolanti di calcio e di PTH sono stati rapidamente normalizzati da tale terapia e si è anche osservato un aumento della massa ossea rispetto al periodo di pre-trattamento con un ritorno a un normale turnover osseo, in assenza di farmaci anti-riassorbitivi ossei.

## NPS R-568 e FHH

Recentemente il calciomimetico NPS R-568 ha dimostrato in vitro di incrementare la responsività del CaSR alle concentrazioni extracellulari di calcio in CaSR mutanti a livello del dominio extracellulare o del C-terminale del dominio intracellulare. Tale studio suggerisce che i calciomimetici potrebbero rappresentare nel prossimo futuro un trattamento medico per i pazienti FHH sintomatici e, più importante, per i pazienti con NSHPT che hanno CaSR mutanti sensibili ai calciomimetici (27).

## Analoghi della somatostatina

Analoghi della somatostatina (SSA) sono composti noti per il controllo degli ormoni prodotti in eccesso e per stabilizzare la crescita del tumore in diversi tipi di tumori neuroendocrini, effetti mediati dall'interazione di tali farmaci con i recettori della somatostatina presenti nelle cellule neuroendocrine (28, 29).

### OCT-LAR

Recentemente un altro gruppo italiano ha trattato per 6 mesi soggetti affetti da IPTP-MEN1 con OCT-LAR alla dose di 30 mg ogni 4 settimane, al fine di stabilizzare i tumori neuroendocrini duodeno-pancreatici prima della PTX (30). L'ipercalcemia e l'ipercalciuria si sono normalizzate nel 75% e il 62.5% dei pazienti, rispettivamente, il fosforo sierico e la soglia del fosfato renale sono significativamente aumentate. I livelli sierici di PTH sono risultati significativamente diminuiti in tutti i pazienti e normalizzati nel 25%. Tali risultati hanno dimostrato che 6 mesi di terapia con OCT-LAR sono stati in grado di controllare l'ipercalcemia e l'ipercalciuria in 2/3 dei pazienti con IPTP-MEN1.

## Conclusioni

Anche se attualmente non vi è ancora una chiara prevenzione o cura farmacologica di IPTP familiare, i dati di questi 2 recenti studi clinici italiani sottolineano l'importanza di considerare Cinacalcet e SSA come trattamenti alternativi per i pazienti MEN1 che non rispondono ai criteri per la PTX e/o con IPTP persistente o ricorrente. Saranno necessarie casistiche più numerose di soggetti con IPTP familiare possibilmente raccolte tramite studi multicentrici, prima di poter esprimere un parere definitivo sull'impiego di questi farmaci nelle forme familiari d'IPTP. Inoltre, i risultati ottenibili da questi studi potranno contribuire ad aumentare la conoscenza di fisiopatologia sulla crescita cellulare e la funzione delle cellule paratiroidi.

### Indirizzo degli Autori:

Alberto Falchetti, MD  
U.O. Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo  
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi  
Viale G. Pieraccini, 6  
50139 Firenze  
a.falchetti@dmi.unifi.it

## Bibliografia

1. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 237-45.
2. Falchetti A, Brandi ML. Hereditary Hyperparathyroidism. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2006; 3:141-149.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5658-71.
4. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276 (5311): 404-7.
5. Marx SJ Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8 ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 943-66.
6. Balogh K, Rácz K, Patócs A, Hunyady L. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17 (9): 357-64.
7. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332 (6159): 85-7.
8. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994, 6 (1): 70-4.
9. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145 (12): 5448-51.
10. Wassif WS, Moniz CF, Friedman E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocr Metab* 1993; 77: 1485-9.
11. Villablanca A, Wassif WS, Smith T, et al. Involvement of the MEN1 gene locus in familial isolated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147 (3): 313-22.
12. Warner J, Epstein M, Sweet A, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results

- and their implications. *J Med Genet* 2004; 41: 155-60.
13. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005; 257: 27-37.
  14. Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine* 2002; 81: 1-26.
  15. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genet* 2002; 32: 676-80.
  16. Jackson CE. Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. *Ann Intern Med* 1958, 49 (4): 829-36.
  17. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL. Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med.* 1987; 107 (1): 54-60.
  18. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349 (18): 1722-9.
  19. Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (12): 4204-11.
  20. Cavaco BM, Barros L, Pannett AA, et al. The hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome in a Portuguese kindred. *QJM* 2001; 94 (4): 213-22.
  21. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, Aurbach GD. Family studies in patients with primary parathyroid hyperplasia. *Am J Med* 1977; 62 (5): 698-706.
  22. Marx SJ, Attie MF, Levine MA, Spiegel AM, Downs RW Jr, Lasker RD. The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60 (6): 397-412.
  23. Marx SJ, Fraser D, Rapoport A. Familial hypocalciuric hypercalcemia. Mild expression of the gene in heterozygotes and severe expression in homozygotes. *Am J Med* 1985; 78 (1): 15-22.
  24. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (5): 2042-7.
  25. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg* 2007; 246 (6): 1075-82.
  26. Falchetti A, Cilotti A, Vaggelli L, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jun;4(6):351-7.
  27. Rus R, Haag C, Bumke-Vogt C et al. Novel inactivating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4797-803.
  28. Lamberts SW, de Herder WW, van Koetsveld PM, et al. Somatostatin receptors: clinical implications for endocrinology and oncology. *Ciba Foundation Symposium* 1995; 190: 222-36.
  29. Oberg K, Kvols L., Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology* 2004; 15: 966-73.
  30. Faggiano A, Tavares LB, Tauchmanova L, et al. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) patients. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 756-62.
-