

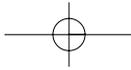


**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: ANGELO CAMAIONI

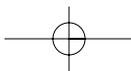
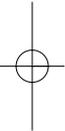
LE PARATIROIDI: ASPETTI CLINICI E TERAPEUTICI

a cura di
FRANCESCO BAGATELLA

XXXI Convegno Nazionale di Aggiornamento
CERNOBBIO (Como) • 12-13 ottobre 2007



A Federico



PREFAZIONE

Alla chirurgia delle ghiandole paratiroidi sono state dedicate in passato la Relazione al IX Congresso di Aggiornamento AOOI nel 1985 a cura di Pietro Miani, la Tavola Rotonda dell'88° Congresso Nazionale SIO nel 2001 coordinata da Angelo Caroggio e, in questi ultimi anni, alcuni Corsi e Congressi locali.

Dall'indagine conoscitiva condotta presso le Cliniche Universitarie e le Unità Operative di ORL degli Ospedali abbiamo rilevato che la chirurgia paratiroidea non è molto diffusa nella nostra disciplina : solo il 25% circa dei Centri, infatti, si dedica a questa chirurgia. Le motivazioni addotte sono: scarsa collaborazione con gli endocrinologi locali, tradizionale competenza dei chirurghi generali, mancanza di consultazione da parte dei pazienti.

Nel chiedere questa Relazione mi ero proposto di fare un'opera di aggiornamento per i nostri Colleghi meno esperti nelle endocrinopatie paratiroidi aggregando con una trattazione multidisciplinare, il più possibile esaustiva, le conoscenze di vari cultori dell'argomento per ribadire l'interesse dell'otorinolaringoiatra ad una chirurgia che ci appartiene per specifiche competenze anatomo-chirurgiche di sede.

L'iperparatiroidismo primario (PHPT), espressione di una neoplasia paratiroidea benigna (85%), di una iperplasia multighiandolare (14%) o di una neoplasia maligna (1%), è una endocrinopatia frequente, la terza dopo il diabete e le tireopatie, ma spesso sottostimata, perché nel 75-80% dei casi è asintomatica o paucisintomatica.

L'iperparatiroidismo secondario e terziario (SHPT/THPT), nell'insufficienza renale cronica, nel deficit di vitamina D è, invece, piuttosto raro.

Se facciamo riferimento all'incidenza stimata dell'PHPT nella popolazione adulta riportata comunemente in letteratura (0,2-0,5%) dovremmo aspettarci in Italia all'incirca 100.000 nuovi casi/anno di questa endocrinopatia di cui 20.000 circa sintomatici e, quindi, con indicazione alla terapia chirurgica. In realtà anche i pazienti definiti asintomatici presentano spesso segni tipici della malattia, sfumati e, pertanto, misconosciuti o erroneamente attribuiti ad altro processo patologico, soprattutto nella donna anziana, che potrebbero trovare beneficio dall'intervento di paratiroidectomia.

La patologia paratiroidea è, dunque, più frequente di quanto si creda, ma è fortemente sottostimata e, probabilmente, curata al di sotto delle sue esigenze.

Il coinvolgimento di altri specialisti nella trattazione di questo argomento, con importanti implicazioni generali, ha apportato quelle conoscenze

che, generalmente, non fanno parte del nostro bagaglio culturale specialistico.

I contributi in campo endocrinologico, nefrologico, clinico, ematochimico, istopatologico, di diagnosi per immagine e terapeutico, portati da Colleghi di grande competenza sono intenzionalmente completi in modo da fornire le informazioni più aggiornate per riconoscere, diagnosticare e trattare le varie manifestazioni morbose delle ghiandole paratiroidi.

È compito dell'endocrinologo, del nefrologo, del clinico medico riconoscere le endocrinopatie paratiroidi ed identificare il processo morboso che le sostiene per pianificare l'iter terapeutico. Il chirurgo, qualora vi sia la necessità, dovrà programmare, in sintonia di intenti, gli eventuali altri accertamenti atti a stabilire la strategia chirurgica più appropriata.

La diagnosi di HPT è sempre, esclusivamente, clinico-laboratoristica, mentre lo studio per immagini (ecografico, scintigrafico, radiografico) serve come conferma diagnostica e come guida al chirurgo nell'individuare ed asportare la/e ghiandola/e patologica/he.

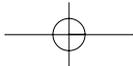
Negli ultimi anni l'affinamento delle indagini strumentali preoperatorie e la possibilità di dosare il paratormone durante l'intervento chirurgico hanno fornito le basi per l'evoluzione della chirurgia nell'PHPT da adenoma. Essa è passata dalla cervicotomia classica con l'esplorazione delle quattro paratiroidi, ad interventi monolaterali dal lato indicato dall'imaging e, più recentemente, in casi selezionati, ad interventi mirati, con tecniche innovative (endoscopiche o radioguidate).

Il merito di questa evoluzione chirurgica non è degli otorinolaringoiatri, ma di alcuni chirurghi generali, noi non abbiamo saputo trasferire alla chirurgia paratiroidea la nostra tradizionale esperienza microendoscopica. Nell'PHPT da patologia multighiandolare o da neoplasia maligna e nell'SHPT/THPT le strategie chirurgiche sono rimaste, invece, invariate nel tempo.

I risultati eccellenti raggiunti dalla chirurgia nell'PHPT da adenoma, con guarigioni che sfiorano il 100%, con minimo rischio di danno iatrogeno, minima morbilità e mortalità pressoché nulla in mani particolarmente esperte, ne confermano l'unico trattamento valido e stabilmente risolutivo. I risultati non sono, invece, così brillanti nelle altre forme di iperparatiroidismo e, soprattutto, nel carcinoma paratiroideo.

La presenza nella Relazione di un numeroso gruppo di colleghi dell'Ospedale di Castelfranco Veneto non vuole essere atto di presunzione, ma testimonianza che nella realtà sanitaria italiana, strutture considerate periferiche, laddove si realizzi una forte comunità di intenti, di osmosi culturale e di reciproca disponibilità, hanno capacità di risposta ad una richiesta di salute anche in settori di nicchia specialistica come nella patologia delle paratiroidi.

La collaborazione tra gli otorinolaringoiatri, gli endocrinologi, i nefrologi, i medici di anatomia patologica, di radiologia, di medicina nucleare si è

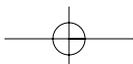
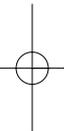


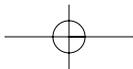
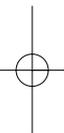
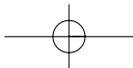
affinata in oltre 25 anni di cammino comune. In particolare desidero esprimere viva gratitudine al dr. Piero Gasparoni che mi ha incoraggiato a proporre questa Relazione all'Assemblea AOOI e ha, poi, coordinato i contributi medici. A lui, in questi anni, ho fatto riferimento come collega endocrinologo di rilevante cultura ed esperienza specifica.

Un vivo e sincero ringraziamento anche a tutti i Collaboratori che hanno contribuito alla realizzazione di quest'Opera, all'amico di sempre Angelo Caroggio per i suoi esperti consigli e alla segretaria Melina Recchia precisa e solerte raccoglitrice dei nostri contributi.

È con sentito riconoscimento che ringrazio infine i Colleghi dell'AOOI per avermi affidato questa Relazione.

FRANCESCO BAGATELLA





STORIA DELLA CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI IN AMBITO ORL ITALIANO

P. MIANI

Già Primario O.R.L. - Udine

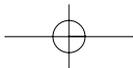
L'amico Francesco Bagatella, ricordando la mia passata attività in campo di chirurgia delle paratiroidi, mi ha gentilmente invitato a scrivere qualche riga sull'argomento ed io approfitto di questa possibilità per ricordare gli inizi della chirurgia delle paratiroidi in Italia.

Angelo Caroggio, nella "Tavola rotonda" dell'80° Congresso Nazionale S.I.O. "La chirurgia delle paratiroidi", ha ricordato molto gentilmente e molto generosamente che: "nel 1982 Piero Miani e la sua scuola hanno aperto le porte dell'otorinolaringoiatria ad una patologia sino allora di esclusiva appartenenza alla chirurgia generale".

Molto tempo prima che nel nostro Paese ci si interessasse di chirurgia tiroidea e paratiroidea, Owen (sovrintendente in storia naturale del British Museum) nel 1852 rilevò che in un "indianus rhinoceros" era ben visibile "a small, compact, yellow, glandular body, attached to the thyroid where the veins emerge". Fu però il giovane svedese studente in medicina Ivan Sandström nel 1880 a identificare e a denominare le paratiroidi nell'uomo; le discussioni che seguirono questa scoperta anatomica (e la relativa denominazione dell'organo) ossessionarono il ricercatore fino al punto da portarlo al suicidio nel 1889. La più antica immagine anatomica delle paratiroidi, eseguita da Sandström, compare sulla pubblicazione medica di Uppsala che cito in bibliografia.

Da allora le ricerche in campo paratiroideo divennero più frequenti fino a giungere al 1925 quando Collip, a Toronto, utilizzò clinicamente il paratormone e Felix Mandl, a Vienna, effettuò il primo intervento di paratiroidectomia. Seguirono ricerche ed applicazioni cliniche in tutto il mondo ed anche in Italia la chirurgia delle paratiroidi ebbe numerosi seguaci.

La ghiandola tiroide aveva attirato la mia attenzione fino dagli anni '60 e da allora avevo iniziato una attività chirurgica su tale organo. Mi sembrava tuttavia strano che pochissimi otorinolaringoiatri si interessassero della regione tiroidea. Infatti si dovette giungere al 1970, quando Nelson



8

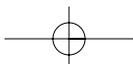
Cenci presentò la fondamentale relazione "Patologia e chirurgia della tiroide di interesse otorinolaringologico (al 23° Congresso Nazionale dell'A.O.O.I. al quale ebbi l'onore di partecipare come correlatore), per suscitare l'interesse degli otorinolaringoiatri a questi problemi specifici. In tale ampissima relazione Cenci, pur non trattando l'argomento della paratiroidectomia, ricordò l'importanza del rispetto delle paratiroidi negli interventi sulla ghiandola tiroide raccomandando "l'individuazione e la conservazione delle paratiroidi risparmiando il più possibile il loro letto vascolare".

In quegli anni, pur eseguendo paratiroidectomie, ero particolarmente interessato all'opposto problema e cioè al risparmio delle paratiroidi in occasione di tiroidectomia totale. Ero personalmente molto perplesso per la difformità dei metodi di ricerca delle paratiroidi ai fini della loro individuazione sia in caso di chirurgia ablativa che in caso di chirurgia di rispetto delle ghiandole.

Per quanto riguarda poi gli attori chirurgici ero a conoscenza che gli interventi erano per lo più affrontati da chirurghi generali e – per l'asportazione degli adenomi paratiroidi - persino da urologi, trascurando gli otorinolaringoiatri naturali chirurghi del collo.

Molte tecniche proposte per l'identificazione intraoperatoria delle paratiroidi erano per me molto discutibili: si proponeva il blu di toluidina, si iniziavano ricerche su prelievo di PTH venoso, alcuni addirittura suggerivano di paragonare il differente galleggiamento di un prelievo paratiroideo rispetto a quelli di tessuto tiroideo o grassoso, e altri metodi ancora. A mio parere, e sulla base della mia allora relativamente modesta esperienza, l'operatore era in grado (nel caso di un richiesto rispetto delle paratiroidi normali) di riconoscerle da un punto di vista anatomico-chirurgico, così come avrebbe abbastanza facilmente riconosciuto l'adenoma o la paratiroide da asportare.

Negli anni '80 il Consiglio Direttivo A.O.O.I. era particolarmente sensibile al problema del rilancio delle attività di aggiornamento proposte dalla Società. Nel Consiglio stesso Enrico De Amicis, Dino Felisati ed Ettore Clerici, oltre agli altri consiglieri, stimolavano tutti a presentare temi di relazione dal momento che le richieste di lavorare per l'A.O.O.I. erano pochissime se non addirittura nulle. Ricordo che in una riunione del consiglio del 1981, in carenza di altre richieste, ebbi l'occasione di proporre piuttosto timidamente il tema "la chirurgia delle paratiroidi". Mi aspettavo una opinione negativa al riguardo dato che in otorinolaringoiatria non si era mai parlato di questo argomento ed invece ottenni un incoraggiamento dai miei colleghi veramente amichevole. Fu così che si giunse alla decisione di inserire la chirurgia paratiroidea nel patrimonio già ampio delle tecniche operatorie alle quali aveva accesso l'otorinolaringoiatra.



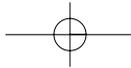
Dal 1982 in poi altri colleghi O.R.L. si sono dedicati con passione a questo argomento, che ha assunto la dignità di "Tavola rotonda" nel 88° Congresso Nazionale S.I.O. del 2002 ad opera di Angelo Caroggio e collaboratori.

Le 53 unità O.R.L., che nel 2002, in una inchiesta nazionale, hanno dichiarato a Caroggio la loro operatività in chirurgia paratiroidea (con solo 11 Centri che riportano almeno 10 casi all'anno), sono in numero ben maggiore delle 9 unità operative O.R.L. interessate al problema in una mia inchiesta nazionale del 1985 (solo 2 con almeno 5 casi all'anno!).

Le nostre associazioni scientifiche sono a conoscenza che la chirurgia paratiroidea eseguita dagli otorinolaringoiatri è in ascesa ma è necessario che il tema sia proposto - come avviene in occasione di questo Convegno di aggiornamento così a proposito richiesto da Francesco Bagatella - per coinvolgere quante più Unità Operative O.R.L. in questa attività.

Dal 1982 in poi in alcuni Reparti O.R.L. italiani si sono tenuti corsi di videochirurgia paratiroidea e di cultura medica clinica diagnostica pre e post operatoria. Sono state anche portate a termine tesi di laurea basate su materiale operatorio di Divisioni otorinolaringoiatriche ospedaliere.

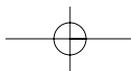
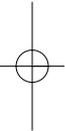
In questi ultimi anni si stanno facendo strada le tecniche operatorie mini-invasive. A mio parere, mentre in chirurgia tiroidea tali interventi minimali possono essere talora (o anche spesso) non del tutto adatti, nel caso delle paratiroidi sono destinate ad essere sempre più adottate. Le sofisticate conoscenze delle strutture anatomiche chirurgiche del collo da parte dell'otorinolaringoiatra rende naturale una nostra futura, più diffusa, e maggiore attività in questo campo clinico.

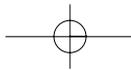


10

Bibliografia

- Bauer J., Kienböck R., Bruns´ beitr. z. Klin. Chir. 159, 583-597, 1934.
- Caroggio A. e coll. La chirurgia delle ghiandole paratiroidi. Tavola Rotonda 88° Congresso Nazionale S.I.O. Acta Otorhinolaryngol Italica 22/1, 1-14, 2002.
- Cenci N. Patologia e chirurgia della tiroide di interesse otorinolaringologico. Relazione al XXIII° Congresso Nazionale A.O.O.I. 10-12 giugno 1970, pagg. 532-534. Pacini Mariotti ed. Pisa. Maggio 1970.
- Donati M. Le malattie da lesioni delle paratiroidi. Arch. e Atti Soc. It. Chir. XL Congr., 1933.
- Miani P. e coll. La chirurgia delle paratiroidi. Relazione al IX° Congresso di Aggiornamento A.O.O.I., 1985. Grafiche Fulvio, Udine. 14 -15 settembre 1985.
- Michaelis L. Osteitis deformans (Paget) und osteitis fibrosa (von Recklinhausen). Ergebn. d. Chir. und Orthop. 26, 381-382, 1933.
- Sandström I. On a new gland in man and several mammals. Uppsala Läkareförenings Förändligar 15, 441-471, 1879-1880.





STRUTTURA ED ULTRASTRUTTURA DELLE PARATIROIDI

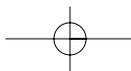
C. STAFFIERI

Clinica Otorinolaringoiatrica - Università di Padova

Definizione

Lo studio della struttura ed ultrastruttura delle paratiroidi riveste un ruolo cruciale nella comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici alla base delle malattie delle ghiandole paratiroidi e nella realizzazione di terapie innovative per contrastarle.

Le ghiandole paratiroidi, strutture piccole, ovoidali o lentiformi delle dimensioni di 5-6 mm di lunghezza, 3-4 mm di larghezza e 1-2 mm di spessore, presentano una sottile capsula di tessuto connettivo con setti intraghiandolari, anche se non esistono dei veri e propri lobuli distinti (fig. 1). Il parenchima ghiandolare è costituito da cordoni anastomizzati di gruppi di cellule circondate, dall'interno verso l'esterno, da esili trabecole costituite da un delicato traliccio di fibre reticolari e percorse da una ricca rete di capillari, nervi e vasi linfatici (fig. 2). Un recente studio condotto su 44 ghiandole paratiroidi umane ha dimostrato che i vasi linfatici, molto numerosi ed associati a quelli della tiroide e del timo, erano differenzialmente rappresentati nelle ghiandole paratiroidi di individui di età diversa. In particolare, i vasi linfatici si riducevano di numero con l'aumentare dell'età, così come le cellule principali attive; tali vasi linfatici non si osservavano in nessuna delle ghiandole analizzate di soggetti anziani. La presenza di vasi linfatici potrebbe essere un indice di attività nelle ghiandole paratiroidi umane, correlato alla presenza di cellule principali attive¹. Studi morfologici in diverse specie, compreso l'uomo, hanno indicato che le fibre nervose a livello delle ghiandole paratiroidi sono per lo più localizzate negli spazi perivascolari; tale dato è stato confermato da studi di immunistochemica dove le colorazioni per vari neuropeptidi, tra cui la calcitonin gene-related peptide (CGRP) e la sostanza P, risultavano positive all'interno della capsula ghiandolare ed intorno ai vasi sanguigni^{2,3}. Dopo la pubertà il tessuto adiposo si accumula nello stroma della ghiandola, caratterizzata nell'infanzia da colonne ampie irregolari ed interconnesse di cellule principali separate da un plesso di capillari sinusoidali fenestrati⁴. Il tessuto adiposo tipicamente raggiunge circa il 60% della massa del tessuto adulto paratiroideo, relegando il parenchima in piccoli nidi e conferendo alla ghiandola un aspetto meno compatto.



12

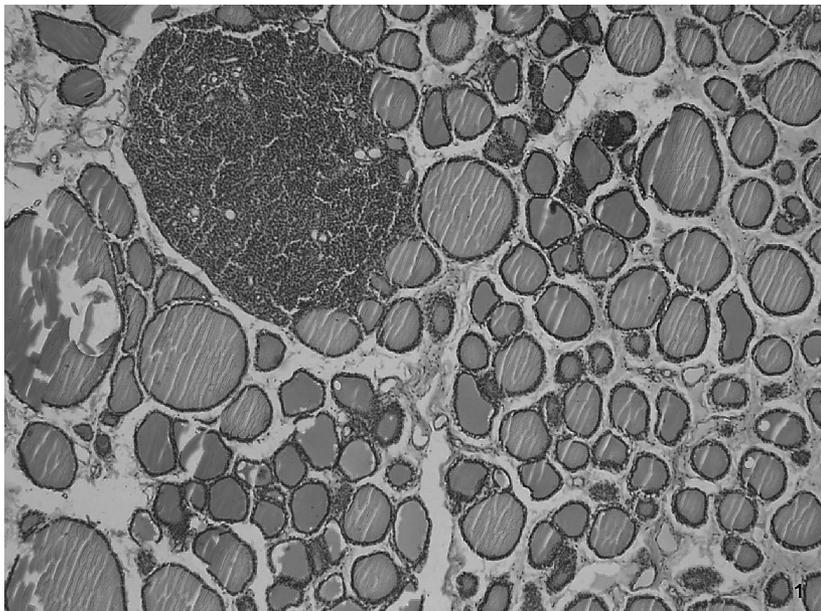


Fig.1. Ghiandola paratiroide umana in tessuto tiroideo (Ematossilina-Eosina, 5x)

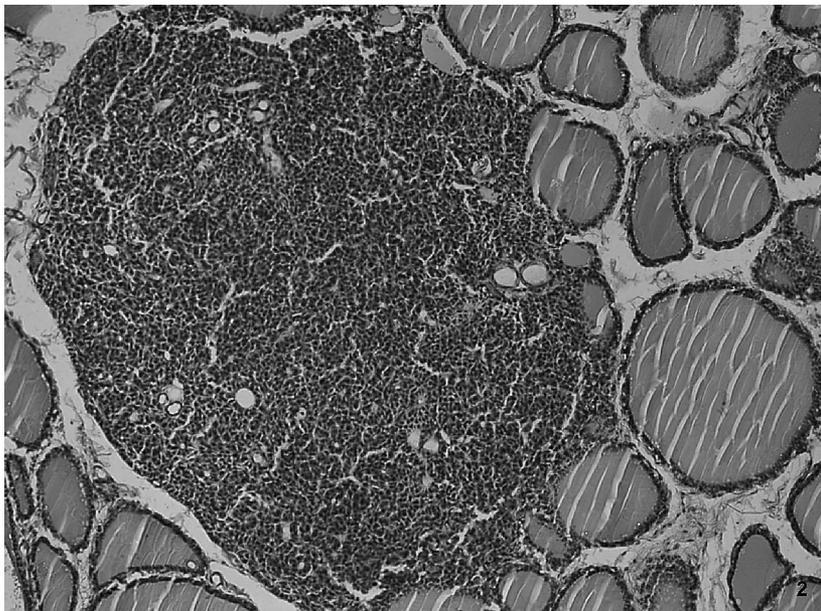


Fig. 2. Ghiandola paratiroide: sono visibili la sottile capsula connettivale e le sottili trabecole reticolari con vasi sanguigni e linfatici (Ematossilina-Eosina, 10x)

Tale incremento, restando relativamente invariato il peso della ghiandola, si associa probabilmente alla diminuzione del numero delle cellule endocrine con l'aumentare dell'età.

Nel parenchima delle ghiandole paratiroidi umane sono presenti tre citotipi differenti: le cellule principali, le più rappresentate e secernenti l'ormone paratiroideo (PTH), le cellule ossifile e le cellule di transizione (Fig. 3). Le *cellule principali* sono piuttosto piccole (5-8 μm) e si riconoscono per il nucleo disposto al centro e per il citoplasma chiaro, leggermente eosinofilo, all'interno del quale si osservano granuli di secrezione di piccole dimensioni evidenziabili con l'ematosilina ferrica e con il metodo di Bodian in quanto argirofili. Sono frequenti i depositi di pigmento lipofu-

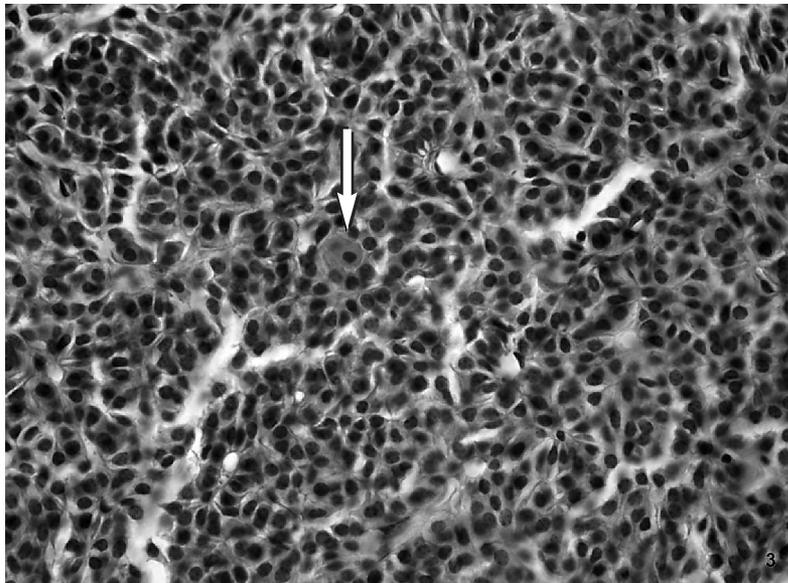
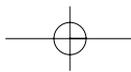


Fig. 3. Cellule principali e cellula ossifila (freccia). Le cellule ossifile si distinguono per il citoplasma acidofilo ed il piccolo nucleo (Ematosilina-Eosina, 40x)

scinico e si ritrovano anche minuscoli granuli di glicogeno che si colorano con acido periodico-reattivo di Schiff. Ultrastrutturalmente nelle cellule principali umane si identificano un complesso del Golgi iuxtannucleare ben sviluppato, mitocondri allungati, cisterne di reticolo endoplasmatico granulare, lisosomi, sporadici desmosomi e talora un singolo ciglio abortivo che sporge nello spazio intercellulare. I granuli di secrezione, di circa 50 nm di diametro, con forma variabile e contenuto centrale elettrondenso, originano dal complesso del Golgi e tendono ad accumularsi in prossimità della superficie cellulare^{6,7}. Studi su modello animale (ratto) hanno evidenziato che esistono granuli di accumulo del PTH che vengono rapi-



14

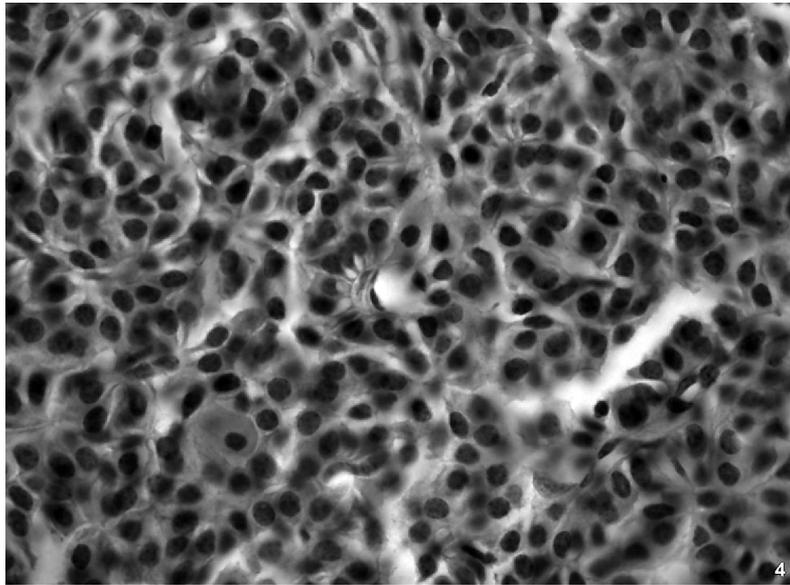


Fig. 4. Cellule paratiroidee a maggiore ingrandimento (Ematossilina-Eosina, 63x)

damente secreti per esocitosi quando la concentrazione del calcio sierico è compresa tra 8 e 7.5 mg/dl. Nel modello murino i granuli secretori sono costantemente prodotti e, quando non secreti, vengono immediatamente idrolizzati con la formazione di corpi vacuolari; tale processo viene accelerato in presenza di ipercalcemia⁸. I depositi di pigmento lipofuscino corrispondono invece ad ammassi di corpi sferici chiari di varie dimensioni immersi in una matrice elettrondensa⁶. Le cellule principali da uno studio su modelli animali (mammiferi) presentano una polarità: il reticolo endoplasmatico rugoso si localizza alla base, il complesso del Golgi ed i granuli di secrezione all'apice⁹. Le *cellule principali* differiscono alla microscopia ottica, ma soprattutto a quella elettronica, in base al loro livello di attività^{4,6}. Le *cellule principali scure* sono gli elementi attivi, che secernono il PTH, indispensabile per il controllo dell'omeostasi del calcio nei liquidi extracellulari, il cui ruolo fondamentale per i fenomeni di eccitabilità e contrazione delle fibre muscolari lisce e striate, scheletriche e cardiache, per la normale secrezione ed azione di ormoni e per l'attività di numerosi fattori della coagulazione è ben noto⁵.

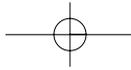
Esse sono cellule leggermente basofile e possiedono larghi complessi del Golgi con numerose vescicole e granuli di secrezione uniti alla membrana. I granuli di glicogeno sono invece più abbondanti nelle *cellule principali chiare*, inattive, che presentano poche caratteristiche citoplasmatiche dell'attività sintetica e secretoria e appaiono istologicamente come cellule poco colorabili. Si riconoscono inoltre le *cellule principali*

esaurite, sempre inattive, corrispondenti alla fase terminale del ciclo funzionale delle cellule principali, che differiscono dalle cellule chiare per la scarsa presenza di granuli di glicogeno e per la presenza di quadri degenerativi (rigonfiamento dei mitocondri, processi autofagici con inclusi lipidici e lipofuscini)⁴. Nelle ghiandole paratiroidi umane normali le cellule principali inattive sono più rappresentate rispetto a quelle attive con un rapporto pari a 3-5:1⁵. Le cellule principali attive sintetizzano e secernono, mediante cicli individuali di attività secretoria regolati dai livelli sierici di calcio, il PTH, un polipeptide a catena singola costituito da 84 aminoacidi, con un peso molecolare di 9,5 KDa. L'ormone viene prodotto in maniera continua. È presente una secrezione basale non sopprimibile, con variazioni circadiane, ed una secrezione pulsatile regolata soprattutto dai livelli di calcio extracellulare con un sistema a feedback negativo⁵. I primi estratti di ghiandole paratiroidi biologicamente attivi vennero preparati all'incirca 75 anni fa, ma l'isolamento, la determinazione della struttura primaria dell'ormone e l'identificazione mediante l'uso di specifici marcatori delle sedi intracellulari del processo proteolitico di attivazione sono proceduti con estrema lentezza. Il PTH è prodotto a livello dei ribosomi associati al reticolo endoplasmatico come pre-pro-paratormone, inattivo e costituito da 115 aminoacidi. Durante il trasferimento della molecola nel lume del reticolo, viene rapidamente idrolizzato a pro-paratormone (90 aminoacidi) e successivamente, dopo 15-20 minuti, una volta raggiunto il complesso del Golgi ed eliminati altri 6 aminoacidi, il PTH viene immagazzinato nei granuli di secrezione che vengono poi rilasciati per esocitosi⁵. Il meccanismo che guida la secrezione e la produzione del PTH è legato ad una specifica proteina di membrana delle cellule principali, il calcium-sensing receptor (CaSR), recettore responsabile del controllo dei livelli extracellulari di calcio ionizzato e della conseguente diminuzione della secrezione del PTH. Il CaSR è un membro della superfamiglia C dei G protein-coupled receptors (GPCRs); è costituito nell'uomo da 1078 aminoacidi e presenta un grande dominio extracellulare, sette regioni transmembrana ed una porzione intracellulare che si lega a proteine G ed ad altre vie di trasduzione^{10, 11}. Descritto per la prima volta nel 1993¹², il CaSR fu il primo recettore scoperto il cui ligando fisiologico fosse uno ione. I dati accumulati dalla sua clonazione hanno indicato che il CaSR non è prodotto solo in organi che controllano l'omeostasi del calcio (paratiroidi, cellule C tiroidee, rene, osso, intestino), ma anche in altri tessuti (cervello, epidermide, cristallino, stomaco, pancreas, ovaio, mammella, placenta, prostata, testicolo, midollo osseo), dove il suo ruolo non è del tutto chiarito¹³. È stato dimostrato da diversi esperimenti *in vitro* che, al raggiungimento di determinate concentrazioni di calcio extracellulare, il recettore si attivava ed il segnale era trasdotto attraverso vie molecolari note associate direttamente alla diminuzione del rilascio del PTH da parte delle cellule paratiroidi. Alterazioni

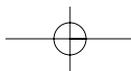
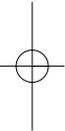
del livello di espressione del CaSR modificavano il rilascio calcio-mediatto del PTH da cellule paratiroidee disperse *in vitro*¹⁰. Nuove scoperte sul CaSR hanno tuttavia ampliato la nostra conoscenza sulla fisiologia delle paratiroidi. La vitamina D ed il calcio, agendo sul gene che sintetizza il pre-pro-paratormone con un sistema feedback negativo, sono sempre stati considerati gli elementi chiave nella regolazione delle cellule paratiroidee. Nuovi studi hanno tuttavia messo in luce il ruolo del CaSR nel mediare tutti gli effetti cellulari legati alla concentrazione del calcio extracellulare: infatti, oltre al suo tradizionale ruolo di modulatore della secrezione calcio-dipendente del PTH, il CaSR è implicato nel controllo della trascrizione del gene del PTH, della sintesi dell'ormone stesso e della proliferazione cellulare¹⁰. L'espressione del CaSR è bassa negli iperparatiroidismi primitivi e secondari, il che può contribuire alla difettosa sensibilità al calcio in queste sindromi¹⁴. L'interleuchina 1 β , una delle citochine proinfiammatorie, agisce sull'iperespressione del recettore, contribuendo all'ipocalcemia che caratterizza i gravi stati di shock¹⁵. Studi preliminari hanno poi sottolineato il ruolo dei frammenti C-terminali del PTH, peptidi derivati dal metabolismo dell'ormone stesso, che sarebbero fisiologicamente rilevanti nello sviluppo dell'iperparatiroidismo secondario¹⁶. La recente scoperta di calcimimetici, ovvero sostanze che attivano il CaSR sensibilizzandolo al calcio e inibiscono il PTH, ha reso per la prima volta possibile alterare farmacologicamente la funzione del recettore per ottenere un'efficace terapia medica sia nell'iperparatiroidismo secondario/terziario nell'insufficienza renale avanzata, sia nell'iperparatiroidismo primitivo^{13,14}. Da uno studio *in vitro* su estratti di ghiandole paratiroidee è inoltre emerso che le cellule principali umane producono e secernono IL6, una citochina proinfiammatoria, già nota per il suo ruolo nel promuovere il riassorbimento osseo¹⁷.

Nelle ghiandole paratiroidi sono riconoscibili anche le *cellule ossifile* (eosinofile), presenti come cellule isolate o piccoli nidi omogenei, più grandi delle cellule principali (6-10 μm) con un citoplasma decisamente acidofilo e nuclei piuttosto piccoli. Alla microscopia elettronica sono caratteristicamente molto ricche di voluminosi mitocondri con creste molto dilatate e matrice densa; tali mitocondri sono responsabili della granulazione eosinofila intensa osservabile in microscopia ottica. Il complesso del Golgi ha modeste dimensioni, il reticolo endoplasmatico è scarso, sono presenti particelle di glicogeno, anche se non si osservano i voluminosi accumuli che si riscontrano nella forma meno attiva delle cellule principali. Le cellule ossifile sono assenti alla nascita, compaiono poco prima della pubertà ed aumentano di numero progressivamente con l'età, pur rimanendo poco rappresentate^{4,6}.

Nelle paratiroidi è stato descritto inoltre un ulteriore citotipo che presenta caratteristiche intermedie tra le cellule principali e le ossifile, le *cellule di transizione o cellule ossifile atipiche*, che presentano un'affinità per i



coloranti acidi e possiedono un nucleo leggermente più piccolo e più intensamente colorato rispetto agli altri due tipi cellulari^{4,6}.
Le tre forme cellulari si ritiene che rappresentino fasi diverse di un singolo citotipo, di cui la cellula principale sarebbe la forma funzionalmente matura⁴.



Bibliografia

- 1) Pezerovic-Panijan R, Grbesa D, Mederal P, Jezek D, Cavic A, Gorsic I. Do parathyroid glands from individuals of different age and gender contain lymph vessels? *Coll Antropol*, 2006 Jun;30:369-73.
- 2) Chen H, Shoumura S, Emura S. Nerve fibres in the parathyroid gland of the golden hamster (*Mesocricetus Auratus*): immunohistochemical and ultrastructural investigations. *Anat Histol Embryol* 2005;34:34-37.
- 3) Luts L, Sundler F. Peptide-containing nerve fibers in the parathyroid glands of different species. *Regul Pept* 1994;50:147-158.
- 4) Anastasi G. et al. *Trattato di Anatomia Umana. Volume II. Edi-Ermes ed., IV edizione, 2007.*
- 5) Favia G, Iacobone M. *La chirurgia delle paratiroidi. CLEUP ed. 2004.*
- 6) Fawcett DW. *Bloom & Fawcett Trattato di Istologia. McGraw-Hill ed. 1996.*
- 7) Susan Standring et al. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Churchill Livingstone ed., 39th edition, 2005.*
- 8) Setoguti T, Inoue Y, Wild P. The biological significance of storage granules in rat parathyroid cells. *Microsc Res Tech.* 1995 Oct 1;32:148-63.
- 9) Wild P, Setoluti T. Mammalian parathyroids: morphological and functional implications. *Microsc Res Tech.* 1995 Oct 1;32:120-8.
- 10) Chen RA, Goodman GW. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:1005-11.
- 11) Ward DT. Calcium receptor-mediated intracellular signalling. *Cell Calcium* 2004 Mar;35:217-28.
- 12) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366:575-80.
- 13) Nagano N, Nemeth EF. Functional proteins involved in regulation of intracellular Ca²⁺ for drug development: the extracellular calcium receptor and an innovative medical approach to control secondary hyperparathyroidism by calcimimetics. *J Pharmacol Sci* 2005;97:355-360.
- 14) Brown EM. Calcium sensing by endocrine cells. *Endocr Pathol* 2004 Fall;15:187-219
- 15) Canaff L, Hendy GN. Calcium-sensing receptor gene transcription is up-regulated by the proinflammatory cytokine, Interleukin-1,. *J Biological Chemistry* 2005 Apr;280:14177-14188.
- 16) Nemeth EF. The parathyroid polyhormone hypothesis revisited. *Kidney Int Suppl.* 2006 Jul;102:S22-8.
- 17) Safley SA, Villinger F, Jackson EH, Tucker-Burden C, Cohen C, Weber CJ. Interleukin-6 production and secretion by human parathyroids. *Clin Exp Immunol* 2004;136:145-156.

Un ringraziamento per il loro contributo alla stesura del capitolo al

Prof. R. De Caro, Dott.ssa V. Macchi e Dott. A. Porzionato

(Sezione di Anatomia Umana, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi di Padova).



EMBRIOLOGIA

F. BAGATELLA¹, E. GAIO¹, A. CAROGGIO²

¹Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto - Treviso; ²C.D.I. - Milano

Definizione

Lo studio dell'embriologia è requisito indispensabile per chi si accinge alla chirurgia delle paratiroidi: percorrere le varie fasi dello sviluppo di queste ghiandole consente, infatti, di immaginare e prevedere la loro localizzazione, i loro rapporti con le strutture limitrofe, le loro eventuali ectopie.

L'apparato branchiale embrionale, che deriva il proprio nome dalla somiglianza con l'apparato respiratorio dei vertebrati acquatici, è rappresentato dagli archi e dalle tasche branchiali.

Gli archi branchiali sono strutture mesodermiche rivestite esternamente di ectoderma ed internamente di endoderma e sono separati tra loro da invaginazioni della superficie esterna (tasche branchiali ectoblastiche) ed interna (tasche branchiali endoblastiche) dell'embrione.

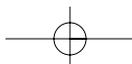
Alla IV settimana di vita l'embrione umano, lungo circa 5 mm, è dotato di 4 archi branchiali, 4 tasche branchiali ectoblastiche e 5 tasche branchiali endoblastiche¹.

Le ghiandole paratiroidi sono formazioni di origine epiteliale che nascono nella porzione dorsale della terza e della quarta tasca branchiale endoblastica mentre il tessuto connettivo che le sostiene deriva dal mesoderma sottostante².

La porzione dorsale della terza tasca branchiale endoblastica dà origine, prima della comparsa del rudimento timico, all'abbozzo della ghiandola paratiroide inferiore mentre la sua porzione ventrale genera l'abbozzo del timo³: questa origine comune giustifica l'appellativo di paratiroidi "timiche" o "paratimo".

La paratiroide superiore origina invece dalla porzione dorsale della quarta tasca branchiale endoblastica⁴. La porzione ventrale di quest'ultima, che generalmente incorpora i rudimenti della quinta tasca branchiale, ha un destino non chiaro. Una parte infatti scompare, una parte dà origine ad un abbozzo di timo, che successivamente regredisce, ed una parte al corpo ultimobranchiale (abbozzo tiroideo laterale).

L'incorporazione del corpo ultimobranchiale nell'abbozzo tiroideo mediano, in prossimità dell'ingresso dell'arteria tiroidea inferiore nella ghiandola tiroide, determina un rigonfiamento sul profilo postero-late-



rale del lobo tiroideo, noto come tubercolo di Zuckerkandl¹. Il corpo ultimobranchiale concorre a formare una parte laterale del lobo tiroideo compresa tra l'1 ed il 30%⁴ e conduce alla tiroide le cellule C, dette anche parafollicolari, che producono la calcitonina.

L'origine congiunta del corpo ultimobranchiale e della paratiroide superiore rende conto del fatto che quest'ultima venga indicata come paratiroide "tiroidea"⁵ e che frammenti di paratiroide possano rimanere inclusi nel parenchima tiroideo^{6, 7}.

In base alla loro origine embrionale, convenzionalmente le paratiroidi inferiori vengono denominate P3 e le superiori P4⁸.

La migrazione inferiore degli abbozzi di P3 e del timo inizia in genere verso la quinta settimana e si completa con la settima settimana di gestazione (stadio embrionale di 13-14 mm)^{3, 9}: essi si separano dalla parete branchiale e progrediscono in direzione caudale e mediana⁵. Il loro distacco dalla parete branchiale può anche essere parziale: in questo caso rimangono in sede frammenti di paratiroidi (che costituiranno ghiandole sovranumerarie), di timo, di tessuto epiteliale (che potrà dare origine a cisti epiteliali)¹. La discesa dell'abbozzo cardiaco e dei grossi vasi e la deflessione cervicale trascinano P3 ed il timo verso il mediastino superiore.

Allo stadio di 20 mm, verso la fine della settima settimana di sviluppo embrionale, P3 si separa dal timo a livello del polo tiroideo inferiore^{1, 4, 5}. Se questo distacco non avviene o avviene più tardivamente, P3 rimane rispettivamente nel timo o lungo il legamento tiro-timico, che nell'adulto collega il polo tiroideo inferiore al timo e rappresenta le vestigia dell'unione primitiva^{1, 3}.

Per la loro origine comune dalla stessa tasca branchiale, i rapporti di P3 e dell'abbozzo principale del timo sono così stretti che è possibile trovare inclusi in P3 piccoli lobuli di timo e nel timo nidi di cellule paratiroidi⁸: questo reperto istologico può consentire la distinzione di P3 da P4 quando entrambe si trovino allo stesso livello.

Del tutto differente è invece la migrazione dell'abbozzo di P4 e del corpo ultimobranchiale.

Allo stadio di 14 mm la fusione del corpo ultimobranchiale con l'abbozzo tiroideo mediano limita la discesa di P4 che si pone così, di solito, in intimo rapporto con la ghiandola tiroide in corrispondenza del tubercolo di Zuckerkandl^{1, 3}. La breve migrazione embriologica di P4 spiega la sua maggiore stabilità topografica⁴ (fig. 1).

Si verifica, pertanto, uno scavalco tra P3, che discende in basso trascinata dal timo, e P4 che resta invece in alto¹ e questo incrocio embriologico spiega come il rapporto tra le due ghiandole possa essere più o meno stretto a seconda della migrazione di P3.

Se il tragitto di P3 è più breve del normale, le due ghiandole possono trovarsi adiacenti, tali da sembrare fuse tra di loro, in corrispondenza del-

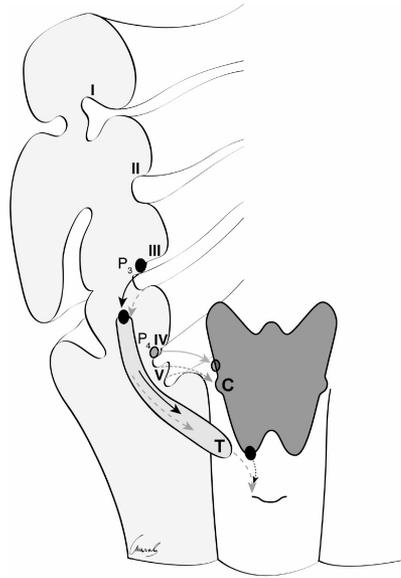
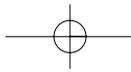
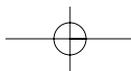


Fig. 1. Sviluppo embriologico di P3 e P4. C = corpo ultimo-branchiale; T = abbozzo del timo.

l'arteria tiroidea inferiore (giunzione tra $\frac{1}{3}$ medio ed inferiore del lobo tiroideo, posizione intermedia di Grisoli). In questo caso, risulta sostanzialmente impossibile differenziare "in situ" P3 da P4, che talora simulano un'unica ghiandola bilobata anche se conservano distinto il proprio peduncolo arterioso⁵. Secondo una teoria proposta più recentemente da altri autori^{1, 10, 11}, le ghiandole paratiroidee dovrebbero essere ricomprese nel cosiddetto sistema APUD in quanto la loro origine ectodermica dalle creste neurali è stata ipotizzata in base a ricerche sperimentali su embrioni animali. La strettissima associazione tra endoderma ed ectoderma delle tasche branchiali di uccelli e mammiferi preclude verosimilmente l'origine ectodermica o endodermica esclusiva delle paratiroidee, anche se l'ectoderma costituisce probabilmente la maggior componente di queste ghiandole. Questo sembra essere dimostrato anche da studi immunocitochimici, che hanno permesso di evidenziare livelli significativi di markers neuroendocrini come l'enolasi neurono-specifica (NSE), la cromogranina A e la dopadecarbossilasi nelle cellule paratiroidee umane normali o neoplastiche. Questi concetti rendono più agevole comprendere come la patologia paratiroidea sia parte integrante delle sindromi multienocrine (MEN I e II)⁴.



Bibliografia

- 1) Chevallier JM; Martelli H, Wind P. La découverte chirurgicale des glandes parathyroïdes et du nerf laryngé récurrent. *Ann Chir* 1995; 49: 296-304.
 - 2) Stone JA, Figueroa RE. Embryology and anatomy of the neck. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10:55-73.
 - 3) Lengelé B, Hamoir M. Anatomy and embryology of the parathyroid glands. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 89-93.
 - 4) Mansberger AR, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 727-46.
 - 5) Abboud B. Anatomie topographique et vascularisation artérielle des parathyroïdes. *Presse Med* 1996; 25: 1156-61.
 - 6) Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183: 271-5.
 - 7) Gillot JC, Cannoni M, Charpentier P, Zanaret M, Triglia JM, Derome P. Anatomie chirurgicale des glandes parathyroïdes. A propos de 200 cas. Implications pratiques. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1995; 112: 91-7.
 - 8) Miani P, Santi G, Mazzer G, Zilli M. Embriologia e anatomia delle ghiandole paratiroidi. In: Miani P, editor. *La chirurgia delle paratiroidi. I Relazione. Atti del IX convegno di aggiornamento AO.O.I. Udine, 14-15 Settembre 1985.* pp. 21-30.
 - 9) Dozois RR, Beahrs OH. Surgical anatomy and technique of thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 647-61.
 - 10) Garcia-Garcia JD, Mérida-Velasco JA, Espin-Ferra J, Linares R, Valdecasas G. Organogenesis of the parathyroid glands in the chick embryo. *Arch Anat Hist Embr Norm et Exp* 1987; 70: 93-104.
 - 11) Mérida-Velasco JA. Experimental study of the origin of the parathyroid glands. *Acta Anat* 1991; 141: 163-9.
-

ANATOMIA

F. BAGATELLA¹, A. CAROGGIO², E. GAIO¹

¹Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto - Treviso; ²C.D.I. - Milano

Le ghiandole paratiroidi sono piccole formazioni lisce, traslucide, fasciate da una esile capsula che lascia trasparire la rete vascolare sottostante e parzialmente avvolte sul lato opposto all'ilo vascolare da un lobulo adiposo a guisa di cappuccio. Misurano mediamente da 5 x 3 x 1 mm¹ a 8,3 x 4,4 x 1,8 mm².

Il peso medio varia da 35 a 40 mg, in relazione al sesso ed all'età, ed è maggiore nel maschio e nel soggetto di età compresa tra i 20 ed i 30 anni, minore nella femmina e nella fascia di età compresa tra 70 ed 80 anni^{1,3}.

Le paratiroidi inferiori (P3) sono generalmente più voluminose e pesanti delle superiori (P4)^{3,4}. Solitamente il loro peso tende ad essere meno variabile delle dimensioni: per tale motivo viene considerato un indice morfologico di normalità più affidabile anche se non è possibile determinare "in situ" il peso di una ghiandola¹. Senza eccezione, frammenti di paratiroide normale affondano in soluzione fisiologica, mentre il tessuto adiposo rimane a galla (prova docimastica)^{5,6}.

Il colore è variabile dal marrone chiaro al giallo-ocra, in relazione al loro contenuto adiposo ed alla vascolarizzazione^{2,7}; la diversa tonalità di giallo permette solitamente di differenziarle agevolmente dal tessuto adiposo circostante⁸. Nel soggetto giovane generalmente le ghiandole contengono meno tessuto adiposo e tendono pertanto ad assumere un colorito più rossastro rispetto a quelle di una persona anziana¹; nei bambini comunemente presentano un colorito rosa-salmone⁸.

La consistenza delle paratiroidi è solitamente molle: questa caratteristica permette di differenziarle facilmente da un linfonodo e da un nodulo tiroideo, che per contro risultano più consistenti ed elastici⁷. La scarsa elasticità del parenchima paratiroideo rende conto della varietà di forme che le ghiandole possono assumere in funzione della compressione dei tessuti circostanti¹. Solitamente, però, hanno la forma ovale di un piccolo fagiolo e solo occasionalmente risultano sferiche⁷. Quando presentano una forma allungata tendono ad essere oltremodo sottili; se tozze, sono più rotondeggianti¹, ma possono anche essere bi- o multilobate.

Vi è una significativa variabilità nel numero e nella sede delle paratiroidi: si considera normale una dotazione di quattro ghiandole. Sono stati

riportati casi nei quali sono state reperite più di 6 paratiroidi, anche se è estremamente raro trovare pazienti con meno di tre o più di cinque ghiandole⁹. Secondo Delattre e coll.¹⁰, l'esperienza di chi esegue la dissezione gioca un ruolo determinante sul loro reperto numerico.

In letteratura sono riportati i risultati di numerosi studi autoptici.

Gilmour¹¹ in 527 dissezioni ha trovato quattro ghiandole nell'80% dei casi, tre nel 13% e cinque nel 6%.

Norris¹² in 109 casi ha trovato sempre almeno quattro ghiandole.

Alveryd¹³ in una serie di 354 autopsie, ha trovato nel 90.6% quattro ghiandole, nel 3.7% cinque, nel 5.1% tre e nello 0.6% due.

Wang¹ in 160 cadaveri ha reperito quattro ghiandole nel 97.5% dei casi e nei restanti casi cinque o sei paratiroidi (da sottolineare che tutti i casi con meno di 4 paratiroidi sono stati esclusi dal suo studio).

Åkerström e coll.⁷ hanno trovato, nei 503 casi sottoposti a dissezione, quattro ghiandole nell'84% dei casi, più di quattro nel 13%, solo tre nel 3%. In relazione ai casi nei quali sono state reperite solamente tre ghiandole paratiroidi, Åkerström e coll.⁷ ritengono che in queste dissezioni probabilmente la quarta paratiroide non è stata rinvenuta, facendo riferimento alla difficoltà di reperire tutte le paratiroidi in alcuni soggetti ed al fatto che il peso complessivo delle tre paratiroidi fosse inferiore alla media. Paratiroidi soprannumerarie sono relativamente frequenti (13-20%)². In genere, non hanno una specificità topografica ma si trovano in prossimità delle ghiandole principali¹⁴, nel legamento tiro-timico¹⁵ oppure nell'ambito di un lobulo di parenchima timico¹. Alcuni autori^{7, 14} distinguono le vere ghiandole soprannumerarie, di peso superiore a 5 mg, dai frammenti parenchimali, nidi cellulari, che si trovano frequentemente nell'adipe che avvolge le ghiandole principali.

Secondo Delattre e coll.¹⁰ le paratiroidi soprannumerarie sono ghiandole accessorie dal ruolo funzionale indefinito, a volte non differenziabili macroscopicamente o microscopicamente dalle ghiandole normali.

Altri Autori le ritengono frammenti parenchimali accessori originati dall'irregolare distacco degli abbozzi paratiroidi dalla parete branchiale¹⁵. In due casi descritti da Åkerström e coll.⁷, paratiroidi soprannumerarie, di dimensioni considerevoli, erano distribuite a "collana di perle" dall'area retrotiroidea fino al timo, probabilmente lungo la linea di migrazione embrionale.

Eccezionalmente possono essere riscontrate in posizione ectopica¹⁴, come ad esempio nella finestra aorto-polmonare del mediastino intermedio¹⁵, nel pericardio e a livello dell'arco aortico².

Il significato clinico delle paratiroidi soprannumerarie risiede nel fatto che possono essere causa di iperparatiroidismo persistente o ricorrente dopo chirurgia. Anche la sede delle paratiroidi varia pur restando spesso in stretto rapporto con il lobo tiroideo.

P4, in sede tipica, si trova nei pressi dell'articolazione cricotiroidea.

Il margine posteriore del lobo tiroideo ed in particolare la sua porzione compresa tra l'arteria tiroidea inferiore e il polo superiore è una guida molto attendibile per la sua ricerca: nel 77% circa dei casi la ghiandola si localizza, infatti in un'area circoscritta di 2 cm di diametro, 1 cm superiormente all'incrocio tra il nervo laringeo inferiore e l'arteria tiroidea inferiore^{7, 9, 16, 17}. Il tubercolo di Zuckerkandl, assai evidente in circa i $\frac{3}{4}$ dei casi, è il "pointer" sia di questa ghiandola, sia del tratto finale extralaringeo del nervo laringeo inferiore che in questa sede è in stretto rapporto con il legamento di Berry-Grüber¹⁸.

Comunemente P4 è situata posteriormente al nervo^{14, 15}. In conseguenza del breve tragitto della migrazione embriologica la posizione delle ghiandole superiori è più costante di quella delle inferiori⁸. A volte però, per un errore migratorio, anche P4 può trovarsi in sede atipica (ectopia congenita o embriologica).

L'ectopia congenita di P4 si verifica in un'area di dispersione assai contenuta che comprende principalmente la superficie posteriore del 1/3 superiore del lobo tiroideo (circa 15%)^{1, 16}, generalmente in prossimità del suo peduncolo vascolare.

Assai più di rado (circa 4%) P4 si trova in profondità, posteriormente alla faringe o all'esofago ed eccezionalmente (circa 1%) si arresta, per difetto di migrazione al di sopra del polo tiroideo superiore^{7, 8, 14}. P4 può anche trovarsi più caudalmente, a livello del polo tiroideo inferiore: in tal caso è sospesa ad un lungo ed esile peduncolo vascolare che origina dall'arteria tiroidea inferiore¹.

Molto di rado (<2%) tutte le ghiandole, ma più frequentemente le superiori per la fusione del corpo ultimobranchiale con l'abbozzo tiroideo mediano, possono trovarsi all'interno del lobo tiroideo (ectopia intratiroidea), vale a dire essere interamente inglobate nel parenchima ghiandolare: questa sede è assolutamente diversa da quella sub-capsulare dove le ghiandole possono incontrarsi con frequenza assai maggiore (Fig.1).

L'ectopia acquisita invece, è secondaria all'aumento ponderale da causa patologica della ghiandola che dalla propria sede naturale migra in senso caudale per influenza della gravità, favorita dall'escursione dell'asse laringo-tracheale legata alla deglutizione e dalla pressione negativa intratoracica dell'atto inspiratorio. La sede dell'ectopia dipende dalla posizione originale della ghiandola. La migrazione di P4, più frequente per maggiore lassità dei piani fasciali posteriori, segue il piano vertebrale lungo l'esofago con un tragitto posteriore all'arteria tiroidea inferiore ed al nervo laringeo inferiore. Più spesso, la discesa si arresta a livello del polo tiroideo inferiore; più di rado, la ghiandola scivola nel mediastino postero-superiore seguendo il solco tracheo-esofageo.

Nella sua discesa la ghiandola viene sempre seguita dal proprio peduncolo vascolare che origina nel collo dal sistema vascolare tiroideo e testimonia la sua origine.



Fig. 1. Localizzazioni della P4

P3 in sede tipica si trova in prossimità del polo tiroideo inferiore (circa 60%) dove giace inferiormente, lateralmente o posteriormente ad esso ad una distanza non superiore ad 1 cm dall'apice del lobo⁷.

P3 è solitamente situata più medialmente di P4 e sempre davanti al nervo laringeo inferiore.

In sede tipica, il rapporto delle paratiroidi con il nervo laringeo inferiore è costante: P3 si trova sempre davanti, vale a dire in posizione ventrale, mentre P4 si trova in posizione dorsale rispetto al nervo.

L'ectopia congenita di P3 da difetto o eccesso di migrazione embrionale è frequente ed interessa una area assai vasta, topograficamente estesa dall'angolo della mandibola al pericardio⁴. Nel 20% dei casi si trova inferiormente al polo tiroideo inferiore lungo il legamento tireotimico^{7, 8, 16, 17}, o ancora più caudalmente, nel mediastino anteriore all'interno del timo (2%). Circa nell'8% dei casi P3 può trovarsi medialmente al polo tiroideo inferiore a ridosso della trachea. Inoltre, se il distacco dal timo è precoce, P3 può restare in alto, sopra il polo superiore della tiroide o lungo il

suo margine posteriore (circa 8%). In questi casi è possibile distinguere P3 da P4 solo istologicamente per la presenza di residui timici (fig. 2). L'ectopia acquisita di P3 è rara per la maggiore consistenza delle strutture limitrofe e avviene sempre verso il mediastino antero-superiore, seguendo il piano del legamento tiroo-timico e solo eccezionalmente può raggiungere il solco tracheo-esofageo quando la sua sede iniziale era postero-laterale al polo tiroideo inferiore: anche in questo caso l'identità ghiandolare è testimoniata dal peduncolo vascolare.

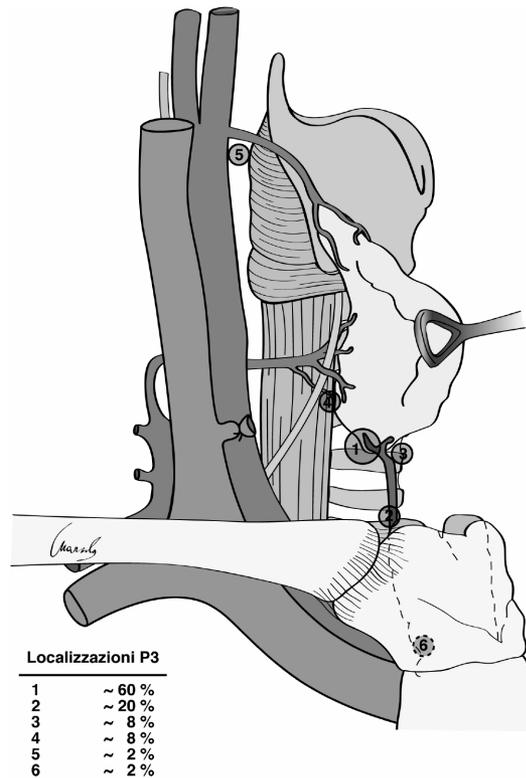
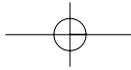


Fig. 2. Localizzazioni della P3

Nel mediastino si possono quindi trovare sia P3 normali trascinate dal timo, che presentano generalmente una vascolarizzazione mediastinica, sia P3 e P4 patologiche, originariamente cervicali e migrate caudalmente per aumento ponderale ma che conservano la loro originale vascolarizzazione cervicale.

In conclusione, vale l'affermazione che l'ectopia congenita, determinata da un "errore" embriologico, è prevalente per P3, mentre quella acquisi-



28

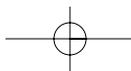
ta da causa patologica coinvolge assai più frequentemente P4. Queste nozioni sono essenziali nella ricerca delle ghiandole in entrambe le sedi, normale ed ectopica.

Diverse classificazioni delle varie sedi di ectopia paratiroidea sono state proposte da molti autori^{4, 19, 20}.

Le relative certezze anatomiche sulla sede delle paratiroidi sono la loro posizione simmetrica (destra vs sinistra) e la collocazione dorsale di P4 rispetto a P3⁹.

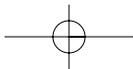
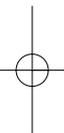
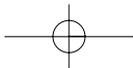
La simmetria di posizione si verifica nell'80% circa dei casi per P4 e nel 60% dei casi per P3⁷.

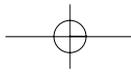
Delattre e coll.¹⁰ osservano che la P4 è più craniale a sinistra che a destra, mentre la P3 è più caudale a sinistra che a destra. In linea generale, la simmetria tra i due lati è più comune se le ghiandole sono in posizione tipica⁷. La simmetria di posizione deve essere sempre considerata nella ricerca di una ghiandola mancante che può essere agevolata dalla sede della sua omologa controlaterale. D'altro canto, se una ghiandola si trova in sede atipica, la controlaterale va ricercata in un'area più ampia poiché la simmetria in questo caso tende ad essere meno marcata¹.



Bibliografia

- 1) Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183: 271-5.
 - 2) *Presse Med* 1996; 25: 1156-61.
 - 3) Dozois RR, Beahrs OH. Surgical anatomy and technique of thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 647-61.
 - 4) Miani P, Santi G, Mazzer G, Zilli M. Embriologia e anatomia delle ghiandole paratiroidei. In: Miani P, editor. *La chirurgia delle paratiroidei. I Relazione. Atti del IX convegno di aggiornamento AO.O.I. Udine, 14-15 Settembre 1985.* pp. 21-30.
 - 5) Hunt PS, Poole M, Reeve TS. A reappraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid gland. *Brit J Surg* 1968; 55: 63-6.
 - 6) Giovannella L, Saglietti G, Ceriani L, Maffioli M. Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei. *Caleidoscopio Italiano* 2004; 176: 5-86.
 - 7) Åkerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95: 14-21.
 - 8) Lengelé B, Hamoir M. Anatomy and embryology of the parathyroid glands. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 89-93.
 - 9) Mansberger AR, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 727-46.
 - 10) Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. Les variations des parathyroïdes. *J Chir* 1982; 119: 633-41.
 - 11) Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol* 1938; 46: 133-49.
 - 12) Norris EH. The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. *Carnegie Inst, Washington, Pub. No 479, Contrib Embryol* 1937, 159: 247.
 - 13) Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism – Identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand* 1968; 389: 1-120.
 - 14) Gillot JC, Cannoni M, Charpentier P, Zanaret M, Triglia JM, Derome P. Anatomie chirurgicale des glandes parathyroïdes. A propos de 200 cas. Implications pratiques. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1995; 112: 91-7.
 - 15) Chevallier JM; Martelli H, Wind P. La découverte chirurgicale des glandes parathyroïdes et du nerf laryngé récurrent. *Ann Chir* 1995; 49: 296-304.
 - 16) Kahky MP, Weber RS. Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 307-21.
 - 17) Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 1-7.
 - 18) Pelizzo MR, Toniato A, Gemo G. Zuckerkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am Coll Surg* 1998; 187: 333-6.
 - 19) Wang C, Gaz RD, Moncure AC. Mediastinal parathyroid exploration: a clinical and pathologic study of 47 cases. *World J Surg* 1986; 10: 687-95.
 - 20) Grant CS, van Heerden JA, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Clinical management of persistent and/or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986; 10: 555-65.
-
-





ANATOMIA TOPOGRAFICA CERVICO-MEDIASTINICA

E. GAIO, F. BAGATELLA

Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto - Treviso

In questo capitolo di anatomia cervico-mediastinica ci soffermeremo particolarmente su quelle caratteristiche anatomiche che interessano la chirurgia delle paratiroidi.

Spazi del collo

Gli spazi del collo sono delimitati dalle guaine e dalle fasce cervicali e contengono speciali organi, o tessuto connettivo lasso o tessuto grassoso. Per comprendere la loro collocazione bisogna ricordare la disposizione delle fasce e delle guaine (fig. 1).

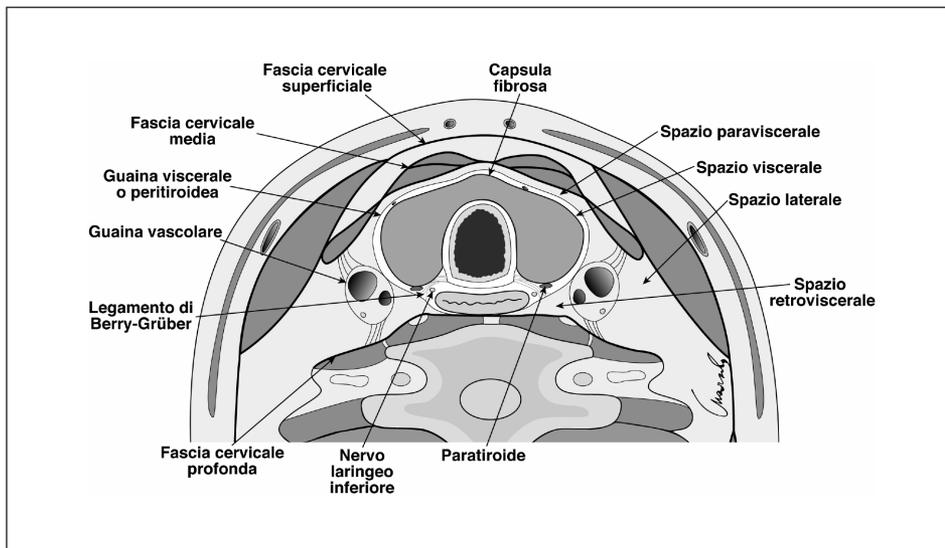


Fig. 1. Sezione trasversale del collo a livello della tiroide e delle paratiroidi

La fascia cervicale superficiale o comune avvolge a manicotto il collo, subito sotto il platysma, dal margine inferiore della mandibola in alto, al margine superiore dello sterno e della clavicola in basso. La fascia si fissa anche sulla faccia anteriore dell'osso ioide e sulla punta del processo stiloideo

separando nettamente la regione sovrajoidea dalla regione sottojoidea. Si sdoppia in corrispondenza dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio per rivestirli. In avanti, nell'intervallo che separa i bordi anteriori di ciascuno sternocleidomastoideo, è fusa con la fascia cervicale media sottostante formando un rafe chiamato linea alba cervicale.

La fascia cervicale media o propria avvolge il sistema dei muscoli sottojoidei o retti (sternojoido, omojoideo, sternotiroideo, tirojoideo), sviluppandosi da un muscolo omojoideo al controlaterale per poi interrompersi lateralmente. Si fissa in alto alla faccia anteriore dell'osso joide e in basso alla faccia posteriore del manubrio sternale, alla prima cartilagine costale ed al margine posteriore della clavicola. Nell'intervallo mediano tra i muscoli sottojoidei dei due lati la fascia cervicale media si unisce alla fascia cervicale superficiale formando, come detto, la linea alba cervicale.

La fascia cervicale profonda o segmento prevertebrale prende origine dal margine laterale del muscolo scaleno anteriore come un segmento della fascia cervicale superficiale e si spinge medialmente a rivestire i muscoli prevertebrali. In alto sale fino al cranio e in basso arriva fino alle prime vertebre toraciche nel mediastino.

Le guaine sono manicotti connettivi, intercalati tra le fasce cervicali media e profonda, che rivestono alcuni visceri ed il fascio neurovascolare.

La guaina viscerale o peritiroidea avvolge insieme la trachea, l'esofago, la ghiandola tiroide, la faringe e la laringe formando una tonaca avventizia senza interporli tra loro. In alto la guaina raggiunge il cranio, dietro la faccia posteriore della faringe e in basso raggiunge il pericardio, dietro la faccia posteriore dell'esofago. Ventralmente essa si prolunga dal margine inferiore della ghiandola tiroide al pericardio addossata alla fascia cervicale media.

Posteriormente la guaina raggiunge la fascia prevertebrale.

La guaina vascolare o setto fibroso longitudinale è un manicotto fibroso che avvolge l'arteria carotide, la vena giugulare interna ed il nervo vago formando il fascio neurovascolare in connessione lateralmente con la fascia cervicale media e medialmente con la fascia cervicale profonda.

In relazione alle disposizioni di queste fasce e guaine risultano nel collo: lo spazio centrale, a sua volta suddiviso in paraviscerale, viscerale e retroviscerale, e lo spazio laterale.

Lo spazio paraviscerale è delimitato anteriormente dalla fascia cervicale media, posteriormente dalla guaina viscerale, lateralmente dalla guaina vascolare.

Lo spazio viscerale è avvolto, come detto, dalla guaina viscerale o peritiroidea.

Lo spazio retroviscerale è delimitato in avanti dalla fascia viscerale e indietro dalla fascia cervicale profonda. Lo spazio laterale è rivestito anteriormente dalle fasce superficiale e media, posteriormente dalla fascia cervicale profonda e medialmente dalla guaina vascolare¹.

Ghiandola tiroide

La ghiandola tiroide è contenuta in una capsula fibrosa che aderisce al parenchima ghiandolare ed è avvolta antero-lateralmente, come detto, dalla guaina viscerale, chiamata anche peritiroidea nel tratto che riveste la ghiandola. Tra la capsula fibrosa e la guaina viscerale rimane un interstizio dove decorrono i vasi ghiandolari e dove, generalmente, si trovano le ghiandole paratiroidee. Posteriormente la tiroide ha rapporti diretti con la faccia anteriore della trachea, della laringe, dell'esofago e della faringe. Con alcune di queste strutture la ghiandola si fissa con dei legamenti. Il legamento mediano di Grüber unisce la faccia posteriore dell'istmo alla cartilagine cricoide. Il legamento laterale di Berry- Grüber salda il margine postero-laterale del lobo con la faccia laterale della cartilagine cricoide e dei primi anelli tracheali. Questo legamento di solito si fissa centralmente al nervo laringeo inferiore^{2,3}, ma può fissarsi anche dorsalmente⁴. Il nervo vi può quindi passare dietro, davanti o dentro. A questo livello il legamento può anche inglobare la paratiroide superiore. Generalmente l'istmo ricopre i primi tre anelli tracheali. Il margine superiore dell'istmo corrisponde al margine inferiore della cartilagine cricoide. L'apice superiore del lobo arriva in alto al terzo medio del margine posteriore della cartilagine tiroide, l'apice inferiore un poco più in basso del margine inferiore dell'istmo⁵.

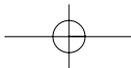
Mediastino

Il mediastino è lo spazio endotoracico a forma di parallelepipedo compreso tra lo sterno e la parte mediale delle cartilagini costali in avanti, la colonna vertebrale e le docce costo-vertebrali indietro, i foglietti pleurici mediastinici ai lati.

In basso è limitato dal diaframma, in alto comunica con gli spazi del collo e ha come limite ideale il piano orizzontale che passa sul margine superiore del manubrio sternale anteriormente e l'interstizio tra la VII vertebra cervicale e la prima toracica posteriormente. Nel mediastino sono contenuti vari organi separati da tessuto connettivo lasso che assicura loro la contenenza e l'autonomia di movimento.

L'anatomia topografica classica separa il mediastino anteriore da quello posteriore con un piano ideale frontale che passa dietro la trachea ed i bronchi. Un'altra suddivisione arbitraria divide il mediastino in superiore, al di sopra del piano immaginario che passa attraverso l'articolazione tra manubrio e corpo sternale in avanti e la superficie inferiore della IV vertebra toracica indietro ed in inferiore, al disotto di questo piano. Secondo quest'ultima suddivisione il mediastino superiore è unico, l'inferiore è invece suddiviso in tre porzioni: anteriore, media e posteriore.

Nel mediastino superiore sono contenuti, dall'avanti all'indietro, le origini dei muscoli sternojoidei e sternotiroidei, il timo o i suoi residui, le vene anonime, parte della vena cava superiore, l'arco dell'aorta, l'arteria anonima destra, la carotide comune e la succlavia di sinistra, i nervi vaghi, cardiaci,



frenici, ricorrente sinistro, la parte superiore del plesso cardiaco, la trachea, l'esofago, il dotto toracico, i linfonodi paratracheali, anonimi e alcuni dei tracheobronchiali e le catene toraciche del simpatico.

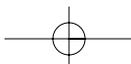
La porzione anteriore del mediastino inferiore, compresa tra corpo sternale in avanti e pericardio indietro, molto angusta per la vicinanza delle due pleure, contiene del tessuto connettivo lasso, alcune linfoghiandole e, talvolta, la parte inferiore del timo o di suoi residui in corso di involuzione.

Nella porzione media, la parte più ampia del mediastino inferiore, ci sono il cuore nel sacco pericardico, la porzione ascendente dell'aorta, le arterie e le vene polmonari, la porzione inferiore della trachea con la carena e l'inizio dei bronchi, alcuni linfonodi tracheobronchiali, la parte profonda del plesso cardiaco, l'ultima porzione delle vene cave, lo sbocco della vena azygos nella cava superiore.

La porzione posteriore del mediastino inferiore, limitato in avanti dalla biforcazione della trachea e dal pericardio ed indietro dalla colonna vertebrale, nel tratto compreso fra margine inferiore della IV e XII vertebra toracica, contiene l'aorta discendente, l'esofago, le vene azygos ed emiazygos, il dotto toracico, i nervi vaghi, le catene toraciche del simpatico, i linfonodi mediastinici posteriori.

Timo

Il timo, come detto, ha importanti rapporti embriologici ed anatomici con le ghiandole paratiroidi. Nel periodo embrionale gli abbozzi del timo, una volta separati dagli abbozzi delle paratiroidi a livello tiroideo, continuano la loro discesa verso la regione caudale e mediana avvicinandosi nel mezzo fino ad unirsi in un unico organo. Nell'evoluzione embrionale pertanto il timo si allontana anche dalla tiroide. Il distacco, nella vita extrauterina, aumenta per la progressiva involuzione del timo. Tra tiroide e timo rimane un intervallo variabile da pochi millimetri a qualche centimetro occupato da tessuto cellulare lasso dove si possono trovare residui di timo e di paratiroide (legamento tiro-timico). Il timo è un organo formato da due metà, la destra e la sinistra, divise da una incisura mediana, ha forma di piramide quadrangolare a base inferiore e apice superiore (corno). Alla nascita ha un'altezza di 5 cm circa ed una larghezza complessiva di 3 cm. Ha un aspetto lobulato, una consistenza molle, un colorito bianco-grigiastro che lo dissimula nel connettivo lasso circostante. Ha una involuzione fisiologica che incomincia dopo la pubertà e progredisce lentamente durante tutta la vita. Il timo è contenuto in massima parte nel mediastino anteriore e in piccola parte nel collo. La sua faccia anteriore ha rapporti con la faccia posteriore del manubrio e del corpo sternale nel mediastino, con la faccia posteriore dei muscoli sternotiroidei nella regione cervicale. La sua faccia posteriore ha rapporti in basso con il pericardio, l'aorta ascendente, l'arco aortico, la vena cava superiore, più in alto con le vene anonime, l'arteria anonima destra, le arterie carotide comune e succlavia di sinistra, la tra-



chea, i linfonodi e i nervi frenici. La base del timo è in rapporto col pericardio, i margini laterali con le pleure mediastiniche. I corni in alto possono addossarsi alla tiroide. Il timo riceve numerose piccole arterie dalla mammaria interna direttamente o attraverso le arterie mediastiniche anteriori e pericardio-freniche. Il drenaggio venoso confluisce essenzialmente nella vena anonima sinistra.

Sistema vascolare tiroideo

Arteria tiroidea inferiore

Qualche millimetro dopo la sua origine dal contorno antero-superiore dell'arteria succlavia, il tronco comune tiro-bicervico-scapolare si suddivide in quattro arterie: tiroidea inferiore, cervicale ascendente, cervicale superficiale e traversa della scapola.

L'arteria tiroidea inferiore si porta, procedendo verticalmente verso l'alto, davanti al margine mediale del muscolo scaleno anteriore, giungendo fino al livello della VI vertebra cervicale. Decorre davanti ai vasi vertebrali e dietro all'arteria carotide comune, alla vena giugulare interna e al nervo vago (le tre strutture che costituiscono il fascio vascolare-nervoso del collo)⁶ e di solito anche dietro al tronco del simpatico, il cui ganglio cervicale medio in genere è accosto al vaso. In corrispondenza del corpo della VI vertebra cervicale, circa al livello della cartilagine cricoide, l'arteria bruscamente cambia direzione: si porta orizzontalmente in dentro descrivendo un arco a concavità anteriore. Incrocia così il fascio vascolo-nervoso del collo mantenendosi posteriormente a questo, per poi raggiungere il margine laterale del lobo tiroideo, dove termina poco dopo aver incrociato, davanti o dietro, il nervo laringeo inferiore. L'incrocio avviene inferiormente al costrittore inferiore della faringe e superiormente al polo inferiore del lobo tiroideo.

I rami terminali dell'arteria tiroidea inferiore sono generalmente tre: una branca inferiore che, dirigendosi verso l'istmo tiroideo si anastomizza con la controlaterale dando origine all'anastomosi sottoistmica, una branca posteriore che si porta verso l'alto unendosi al ramo omonimo dell'arteria tiroidea superiore costituendo l'anastomosi di Halsted, infine una branca profonda che si perde sulla faccia posteriore della tiroide. Le branche terminali possono originare a vario livello dal tronco arterioso: se l'origine è precoce e quindi molto laterale, sarà più vicina all'asse carotideo; nel caso di un'origine tardiva è come se il tronco arterioso si suddividesse direttamente in numerosi rami terminali^{7, 8}.

Arteria tiroidea superiore

L'arteria tiroidea superiore nasce dalla faccia mediale del tratto iniziale della carotide esterna, si dirige in avanti e medialmente, decorrendo parallela al grande corno dell'osso ioide, quindi si incurva e scende quasi



verticalmente, al di sotto dei muscoli omojoideo, sternotiroideo e sternojoideo e lateralmente al muscolo costrittore medio della faringe. A questo livello incrocia il nervo laringeo superiore; prosegue infine verso l'estremità superiore del lobo tiroideo corrispondente, dove si risolve in tre rami: l'anteriore, il posteriore ed il profondo. Il ramo anteriore discende lungo il margine antero-mediale del lobo fino all'istmo, dove si anastomizza col ramo controlaterale dando origine all'anastomosi sovraistmica; il ramo posteriore decorre sul margine postero-laterale del lobo e termina anastomizzandosi, come detto, con la branca posteriore dell'arteria tiroidea inferiore. Il ramo profondo penetra nella faccia posteriore della ghiandola.

Arteria tiroidea ima di Neubauer

L'arteria tiroidea ima, incostante, nasce dall'arteria anonima (o tronco brachio-cefalico), o dalla carotide comune o dall'arco aortico, o dall'arteria succlavia; sale quindi verticalmente davanti alla trachea, fino al margine inferiore della tiroide alla quale si distribuisce.

Vena tiroidea superiore

Il decorso della vena tiroidea superiore segue solitamente l'arteria tiroidea superiore. Dall'apice superiore del lobo tiroideo si dirige in alto ed in fuori, incrocia la carotide comune e termina nella giugulare interna. Altre volte si congiunge alla vena facciale e linguale formando il tronco tiro-linguo-facciale, che sbocca nella giugulare interna. E' costituita dal plesso venoso che si ritrova sopra la ghiandola e si anastomizza con la rete venosa tiroidea, la vena laringea superiore e la vena cricoaritenoidea.

Vena tiroidea media

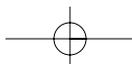
La vena tiroidea media emerge dal margine postero-laterale del lobo a livelli variabili. Si dirige quindi lateralmente, incrociando la carotide comune, e termina nella vena giugulare interna. Non corrisponde ad alcuna arteria.

Vene tiroidee inferiori

Le vene tiroidee inferiori, che possono essere due o tre, non sono satelliti dell'arteria omonima. Prendono origine dal plesso tiroideo, variamente sviluppato, che si trova al di sotto dell'istmo della tiroide ed è formato dalla rete venosa ghiandolare e da anastomosi con le vene tracheali, esofagee e laringee posteriori. Discendono verticalmente nella parte mediana del collo, nel connettivo che avvolge la trachea e terminano a destra nella vena anonima destra, a sinistra nella vena anonima sinistra.

Vena tiroidea ima

La vena tiroidea ima, incostante, è posta tra le precedenti e sbocca nella vena anonima sinistra.



Sistema vascolare paratiroideo

Sistema arterioso

L'arteria tiroidea inferiore è l'arteria principale delle paratiroidi secondo Gillot e coll.⁹. Per gli autori infatti la ghiandola paratiroide inferiore è irrorata esclusivamente dall'arteria tiroidea inferiore che assicura anche la vascolarizzazione della paratiroide superiore nell'80% dei casi; nei restanti casi è irrorata dai rami anastomotici tra le arterie tiroidee superiore ed inferiore. Secondo gli stessi autori⁹ inoltre le paratiroidi non ricevono mai arterie provenienti dal corpo tiroideo. Anche secondo Alveryd¹⁰ l'arteria tiroidea superiore irrorava le ghiandole paratiroidi superiori solo occasionalmente.

Secondo Delattre e coll.¹¹ la vascolarizzazione della ghiandola paratiroide inferiore proviene dall'arteria tiroidea inferiore eccetto che nei casi in cui essa manca (1-6% circa). La vascolarizzazione della paratiroide superiore è assicurata nell'80% circa dei casi dall'arteria tiroidea inferiore e nel 20% circa dall'arteria tiroidea superiore. Secondo altri autori¹²⁻¹⁴ invece la vascolarizzazione delle ghiandole paratiroidi non proviene solo dalle arterie tiroidee inferiore e superiore, ma anche dalle molteplici anastomosi tra loro e con le arterie faringea, laringea, tracheale ed inoltre dalle arterie provenienti dal tessuto connettivo perighiandolare. Questo spiegherebbe perché la legatura delle quattro arterie tiroidee, durante la tiroidectomia totale, si accompagna raramente all'ipoparatiroidismo. Le arterie paratiroidee penetrano nella ghiandola a livello dell'ilo. Sono caratterizzate da un decorso molto mutevole e anche la loro lunghezza può variare da 2 mm a 4 cm circa. Ogni ghiandola può ricevere una sola arteria (62%), due (28%), tre o più arterie (10%)^{11, 13}.

Le paratiroidi inferiori in posizione ectopica possono ricevere un'arteria dall'arco aortico, dall'arteria mammaria interna, dall'arteria anonima, dalla succlavia o dalla carotide comune.

Sistema venoso

Le paratiroidi hanno una rete venosa superficiale evidente sotto la capsula, che drena in una vena che fuoriesce dall'ilo, e una rete venosa profonda a distribuzione più variabile⁹. Le paratiroidi possono avere una singola vena di drenaggio (25%), due (36%), tre (28%) o quattro o più vene (11%) che confluiscono nel sistema venoso tiroideo¹³. La paratiroide superiore generalmente drena verso la vena tiroidea media, mentre la paratiroide inferiore verso la vena tiroidea inferiore.

Nervo ricorrente-laringeo inferiore

È il principale nervo motore della laringe. Il suo particolare decorso dipende dallo sviluppo embrionale. Nelle prime fasi di vita intrauterina il nervo si porta orizzontalmente verso l'abbozzo della laringe passando al

di sotto del VI arco aortico. Con l'evoluzione embrionale i due ultimi archi aortici (V e VI) si atrofizzano e il nervo viene a trovarsi al di sotto del IV arco aortico, che a destra dà origine all'arteria succlavia e a sinistra all'arco aortico definitivo. La successiva discesa del cuore e dei grossi vasi nel torace trascina in basso il nervo nella sua posizione definitiva e ne spiega il nome "ricorrente", legato al fatto che il nervo, dalla parte bassa del collo, risale in laringe continuandosi nel nervo laringeo inferiore.

Il nervo differisce quindi per decorso dai due lati. A destra nasce dal vago anteriormente al primo tratto dell'arteria succlavia, l'avvolge ad ansa dall'avanti all'indietro, passando dapprima sotto e poi dietro l'arteria, venendo a contatto anteriormente con la vena succlavia e il dotto linfatico e posteriormente con la cupola pleurica, quindi sale obliquamente, prendendo il nome di nervo laringeo inferiore. Secondo Baragy il nervo descrive con l'asse tracheale un angolo di circa 10° aperto in basso⁷. Nel risalire verso l'alto il nervo decorre postero-medialmente al fascio vascolo-nervoso del collo, accompagnato dalla catena linfonodale omonima. Generalmente il nervo di destra ha un decorso più laterale rispetto al sinistro, disponendosi sul margine laterale dell'esofago. Il nervo di sinistra risulta più lungo di una decina di centimetri rispetto a quello di destra, origina infatti dal vago a livello dell'arco aortico nel mediastino anteriore, avvolge ad ansa antero-posteriore dal di sotto l'arco stesso, e poi sale quasi verticalmente a lato della trachea, continuandosi nel nervo laringeo inferiore. Sotto l'arco aortico il nervo prende rapporto con le vene polmonari, col bronco sinistro e con le corrispondenti linfoghiandole⁵. Nel collo il nervo è solitamente adagiato sulla faccia anteriore dell'esofago, che in questa sede deborda lateralmente alla trachea⁷. Più in alto entrambi i nervi entrano nello spazio retrotiroideo e si collocano nel solco esofago-tracheale. A questo livello contraggono rapporti dapprima con l'arteria tiroidea inferiore, che incrociano dal davanti o dall'indietro, prima o dopo la biforcazione di essa, o passando tra i due rami di divisione⁵, poi entrano in stretta relazione con il legamento laterale di Berry-Grüber, passandovi davanti, dietro, o dentro. Raggiunto il margine inferiore del costrittore inferiore della faringe penetrano nella laringe, dietro l'articolazione tra corno inferiore della cartilagine tiroide e cartilagine cricoide, a livello dell'area di Killian-Jamieson, dividendosi nel ramo anteriore (per i muscoli cricoaritenoidico laterale e tiroaritenoidico) e posteriore (per i muscoli cricoaritenoidico posteriore ed interaritenoidico). Dal ramo posteriore parte anche un ramoscello che si anastomizza col ramo interno del nervo laringeo superiore formando l'ansa di Galeno. Non sempre il nervo laringeo inferiore si trova in posizione protetta nel solco tracheo-esofageo, ma può trovarsi poco al davanti di questo (con frequenza maggiore a destra) e talora, a livello della porzione inferiore del lobo tiroideo, può esser posto lateralmente alla trachea, ad una certa distanza da questa⁸. Nel raro caso (0.2-0.9%^{7, 15, 16}) in cui l'arteria succlavia di destra origini

dalla porzione di sinistra dell'arco aortico e passi quindi dietro la trachea o l'esofago, il nervo laringeo inferiore si separa dal vago più in alto (approssimativamente al terzo anello tracheale) ed entra orizzontalmente nella laringe. In questo caso il nervo presenta un tragitto molto più corto (nervo laringeo inferiore non ricorrente). Il nervo laringeo inferiore non ricorrente non è necessariamente associato con un'anomalia dell'arteria succlavia destra; in questo caso, il nervo può separarsi dal vago a qualsiasi livello compreso tra la quinta vertebra cervicale ed il polo superiore della ghiandola tiroide¹⁷.

I rapporti topografici tra l'arteria tiroidea ed il nervo laringeo inferiori sono molto variabili.

Come detto, sia a destra che a sinistra il nervo può trovarsi davanti, dietro ai rami terminali dell'arteria tiroidea inferiore, oppure tra di essi¹⁶. Il nervo di destra decorre anteriormente all'arteria nel 23% dei casi, nella biforcazione della stessa nel 50% dei casi, è invece situato posteriormente rispetto all'arteria nel 27% dei casi. Al contrario, il nervo di sinistra decorre anteriormente all'arteria nel 10% dei casi, nella sua biforcazione nel 35% e posteriormente ad essa nel 55%. Nel caso in cui il nervo laringeo inferiore si divida a livello dell'arteria tiroidea inferiore o al di sotto di questa (11% dei casi), si assiste a variabili interdigitazioni tra i rami dell'arteria e del nervo¹⁷. Frequentemente un piccolo ramo dell'arteria tiroidea inferiore accompagna in laringe il nervo (arteria laringea postero-inferiore), creando qualche difficoltà nell'isolamento dello stesso.

Da considerare inoltre che, almeno nel 13% dei casi, possono essere presenti decorsi atipici dei nervi laringei inferiori.

Nervo laringeo superiore

Il nervo laringeo superiore nasce dall'estremità inferiore del ganglio nodoso del nervo vago (piccolo ingrossamento fusiforme al di sotto del forame giugulare, fuori dal cranio). Si porta in basso e in avanti, applicato sul muscolo costrittore medio della faringe, coperto dalla carotide interna. A livello del corpo dell'osso ioide si divide nei rami esterno ed interno. Il ramo esterno scende verticalmente a ridosso dell'inserzione anteriore del muscolo costrittore inferiore della faringe, medialmente al peduncolo vascolare tiroideo superiore, raggiunge il muscolo crico-tiroideo, che innerva, poi perfora la membrana cricotiroidea e si distribuisce alla mucosa della regione sottoglottica. Il ramo interno, più grosso del precedente, si porta in avanti ed un po' in basso, insinuandosi nell'interstizio tra muscolo tiroideo e membrana tiroidea. Poi entra in laringe perforando questa membrana, insieme al peduncolo vascolare laringeo superiore e si divide in più rami terminali per la mucosa della regione sovraglottica. Uno di questi rami discende verticalmente sopra il muscolo crico-aritenoideo posteriore e si unisce con la branca del ramo posteriore del nervo laringeo inferiore, formando, come già detto, l'ansa di Galeno.

Bibliografia

- 1) Teatini GP, Zampano G. Lo svuotamento funzionale laterocervicale. *Nuovo Arch Ital Otol* 1976; 2: 159-76.
 - 2) Sasou S, Nakamura S, Kurihara H. Suspensory ligament of Berry: its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies. *Head Neck* 1998; 20: 695-8.
 - 3) Leow CK, Webb AJ. The lateral thyroid ligament of Berry. *Int Surg* 1998; 83: 75-8.
 - 4) Yalçın B, Poyrazoglu Y, Ozan H. Relationship between Zuckerkandl's tubercle and the inferior laryngeal nerve including the laryngeal branches. *Surg Today* 2007; 37: 109-13.
 - 5) Chiarugi G. *Istituzioni di anatomia dell'uomo*. Ottava edizione. Milano: Società Editrice Libreria; 1954.
 - 6) Mansberger AR, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 727-46.
 - 7) Giovannella L, Saglietti G, Ceriani L, Maffioli M. Iperparatiroidismo e tumori paratiroidi. *Caleidoscopio italiano* 2004; 176: 5-86.
 - 8) Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Angiologia*. In: *Anatomia del Gray*. III ed. Bologna: Zanichelli ed., 1993: 718-25.
 - 9) Gillot JC, Cannoni M, Charpentier P, Zanaret M, Triglia JM, Derome P. Anatomie chirurgicale des glandes parathyroïdes. A propos de 200 cas. Implications pratiques. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1995; 112: 91-7.
 - 10) Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. *Acta Chir Scand* 1968; 389 (suppl): 1-120.
 - 11) Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. Les variations des parathyroïdes. *J Chir* 1982; 119: 633-41.
 - 12) Curtis GM. The blood supply of the human parathyroids. *Surg Gynecol Obstet* 1930; 51: 805.
 - 13) Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Scindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery* 1994; 115:417-23.
 - 14) Johansson K, Ander S, Lennquist S, Smeds S. Human parathyroid blood supply determined by laser-doppler flowmetry. *World J Surg* 1994; 18: 417-21.
 - 15) Kahky MP, Weber RS. Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 307-21.
 - 16) Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 1-7.
 - 17) Krmpotić-Nemanić J, Draf W, Helms J. *Surgical Anatomy of Head and Neck*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1988: 66-86.
-



CENNI DI FISIOLOGIA DEL METABOLISMO DEL CALCIO

P. GASPARONI

UOS Endocrinologia, Medicina Interna - Castelfranco Veneto

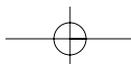
Il calcio è un ione bioinorganico fondamentale per la vita e svolge una straordinaria quantità di funzioni sia a livello intra che extra cellulare.

L'organismo umano adulto contiene fra 1-2 kilogrammi di calcio, presente in distinti compartimenti. Il 99% è localizzato a livello dello scheletro nella matrice del tessuto osseo prevalentemente sotto forma di idrossiapatite. L'accumulo di calcio nello scheletro inizia ad esser significativo durante il 3° trimestre di gravidanza, accelera durante l'infanzia e l'adolescenza, raggiunge il picco nel giovane adulto e, in seguito, declina gradualmente a una velocità che non supera l'1-2% l'anno. Si tratta di una enorme quantità in equilibrio statico, essendo il tasso di rinnovamento osseo solo del 10% all'anno. Solo una piccola quantità ha rapidi flussi di scambio giornalieri in entrata ed in uscita dal tessuto osseo (250-500 mg in ciascuna direzione). Tali flussi, strettamente bilanciati, sono mediati dall'attività di osteoblasti, osteoclasti ed osteociti^[7-9].

E' ipotizzato che meno della metà dell'intero processo di rimodellamento, che si svolge nello scheletro, sia finalizzato alla riparazione del danno da fatica e ad aggiornare la microarchitettura dell'osso. Il resto non è orientato ai fini biomeccanici, ma ha finalità metaboliche, volte a mantenere nella norma il bilancio minerale. L'attivazione dei siti di rimodellamento, volti a finalità biomeccaniche, è regolata dagli osteociti, in grado di percepire un carico meccanico abnorme o l'accumulo di danno da fatica e il conseguente prodursi nelle immediate vicinanze di microcrack. Questi eventi provocano l'apoptosi degli osteociti e la liberazione di mediatori, che, attraverso il sistema canicolare, segnalano alle cellule di superficie la necessità di ristrutturare quel segmento scheletrico.^[11-15]

Circa lo 0.9% del calcio dell'organismo è intracellulare, in forma quasi completamente legata all'interno degli organelli cellulari o nel citosol; la frazione ionizzata è infinitamente bassa (virtualmente nulla), ma può oscillare di un fattore compreso fra 10 e 100, secondo lo stato di conduzione della membrana cellulare, ma è fisiologicamente fondamentale.

Il calcio extracellulare è circa lo 0.1% del calcio dell'organismo (1000 mg). Nel siero il calcio è presente in tre differenti frazioni: Ca⁺⁺ (circa il 50% del calcio sierico totale), calcio legato alle proteine (circa 40%, per la gran parte legato all'albumina, in minor parte alle globuline) e calcio comples-



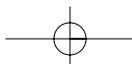


sato soprattutto con citrato e ioni fosforo (10%). Modificazioni della concentrazione dell'albumina nel siero influenzano significativamente i valori di calcio sierico totale. Nel sangue, a pH 7.4, ogni grammo per decilitro di albumina lega 0.8 mg di calcio e questa semplice relazione può essere usata per correggere la concentrazione della calcemia totale quando i livelli dell'albumina sono anomali. Il calcio è legato al radicale carbossilico dell'albumina e questo legame è assai sensibile alle modificazioni del pH. L'acidosi acuta diminuisce il legame con aumento del Ca^{++} , mentre l'alcalosi acuta fa diminuire il Ca^{++} circolante.

Il calcio extracellulare ha una concentrazione che realizza un forte gradiente transmembranario (10.000/1 il rapporto Ca^{++} extracellulare/ Ca^{++} intracellulare); tale gradiente è mantenuto attivamente da una pompa (Ca^{++} ATPase) unidirezionale e da un canale scambiatore $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ (3:1) bidirezionale ^[13]. Questo impressionante gradiente chimico permette un rapido ingresso del calcio attraverso canali ionici di membrana attivati da ormoni, metaboliti, neurotrasmettitori, che possono quindi modificare prontamente l'attività cellulare.

Il calcio ionizzato riveste un ruolo importante nella fisiologia e nel metabolismo di pressoché tutti gli esseri viventi, garantendo molteplici funzioni. È un cofattore della cascata coagulativa, contribuisce alla stabilità delle membrane plasmatiche legandosi ai fosfolipidi nel doppio strato lipidico e regola la permeabilità delle membrane plasmatiche allo ione sodio. La riduzione infatti della concentrazione del Ca^{++} aumenta la permeabilità al Na^{+} , cui consegue un incremento della eccitabilità a livello di tutti i tessuti eccitabili. Nel muscolo cardiaco e scheletrico il Ca^{++} costituisce il fattore di accoppiamento tra eccitazione e contrazione. La depolarizzazione della membrana plasmatica è seguita dall'entrata di piccole quantità di Ca^{++} dal compartimento extracellulare verso l'interno della cellula e questo è lo stimolo che induce il rapido rilascio di grandi quantità di Ca^{++} dal reticolo sarcoplasmatico; a questo fenomeno segue l'interazione del Ca^{++} con la treponina muscolare che, modificando la sua conformazione, induce l'interazione fra actina e miosina con conseguente contrazione muscolare. Il successivo riaccumulo all'interno del reticolo del calcio liberato nel citosol permette poi il rilasciamento muscolare. In alcune cellule il calcio funge da secondo messaggero mediando gli effetti dei segnali di membrana relativi al rilascio di prodotti di secrezione quali alcuni neurotrasmettitori, secrezioni esocrine, come l'amilasi, e secrezioni endocrine come l'insulina ^[2].

L'omeostasi calcica globale nell'organismo viene mantenuta da flussi bidirezionali tra apparato scheletrico, rene ed osso attraverso il pool extracellulare; questi scambi sono regolati in maniera assai precisa da diversi ormoni, alcuni direttamente correlati al ricambio fosfo-calcico come para-



tormone, vitamina D e calcitonina, la cui secrezione è dipendente dal Ca^{++} sierico. Altri fattori ormonali, la cui secrezione non è direttamente regolata dai livelli di calcio, hanno un notevole importanza nel ricambio calcico: tra questi in particolare gli steroidi sessuali, gli ormoni tiroidei, i glucocorticoidi e il GH.

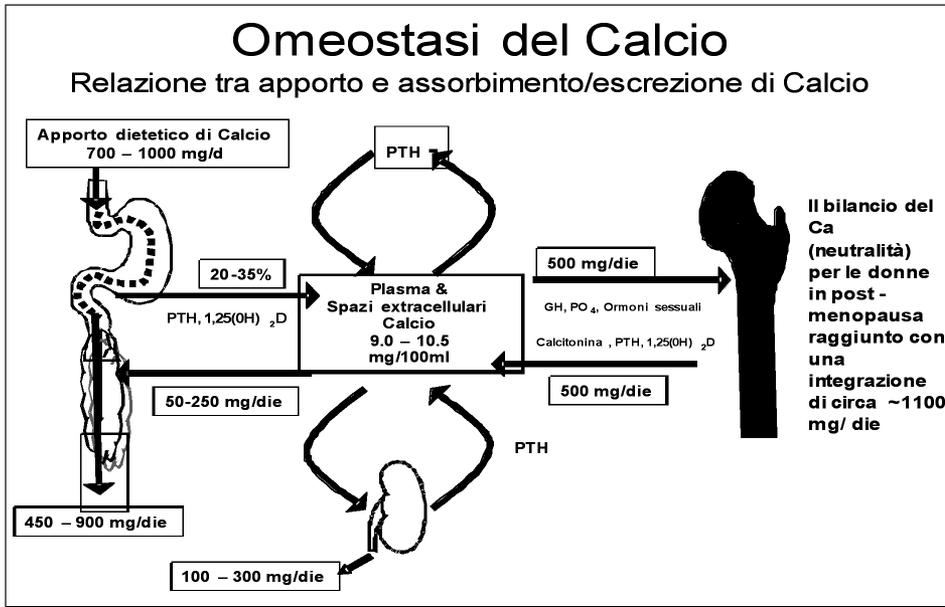


Fig. 1.

Il calcio ionizzato ematico inibisce direttamente la secrezione di PTH attivando un recettore sensibile (CaSR, proteina transmembranaria a 7 segmenti GTP-accoppiata, il cui gene è stato recentemente sequenziato). Il CaSR è anche presente sulle cellule C della tiroide e sulle cellule tubulari renali [4-5-14].

In condizioni normali, il valore della calcemia rappresenta il punto di equilibrio di due flussi di Ca^{++} , l'uno in entrata nel LEC proveniente dall'intestino e dall'osso, l'altro in uscita dal LEC attraverso i reni. Tali flussi sono fortemente influenzati dall'apporto alimentare di Ca^{++} da un lato, e dalla funzione renale dall'altro (filtrazione glomerulare, riassorbimento tubulare prossimale, riassorbimento tubulare distale), e sono governati dal calcitriolo e PTH, in un sistema a feed-back negativo centrato sulla calcemia stessa (che per questo tende ad oscillare in un intervallo estremamente ridotto); tale modello è reso più complesso dal fatto che i 2 ormoni interagiscono fra di loro (fig. 1).

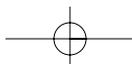


Normalmente l'assorbimento intestinale di calcio è determinato dalla quantità presente nella dieta e dalle capacità assorbitive dell'intestino a livello del duodeno e della porzione superiore del digiuno, regolate dalla $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Circa il 30% dell'introito alimentare viene assorbito, con un plateau di 300 mg per apporti superiori a 1000 mg; con un introito inferiore a 200 mg al giorno l'assorbimento intestinale netto è pari a zero, dal momento che la stessa quantità viene giornalmente secreta nel lume intestinale e persa con le feci. Esso non influenza la calcemia (se non fugacemente), e non è implicato nella sua regolazione nel breve termine; in effetti, anche a digiuno, la calcemia si mantiene stabile, perchè la perdita renale di Ca^{++} , che esiste obbligatoriamente in questa condizione, viene esattamente compensata da una mobilitazione del Ca^{++} osseo; ma ciò significa che, in assenza di un apporto di Ca^{++} sufficiente (800-1000 mg/die), la calcemia non può essere mantenuta che a spese di una progressiva demineralizzazione ossea. In condizioni di stabilità del metabolismo osseo, la calciuria delle 24 ore riflette l'introito alimentare di calcio.

Il rene è il sito più importante di regolazione dell'escrezione del calcio. Il Ca^{++} viene filtrato dai glomeruli renali (circa 10 grammi al giorno) e riassorbito quasi totalmente a livello tubulare (per il 70% nel tubulo prossimale in maniera passiva e paracellulare, per il 20% nell'ansa di Henle e per l'8% nel tubulo contorto distale mediante un sistema di trasporto attivo contragradiente elettrico e chimico). Solo l'1-3% del carico renale viene in condizioni fisiologiche escreto con le urine.

Il tessuto osseo (in particolare quello trabecolare) è continuamente soggetto a rimodellamento, cioè ad attività coordinata di continuo riassorbimento e neoformazione della sua matrice da parte di osteoclasti e osteoblasti. Questi tipi cellulari sono responsabili di un flusso di Ca^{++} tra osso e LEC identico, ma di segno opposto. In un adulto sano gli scambi sono complessivamente con un bilancio a pareggio tra entrate ed uscite dello ione verso e dall'osso. E' stato calcolato che il riassorbimento osseo fornisce da 200 a 600 mg/die di calcio verso lo spazio extracellulare e un eguale quantitativo segue la via opposta e viene utilizzato per i processi di mineralizzazione nelle fasi finali di neoformazione ossea. Tale rimodellamento non partecipa al controllo della calcemia (tanto è vero che nel morbo di Paget, caratterizzato da un importante rimodellamento, la calcemia resta normale), ma la può influenzare fortemente. Infatti, anche minute oscillazioni nell'equilibrio osteoclasti/osteoblasti possono condizionare il trasferimento nel LEC di quantità massive di Ca^{++} : si tratta di un sistema di ridotta ampiezza, ma di enorme capacità.

A livello osseo, le cellule che partecipano direttamente al controllo della calcemia sono gli osteociti, che permettono una rapida liberazione di Ca^{++} , ma limitatamente all'osso recentemente mineralizzato: contraria-



mente al precedente, si tratta di un sistema di grande ampiezza, ma di debole capacità.

La vera regolazione della calcemia avviene attraverso il calcitriolo e il PTH. Un ruolo marginale e non del tutto chiarito nell'uomo riveste la calcitonina. Potrebbe contribuire all'omeostasi calcica il PTH-related protein, "ormone" coinvolto soprattutto nelle ipercalcemie neoplastiche, ma che è presente in vari tessuti, con probabile azione di tipo autocrino/paracrino ^[8-16].

La vitamina D₃ è di derivazione alimentare (come vitamina D₃-colecalciferolo di origine animale oppure come vitamina D₂-ergocalciferolo di origine vegetale) o di sintesi cutanea a partire dal 7-deidrocolesterolo in una reazione catalizzata dai raggi ultravioletti.

Il calcitriolo, o 1,25(OH)₂D₃, è sintetizzato dal rene attraverso la 1 α -idrossilazione del suo precursore 25(OH)D₃ di sintesi epatica. Il rene è capace di produrre un altro metabolita [24,25(OH)₂D₃], che pare essere biologicamente inerte.

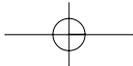
Il meccanismo di azione del calcitriolo è simile a quello di altri ormoni steroidei, agendo su un recettore citosolico (VDR) e modulando la trascrizione di un sito specifico di DNA attraverso un vitamin D responsive element (VDRE). Sue cellule bersaglio sono gli enterociti del duodeno e dell'ileo prossimale, l'epitelio tubulare renale, le cellule paratiroidi. Gli enterociti del duodeno e dell'ileo prossimale rispondono aumentando l'assorbimento attivo transcellulare di Ca⁺⁺, essenzialmente attraverso la pompa Ca⁺⁺ATPasi (meccanismo genomico) e altri meccanismi (non-genomici, legati all'interazione dell'1,25(OH)₂D₃ con una proteina della parete cellulare, che determina l'apertura dei canali del calcio in maniera così rapida da non poter risultare dipendente da un incremento della sintesi proteica); le cellule tubulari renali aumentano la espressione del recettore del PTH; le cellule paratiroidi rispondono inibendo la sintesi del PTH (per un effetto genomico diretto e per un effetto indiretto mediato dall'aumento indotto della calcemia). A livello del tessuto osseo il calcitriolo è in grado di stimolare la crescita ossea e i processi di mineralizzazione probabilmente non attraverso un effetto diretto sugli osteoblasti, ma in virtù dell'aumento dell'assorbimento intestinale del calcio e del fosfato, mettendo così a disposizione i minerali necessari per esser incorporati dalla matrice osteoide. Comunque gli osteoblasti posseggono recettori per l'1,25(OH)₂D₃ ed in vitro è stato dimostrato che il calcitriolo è in grado di aumentare in cellule mature osteoblasto-simili la captazione del calcio e l'espressione del fattore di crescita insulino-simile (IGF1) ^[10].

Le azioni della vitamina D paiono più complesse rispetto alla esclusiva azione sul metabolismo del calcio: recettori della vitamina D sono stati identificati anche nelle gonadi, ipofisi, prostata, timo, pancreas, mammella, stomaco, placenta, monociti, linfociti, miociti, muscolo cardiaco.

Il PTH è un peptide di 84 aminoacidi costantemente secreto dalle paratiroidi; esso è dotato di una emivita particolarmente breve (2-4 minuti) ed è quindi adatto ad una regolazione fine ed istantanea della calcemia. Una diminuzione di soli 0.1 mg/dL dei livelli del calcio ionizzato determina raddoppio della secrezione di PTH^[3]. Le cellule delle paratiroidi sono in grado di rilevare le concentrazioni extracellulari di calcio ionizzato mediante recettori sensibili, appartenenti alla famiglia dei recettori transmembrana legati alla proteina-G. L'interazione degli ioni calcio con il dominio extracellulare del recettore sensibile innesca una serie di eventi di segnalazione intracellulare, che determina infine una diminuzione della secrezione di PTH. Una volta secreto il PTH esercita i propri effetti a livelli diversi. Agisce attraverso un proprio recettore membranario accoppiato a proteine G, localizzato su cellule bersaglio. A livello renale diminuisce l'escrezione urinaria del calcio con azione a livello dei tubuli renali distali, che rispondono riassorbendo Ca⁺⁺ dall'ultrafiltrato renale^[1]. Stimola inoltre l'enzima 1 α -idrossilasi e quindi la sintesi di calcitriolo, determinando aumento dell'assorbimento renale di calcio e dei fosfati. A livello osseo aumenta il turnover agendo sugli osteoblasti e sugli osteociti^[12]. Gli osteoclasti non presentano invece recettori per il paratormone. In risposta al PTH gli osteoblasti esprimono RANK-L, che stimola l'osteoclastogenesi mediante interazione con il suo recettore RANK, espresso dai precursori degli osteoclasti. Gli osteoblasti rispondono al PTH anche con un aumento della proliferazione, si ritiene pertanto che questo ormone abbia un importante effetto anabolico sulla deposizione di matrice ossea. Gli osteociti rispondono allo stimolo del PTH demineralizzando la matrice ossea giovane^[6].

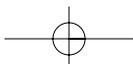
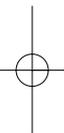
La calcitonina è un polipeptide di 32 aminoacidi che è secreto dalle cellule parafollicolari della tiroide. L'effetto biologico principale della calcitonina sembra essere quello di inibire l'attività degli osteoclasti determinando una diminuzione del riassorbimento osseo. Nell'uomo il ruolo della calcitonina nel mantenimento del metabolismo fosfo-calcico non è del tutto chiarito e sembra peraltro marginale^[7].

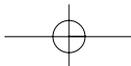
Un tale sistema di regolazione è essenzialmente funzionale alla correzione della ipocalcemia. Una diminuzione della calcemia inattiva il recettore specifico CaSR delle paratiroidi, e ciò provoca una secrezione aumentata di PTH nel giro di qualche secondo, una sintesi aumentata di PTH nel giro di minuti, e, in caso di cronicizzazione, una iperplasia paratiroidea. Il PTH tende a riequilibrare la calcemia aumentando il riassorbimento tubulare di Ca⁺⁺ (meccanismo fondamentale, efficace nel breve termine, con conseguente riduzione della calciuria ed un contemporaneo aumento della fosfaturia), riassorbendo Ca⁺⁺ dall'osso (meccanismo di redistribuzione alla lunga deleterio per il tessuto osseo), aumentando la sintesi di calcitriolo (meccanismo efficace nel medio termine). Per questa ultima via, aumenta



l'assorbimento intestinale di Ca^{++} (posto che l'apporto alimentare sia sufficiente) e il bilancio netto del patrimonio di calcio si fa positivo.

Va sottolineato il fatto che, mentre il feed-back omeostatico del metabolismo calcico è centrato sulla calcemia (e tutto concorre al suo mantenimento), quello del metabolismo fosforico, strettamente correlato e interdipendente con il primo, è centrato sul contenuto intracellulare di fosfato inorganico (parametro non accessibile a misurazioni cliniche); ciò spiega la tolleranza per fluttuazioni relativamente ampie della fosforemia, che si possono avere anche nel giro di poche ore, per esempio in rapporto all'introito alimentare.



**Bibliografia**

- 1) Bilezikian J P. Primary hyperparathyroidism. In: Favus MJ (ed), Fourth Edition. Primer on the Metabolic Bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 187
 - 2) Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Metabolismo osseo e minerale normale e patologico In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. 16th Edition (traduzione italiana). Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies. 2005; 2526.
 - 3) Broadus AE. Mineral balance and homeostasis In: Favus MJ, Christakos S. (eds), 3rd Edition. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 57
 - 4) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+) sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 1993; 366:575-580
 - 5) Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor Am J Med 1999; 106(2):238-53
 - 6) Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NFkappa B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. J. Biol. Chem. 2002; 277:48868-48875
 - 7) Gordon J, Strewler MD. Metabolismo minerale e malattie metaboliche dell'osso In: Greenspan FS, Strewler GJ, 2^a Ed Ital della 5^a Ed Inglese. Endocrinologia Generale e Clinica. Piccin Ed 2000:265
 - 8) Kronenberg HM. PTHrP and Skeletal Development Ann. N.Y. Acad. Sci., 2006; 1068(1): 1-13.
 - 9) Martini G, Passeri G. Il metabolismo del calcio e della vitamina D In: Bianchi G, Girasole. Malattie metaboliche dello scheletro dell'anziano. Fidenza (Parma): Hydros Books Ed 2000:25
 - 10) Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor Endocrinology. 2006;147(12):5542-8
 - 11) Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodelling: relationship to basic multicellular Bone 2002; 30:5-7
 - 12) Potts, J. T. Parathyroid hormone: past and present. J. Endocrinol. 2005;187:311-325
 - 13) Roux S, Orcel P. Equilibre phosphocalcique: régulation et exploration. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 1998;10-258-A-10:1-10
 - 14) Ruat M, Petrel C. Comment moduler l'activité du récepteur du calcium extra-cellulaire. Med Sci 2004; 20:980-5.
 - 15) Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(3):747-53
 - 16) Yang D, Singh R, Divieti P, Guo J, Bouxsein ML, Bringhurst FR. Contributions of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor signaling pathways to the anabolic effect of PTH on bone Bone 2007; 40(6): 1453-61
-

IPERCALCEMIA. ASPETTI CLINICI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L. LUSIANI

Medicina Interna - Castelfranco Veneto

L'ipercalcemia è un disordine di frequente riscontro in medicina. Molto spesso si tratta di un reperto laboratoristico incidentale (vale a dire, trovato a prescindere dalla intenzionalità dell'indagine), che – come tale – può rappresentare un cimento diagnostico per ogni medico, sia di fronte a pazienti ambulatoriali, che a pazienti ospedalizzati. Le sue manifestazioni cliniche sono aspecifiche ed elusive; comprendono un ampio spettro di situazioni, che vanno dalla totale asintomaticità a sindromi gravi, che mettono a repentaglio la sopravvivenza. È essenziale, dunque, che tutte le figure di medici, dal generico allo specialista, siano orientati su come meglio riconoscere, valutare e trattare questa condizione.

Definizione

La calcemia è la misura del calcio totale presente nel siero. Purtroppo essa viene espressa in modo non univoco, talora in termini di peso (intervalli di normalità 8.0-10.4 mg/dl), talaltra in termini di moli (2.0-2.5 mM/L), ovvero moli-equivalenti (4.0-5.1 mEq/L). Si tratta di valori convertibili l'uno negli altri, tenendo conto che il calcio ha un peso atomico di 40 ed è uno ione bivalente (secondo le formule: mM/L x peso-atomico = mg/dl x 10; mEq/L = mM/L x valenza). Queste diverse modalità di espressione -tutte ugualmente legittime- ricorrono indifferentemente nei referti clinici o nei lavori scientifici, e ciò va tenuto presente, a scanso di indebite confusioni.

Ancorchè non esistano formali indicazioni in proposito, si conviene di stratificare i diversi livelli di gravità di ipercalcemia secondo la tabella I.

CALCEMIA	mg/dl	mM/L	mEq/L
NORMALE	8.0-10.4	2.0-2.5	4.0-5.1
IPERCALCEMIA LIEVE	10.5-11.9	2.6-2.9	5.2-5.8
IPERCALCEMIA MODERATA	12.0-13.9	3.0-3.4	6.0-6.8
IPERCALCEMIA GRAVE	>13.9	>3.4	>6.8

Tab I. Definizione di ipercalcemia¹¹.

In realtà, la calcemia totale del siero è una variabile eterogenea, perchè comprende il calcio ionizzato (50-55% del totale) e il calcio inerte, cioè legato ad anioni organici (bicarbonato, fosfato, citrato, etc) o a proteine (in primis l'albumina). Solo il calcio ionizzato e il calcio legato a anioni di basso peso molecolare sono passibili di ultrafiltrazione renale. Il calcio ionizzato (Ca^{++}), che pure rappresenta la frazione attiva e soggetta a fine regolazione omeostatica, è di difficile misurazione dal punto di vista laboratoristico, e il suo valore può essere solo surrogato in maniera approssimativa dal punto di vista clinico, correggendo la calcemia totale con l'albuminemia (aggiungendo 0.8 mg/dl, ovvero 0.18 mM/L, ovvero 0.37 mEq/L per ogni 1.0 g di albumina sotto il livello di 3.5 g/ml). Esistono cause di dissociazione fra valori di calcemia totale e calcemia ionizzata, che rendono anche tale computo fallace, e da usare con cautela⁴ (tab. II).

CONDIZIONI	Ca^{++} legato	Ca^{++} ionizzato	Ca^{++} totale
IPERGLOBULINEMIA	↑	N	↑
ACIDOSI ACUTA	↓	↑	N
ACIDOSI CRONICA	↓	N	↓
ALCALOSI ACUTA	↑	↓	N
ALCALOSI CRONICA	↑	N	↑

Tab. II. Cause di dissociazione fra calcio ionizzato e calcio totale.

Aspetti fisiopatologici

Due diverse situazioni possono essere all'origine di una ipercalcemia. La prima è un resetting verso l'alto della relazione tra la calcemia e la secrezione di PTH, come espressione della perdita di sensibilità delle cellule paratiroidi al calcio ionizzato del liquido extracellulare, che implica un **aumento primario della secrezione di PTH**. Ciò provoca una mobilitazione del Ca^{++} osseo e un aumento del riassorbimento tubulare distale del Ca^{++} . Un nuovo equilibrio si crea, a valori più elevati di calcemia, con livelli elevati o inappropriatamente normali di PTH. In questa condizione una calciuria delle 24 ore aumentata riflette un aumentato assorbimento intestinale di Ca^{++} , spesso dovuto ad un aumento della attività del calcitriolo indotto dall'eccesso di PTH stesso. L'iperparatiroidismo primitivo è un esempio di "ipercalcemia in equilibrio". La seconda è un **aumento primario del rimodellamento osseo**, con riassorbimento osseo netto, per aumento della attività osteoclastica non

controbilanciato dalla attività osteoblastica. In questa condizione l'ipercalcemia si realizza quando l'aumentato flusso di Ca^{++} dall'osso al LEC supera la capacità renale di escrezione del Ca^{++} . In effetti, può crearsi facilmente un circolo vizioso, nel quale un evento capace di provocare una riduzione del volume extracellulare (per esempio, un vomito provocato dalla ipercalcemia stessa) induce una riduzione del filtrato glomerulare e una aumento del riassorbimento tubulare prossimale di Ca^{++} , con peggioramento parossistico della calcemia. In questa situazione il PTH è basso e la calciuria elevata riflette la immissione eccessiva nel LEC di Ca^{++} proveniente dall'osso. La situazione dei malati neoplastici avanzati con metastasi ossee è un esempio di "ipercalcemia in disequilibrio".

Più a fondo vanno considerate le **neoplasie maligne**, che rappresentano la causa più frequente di ipercalcemia nei pazienti ospedalizzati⁶. In presenza di neoplasie maligne di grado avanzato possono entrare in gioco due meccanismi distinti: da un lato la **stimolazione locale** degli osteoclasti da parte di cellule neoplastiche metastatiche o di cellule neoplastiche ematologiche presenti nel midollo e a contatto con l'osso trabecolare, dall'altro la stimolazione sistemica degli organi bersaglio da parte di fattori umorali prodotti dalle cellule neoplastiche, come il PTHrP². Questi meccanismi non sono mutuamente esclusivi e, anzi, nella maggioranza dei casi coesistono esaltandosi reciprocamente; comunque esistono situazioni in cui uno solo è attivo, come in certi casi di mieloma, nei quali le lesioni ossee vengono prodotte per pura lisi locale o, al contrario, in certi tumori solidi nei quali si ha lisi ossea sistemica in assenza di metastasi.

Le cellule stromali del midollo osseo offrono un habitat particolarmente propizio alla adesione e alla crescita delle cellule metastatiche (attraverso la interazione di proteine di adesione tipo VCAM-1 e di chemochine tipo CXCR4 con i rispettivi ligandi membranari); le cellule metastatiche, dal canto loro, stimolano gli osteoclasti (interferendo con la produzione di RANK, RANK-ligando e osteoprotegerina⁷). La conoscenza di questi meccanismi molecolari non è del tutto futile per il clinico, dal momento che essi costituiscono potenziali bersagli di terapia, anche per il controllo dell'ipercalcemia paraneoplastica .

Alcuni tumori epiteliali e linfoidi sono capaci di sintetizzare **PTHrP**. Questo ormone, inizialmente identificato come responsabile della ipercalcemia umorale maligna quindi considerato appannaggio delle cellule neoplastiche, in realtà è prodotto da molti tessuti normali, sia nell'individuo adulto che nel feto. Ciò ha condotto ad una visione diversa rispetto al passato. Oggi il PTHrP viene considerato -alla stregua della pro-opiomelanocortina di sintesi pituitaria- come un "poli-ormone", cioè un precursore di molti peptidi con azione biologica diversificata, capaci di influenzare un ventaglio di funzioni cellulari: il trasporto di Ca^{++} attraverso la pla-

centa, lo sviluppo della cartilagine nel feto, lo sviluppo mammario, la produzione di latte, lo sviluppo del tessuto dentario e la maturazione della cheratinizzazione e dell'apparato pilifero nell'epidermide, e altro ancora¹². Per quanto attiene alla ipercalcemia, il PTHrP ha un alto grado di omologia con il PTH e ne condivide il recettore, essendo così in grado di mimarne l'azione fuori dal suo asse omeostatico a feed-back negativo. Rende conto del 80% delle ipercalcemie paraneoplastiche. Viene prodotto in bassa quantità in particolare dalle neoplasie mammarie e dalle neoplasie di origine epiteliali in genere (e il suo ruolo fisiologico ne spiega il motivo), senza esclusione di quelle ematologiche; la bassa quantità spiega il fatto che l'ipercalcemia paraneoplastica tende a comparire tardivamente nel corso della storia naturale delle neoplasie, perché richiede una massa tumorale consistente.

Taluni linfomi (per esempio il linfoma di Hodgkin) sono in grado di determinare ipercalcemia per via umorale, anche attraverso la aumentata sintesi di **1,25(OH)₂D₃** (calcitriolo), quando esprimono attività 1 α -idrossilasi. Questa proprietà li accomuna alle malattie granulomatose (per esempio la sarcoidosi), dal momento che anche i macrofagi sono in grado di esprimere questa attività in condizioni patologiche. L'aumentata sintesi di calcitriolo conduce a ipercalcemia attraverso la combinazione di una aumentata attività osteoclastica da un lato e un aumentato assorbimento intestinale del calcio dall'altro¹.

Sporadicamente, sono stati descritti casi di produzione ectopica tumorale di **PTH intatto** e conseguente ipercalcemia; tuttavia, in linea generale, il riscontro di livelli elevati di PTH in associazione con una malattia tumorale ha maggior probabilità di riflettere un iperparatiroidismo primitivo concomitante, piuttosto che una produzione paraneoplastica.

Manifestazioni cliniche

I segni e i sintomi di ipercalcemia rispecchiano la entità, ma ancor più la velocità dell'incremento dei livelli sierici di calcio e non dipendono dalle cause che la provocano; per livelli bassi e velocità lenta, una ipercalcemia può decorrere asintomatica. Per questo difficilmente una ipercalcemia costituisce modalità di esordio di una neoplasia e, di conseguenza, raramente -per non dire mai- impone la ricerca di una neoplasia occulta.

Le manifestazioni cliniche sono proteiformi e aspecifiche, potendo interessare il sistema neuromuscolare, il sistema gastroenterico, il sistema cardiovascolare e la funzione renale; di conseguenza, una ipercalcemia va considerata nel contesto di molte sindromi diverse. Le principali sono riportate nella tabella III.

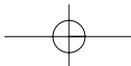
Alcune puntualizzazioni sono di rilevanza clinica.

Il vomito, oltre che essere sintomo, può essere causa di aggravamento

SISTEMA NEUROMUSCOLARE	Astenia
	Letargia, confusione
	Instabilità emotiva, depressione, psicosi
	Coma
SISTEMA GASTROENTERICO	Anoressia
	Nausea, vomito
	Costipazione
	Ulcera peptica
	Pancreatite acuta
SISTEMA CARDIOVASCOLARE	Q-T corto
	Blocco atrio-ventricolare, aritmie
	Tossicità digitalica facilitata
	Calcificazioni vascolari e dei tessuti molli
	Ipertensione arteriosa
SISTEMA RENALE	Poliuria, polidipsia
	Litiasi calcica, nefrocalcinosi
	Insufficienza renale
	Diabete insipido nefrogeno

Tab. III. Manifestazioni cliniche di ipercalcemia.

di una ipercalcemia già instaurata. Più in generale, tutte le cause concomitanti di disidratazione (anche la semplice restrizione idrica per obnubilamento psichico o dispepsia) possono diventare fattori scatenanti o peggiorativi. L'ulcera peptica è sostenuta da una iperproduzione di gastrina stimolata direttamente dalla ipercalcemia, ma deve indurre alla ricerca di un MEN1 (gastrinoma), se è in causa un iperparatiroidismo. Le alterazioni ECG (QT corto, BAV, aritmie) vanno tenute in considerazione per le possibili interazioni con i farmaci cardioattivi di uso comune. I diuretici tiazidici e i risparmiatori di potassio, che agiscono sul tubulo distale, aumentano il riassorbimento di Ca^{++} e possono aggravare (se non proprio causare) una ipercalcemia. La litiasi calcica, la nefrocalcinosi e le calcificazioni vascolari e dei tessuti molli in genere sono fenomeni di lungo corso, ma possono costituire manifestazione di esordio, per esempio dell'iperparatiroidismo primario; viceversa, per quanto detto sopra, la litiasi calcica difficilmente si sviluppa in conseguenza di una ipercalcemia paraneoplastica. L'ipercalcemia influenza negativamente la capacità di concentrazione renale, interferendo con il riassorbimento di Na^{+} lungo il tratto ascendente dell'ansa di Henle, e quindi impedendo la formazione di un gradiente osmolare nella piramide malpighiana. Ipertensione arteriosa e pancreatite hanno un nesso fisiopatologico incerto con l'ipercalcemia, non universalmente accettato.



54

Approccio pratico

L'approccio pratico ad una ipercalcemia deve basarsi sulla conoscenza delle cause.

Le più comuni sono riportate nella tabella IV.

MEDIATE DA PTH	Iperparatiroidismo primitivo (sporadico, familiare)
	Iperparatiroidismo secondario (IRC)
	Iperparatiroidismo terziario
NON MEDIATE DA PTH	Neoplasie maligne
	Ipertiroidismo
	Insufficienza surrenalica
	Feocromocitoma
	Malattie granulomatose
	Immobilizzazione
	Rabdomiolisi
	Altre cause rare

Tab. IV. Cause comuni di ipercalcemia.

Iperparatiroidismo e neoplasie maligne, nel loro insieme, rendono conto della maggior parte dei casi di ipercalcemia.

L'**iperparatiroidismo primitivo** resta la singola causa più frequente; inizialmente considerata malattia rara, esso in realtà si presenta con una frequenza elevata nella popolazione generale^{6,13}, ma tende ancora ad essere sottodiagnosticato: esiste una stima che ogni 500 pazienti ospedalizzati sfugga una diagnosi di iperparatiroidismo.

Per lo più è associato a un adenoma paratiroideo (80-85% dei casi), più raramente ad una iperplasia (15-20%), eccezionalmente a un carcinoma. La sua presentazione più frequente è quella di una ipercalcemia lieve asintomatica; ciò nondimeno, la sua identificazione è importante perché è una condizione tendenzialmente evolutiva, possibilmente associata a multiendocrinopatie, e passibile di correzione chirurgica. Nell'iperparatiroidismo primitivo la litiasi calcica interviene in presenza di un eccesso di calcitriolo (manifestazione bi-ormonale); la osteite fibroso-cistica è oggi di eccezionale riscontro, per la tendenziale tempestività della diagnosi e del trattamento. L'**iperparatiroidismo secondario** resta la causa preponderante di osteodistrofia renale. L'**iperparatiroidismo terziario** (autonomizzazione del tessuto paratiroideo iperplastico, al di fuori di qualsiasi retrocontrollo omeostatico) rappresenta l'evoluzione estrema dell'alterazione del metabolismo fosfo-calcico nella insufficienza renale cronica.

Le **neoplasie** rendono conto di una grande percentuale delle ipercalcemie e il 30% dei malati neoplastici vanno incontro a una ipercalcemia nel corso della loro storia (fenomeno spesso anticipatore di un esito infausto nel breve termine)^{3,9}.

Nelle altre **disendocrinopatie**, il meccanismo di ipercalcemia può essere l'aumentato turn-over osseo nell'ipertiroidismo, la riduzione del volume extracellulare nella insufficienza surrenalica, la produzione di PTHrP nel feocromocitoma (quest'ultimo può essere associato a iperparatiroidismo nella MEN2).

Nelle **malattie granulomatose** l'ipercalcemia è determinata dalla iperproduzione non regolata di calcitriolo¹; si tratta indifferentemente di forme non infettive (sarcoideosi, malattia di Wegener, malattia di Crohn, granuloma eosinofilo, granulomi da corpo estraneo, etc.), o infettive (tubercolosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi, etc.).

La **immobilizzazione** a letto favorisce il riassorbimento di calcio dall'osso, anche nei soggetti giovani. La **rabdomiolisi** produce danno tubulare renale, cui si cumula una mobilitazione di calcio dai tessuti molli lesionati. Esistono altre **cause rare** di ipercalcemia acquisita (sindrome milk-alkali da assunzione di calcio e antiacidi in grande quantità, intossicazione da vitamina D, intossicazione da vitamina A, assunzione di farmaci quali litio, teofillina, foscarnet, patologia benigna della mammella, etc.), talune di pertinenza pediatrica (acidosi tubulare renale, ipotiroidismo, etc.), così come esistono forme rare ereditarie (ipercalcemia ipocalciurica familiare, osteodistrofia di Jansen, ipofosfatasia, stenosi sopravvalvolare aortica, sindrome di Down, etc.), dal meccanismo non sempre chiarito⁵. Nella pratica clinica, ricorrono occasionalmente pazienti per i quali la causa di ipercalcemia non rientra in nessuna delle condizioni menzionate e resta indefinita; a ricordarci - in questo, come in altri campi - che la nostra conoscenza a mala pena può dirsi compiuta.

La valutazione diagnostica da espletare di fronte ad una ipercalcemia è ben codificata e nel complesso non laboriosa (tab V).

Si considerano esami di primo livello (non prescindibili) la calcemia totale, la fosforemia, la calciuria/24 ore, il PTH.

La **calcemia** totale va interpretata alla luce del profilo proteico (deficit di albumina, eccesso di globuline, per esempio mielomatose), che può alterarne i valori.

La **fosforemia** tende a calare nell'iperparatiroidismo primario (perché il PTH aumenta la clearance renale dei fosfati, riducendone la tubulare massima), mentre tende a aumentare nella insufficienza renale (per riduzione della filtrazione glomerulare); essa è soggetta a fluttuazioni relativamente importanti (susseguenti alle variazioni di apporto) e può risultare falsata da fenomeni emolitici (dal momento che la concentrazione intracellulare del fosfato è superiore a quella plasmatica).

La **calciuria** è sempre elevata in caso di ipercalcemia (unica eccezione la ipercalcemia ipocalciurica familiare), anche nell'iperparatiroidismo, dove la tendenziale riduzione del Ca^{++} nella pre-urina (per aumentato riassorbimento indotto dal PTH) viene surclassata dall'aumento della quota di Ca^{++} filtrata (ma, in effetti, la calciuria dell'iperparatiroidismo è inferiore alle altre forme di ipercalcemia); e ciò spiega la tendenza alla litiasi calcica. L'interpretazione di una ipercalciuria deve tener conto dello stato del metabolismo osseo: se l'osso non è soggetto ad eccessivo rimodellamento (normali livelli sierici di fosfatasi alcalina ossea e osteocalcina da un lato e normali livelli urinari di N-telopetide o piridinio dall'altro), essa rispecchia la quota assorbita per via intestinale, funzione del calcitriolo.

Nella ipercalcemia ipocalciurica familiare esiste una mutazione con perdita di funzione del recettore CaSR a livello tubulare renale, che condiziona un costitutivo aumento del riassorbimento di Ca^{++} (sua controparte è la ipocalcemia autosomica dominante, data da una mutazione con guadagno di funzione).

Il **PTH** rappresenta la pietra angolare della diagnostica e va sempre dosato, dal momento che permette di discriminare le ipercalcemie PTH-mediate (PTH elevato o normale) dalle altre forme.

Il dosaggio di altri ormoni (ormoni tiroidei, cortisolo, catecolamine) va riservato a casi particolari, secondo il contesto clinico.

Il dosaggio del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ può essere utile nelle ipercalcemie secondarie a sarcoidosi o linfomi. Per la diagnosi di intossicazione da vitamina D bisogna dosare il $25(\text{OH})\text{D}_3$, che è la forma inattiva di deposito del calcitriolo. Il dosaggio del PTHrP non è considerato utile (ne esistono 3 isoforme, a complicare il quadro), perché la diagnosi di ipercalcemia maligna tende ad essere comunque del tutto ovvia e confermata da valori di PTH soppressi. La sua presenza può essere surrogata dal dosaggio dell'AMPc urinario: la dissociazione fra elevato AMPc nefrogenico e basso PTH circolante è quasi patognomonica di ipercalcemia umorale maligna da PTHrP¹².

Nel contesto delle ipercalcemie paraneoplastiche trovano significato la scintigrafia ossea con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, per evidenziare e, in qualche modo, quantificare la diffusione metastatica e la TC ossea mirata in caso di mieloma. Va ricordato il fatto che in questa ultima condizione la scintigrafia, che evidenzia la componente osteosintetica del rimaneggiamento metastatico, tende ad essere completamente negativa, perchè quasi sempre si tratta di lesioni ossee puramente litiche¹⁰.

ESAMI DI I° LIVELLO	Calcemia totale
	Albumina, profilo proteico
	Fosforemia
	Calciuria 24 h
	PTH
ESAMI DI II LIVELLO (contesti particolari)	
(ipertiroidismo)	TSH/FT4
(insufficienza surrenalica)	Cortisolemia
(feocromocitoma)	Catecolamine urinarie
(malattie granulomatoze, linfomi)	1,25(OH) ₂ D ₃
(intossicazione da vitamina D)	25(OH)D ₃

Tab. V. Diagnostica di laboratorio di una ipercalcemia.

Bibliografia

- 1) Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrphages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1856-60.
 - 2) De Farias ML. A hipercalcemia nas malignidades: aspectos clínicos, diagnosticos e terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 816-24.
 - 3) Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy . *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2000; 1: 253-63.
 - 4) Hollier P, Maruani G, Briet M. Hypercalcemia extraparathyroïdiennes. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale* 2006; 10-012-C10: 1-11.
 - 5) Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316-22.
 - 6) Melton L. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6(S2): S25-S30.
 - 7) Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56.
 - 8) Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982; 31: 1247-77.
 - 9) Raltson SH, Gallagher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality: clinical expeience in 126 treated patients. *Ann Int Med* 1990; 112: 499-504.
 - 10) Roodman GD. Mechanism of bone matastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
 - 11) Stewart AF. Hypercalcemia associated to cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:373-79.
 - 12) Stewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-85.
 - 13) Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester Minnesota. *Ann Intern Med* 1997; 126: 433-40.
-

INQUADRAMENTO E CLINICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

R. CASTELLO, A. MARQUES

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Verona

Definizione ed epidemiologia

L'iperparatiroidismo primitivo (IPTp) è una malattia caratterizzata da aumentati livelli di calcemia in combinazione con elevati o inappropriatamente normali livelli di paratormone, secreto da parte di ghiandole paratiroidee adenomatose o iperplastiche.

L'IPTp è la causa più comune di ipercalcemia nei pazienti ambulatoriali, la maggior parte dei quali è asintomatica. La seconda causa più frequente di ipercalcemia è rappresentata dalle malattie tumorali, ma solitamente l'IPTp è da queste facilmente distinguibile.

Prima degli anni '70 l'IPTp veniva sospettato e diagnosticato in stadio avanzato, quando si andava alla ricerca delle cause delle complicanze tradizionalmente associate a tale malattia: l'osteopatia fibroso-cistica di von Recklinghausen, la nefrocalcinosi, la nefrolitiasi e le disfunzioni neuromuscolari (soprattutto debolezza muscolare). Tutte queste costituivano il quadro più comune di presentazione in più del 80% dei pazienti.

L'incidenza di questo disordine era bassa, tanto che l'IPTp era considerato una rara curiosità endocrina. Verosimilmente i pazienti con IPTp asintomatico non venivano diagnosticati, poiché l'esame chiave, la calcemia, non veniva eseguito con frequenza. Le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dell'IPTp sono drammaticamente cambiate negli anni '70 grazie alla diffusione degli analizzatori multicanale, con conseguente dosaggio su vasta scala della calcemia.

L'IPTp è divenuto oggi il terzo disordine endocrino più frequentemente diagnosticato, dopo il diabete e le tireopatie. L'incidenza della malattia negli Stati Uniti in persone che hanno più di 65 anni raggiunge 1 caso per mille negli uomini e da 2 a 3 casi per mille nelle donne. La prevalenza femminile è giustificata solo dalla maggior frequenza della malattia dopo la menopausa. In ambito europeo, un studio norvegese (Tromso study) condotto nel 2000 su 27000 abitanti ha riportato una prevalenza della malattia di 0,17% negli uomini e di 0,45% nelle donne.

In definitiva l'IPTp è una malattia la cui presentazione clinica si è modificata nella seconda metà del secolo scorso. La nefrolitiasi è ancora visibile sebbene molto meno frequente che in passato. Le malattie ossee

radiologicamente evidenziabili sono ora rare, tuttavia alterazioni ossee sono prontamente riconosciute dalla densitometria ossea.

Eziopatogenesi:

L'ipersecrezione di PTH nell'IPTp può essere causata da:

- adenoma singolo o doppio (85%)
- iperplasia delle cellule principali (14%)
- forme ereditarie
- carcinoma (1%)

1) Adenoma

Di gran lunga la causa più frequente dell'IPTp è l'adenoma. Anche se nella maggior parte dei casi è presente un singolo adenoma (80-85% dei casi), è stato riscontrato in circa 2-4% dei pazienti la presenza di adenomi multipli sia nella forma sporadica che nella forma familiare.

In una piccola percentuale di casi, valutabile intorno al 5-10%, l'adenoma paratiroideo può avere altre localizzazioni oltre a quelle tipiche (adenoma paratiroideo ectopico): le sedi più comuni sono la ghiandola tiroidea, il mediastino superiore ed il timo. Raramente si può trovare nel retroesofageo, mucosa esofagea, faringe e parte laterale del collo.

All'esame istologico, la maggior parte degli adenomi paratiroidi sono incapsulati e composti da cellule paratiroidi. Gli adenomi sono generalmente composti dalle cellule principali, raramente da cellule ossifiliche o oncocitiche che sintetizzano PTH, hanno un peso oscillante fra 0.5 e 5 gr. (in rari casi possono raggiungere i 10-20 gr).

2) Iperplasia

In circa 15% dei pazienti affetti da IPTp tutte le quattro ghiandole paratiroidi sono coinvolte. Non ci sono caratteristiche cliniche che possano differenziare la forma singola dalla multighiandolare. Dal punto di vista macroscopico, la precisa distinzione fra adenoma ed iperplasia può essere difficile.

In quasi il 50% dei casi l'iperplasia è associata a una sindrome familiare ereditaria, come le neoplasie endocrine multiple (MEN) tipo 1 e 2°.

3) Forme di iperparatiroidismo primitivo ereditario

Rappresentano circa il 20% dei casi di IPTp. Fra queste si riconoscono:

- Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN 1).

È una sindrome caratterizzata da iperplasia delle paratiroidi, neoplasie della adenoipofisi e della componente neuroendocrina del tratto gastroenterico.

Si trasmette come carattere autosomico dominante con penetranza completa ed espressività variabile. L'IPTp è nell'80-90% dei casi la prima manifestazione rilevabile della MEN 1 e solitamente viene diagnosticato con esami ematici di screening in un'età compresa tra i 20 ed i 30 anni.

- Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2A (MEN 2A).

È una sindrome con trasmissione autosomica dominante caratterizzata dall'associazione tra carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma ed iperparatiroidismo primitivo.

- Iperparatiroidismo primitivo familiare

È una malattia ereditaria rara caratterizzata da lesioni paratiroidi isolate senza evidenza alcuna di iperfunzione di altri tessuti endocrini. La sua trasmissione è autosomica dominante, anche se una rara forma recessiva è stata descritta. È particolarmente aggressiva e si associa a una aumentata incidenza di carcinomi della paratiroide.

- Iperparatiroidismo primitivo neonatale

È caratterizzato da ipercalcemia grave, associata a iperparatiroidismo. La prevalenza non è nota. Questa malattia corrisponde alla forma omozigote dell'ipercalcemia ipercalcicurica familiare ed è trasmessa come carattere autosomico recessivo. In alcuni casi la malattia si associa ad una mutazione eterozigote ex novo del gene RCa, localizzato nel cromosoma 3q13.3-q21.

Questo gene codifica per il recettore sensibile al calcio (RCa), che appartiene alla sottofamiglia dei recettori transmembrana accoppiati alle proteine G. RCa riveste un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo fosfo-calcico, controllando la secrezione di PTH e l'escrezione urinaria di calcio, in risposta alle variazioni della calcemia.

- Iperparatiroidismo primitivo associato a tumori delle ossa mascellari

È un disturbo raro e ha trasmissione autosomica dominante.

4) Carcinoma

Il carcinoma paratiroideo è raro (<1% dei casi di IPTp). Colpisce con uguale frequenza maschi e femmine di età media-avanzata.

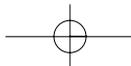
Clinicamente si presenta, nel 30-70% dei casi, come una massa palpabile associata o meno a linfadenopatie patologiche. L'accrescimento è in genere lento e le metastasi possono verificarsi per via linfatica. Spesso la sintomatologia è più grave rispetto ai casi di adenoma o iperplasia, con valori di calcemia di solito più elevati.

Manifestazioni cliniche

Clinicamente, l'IPTp può essere diviso in tre forme: la forma "classica" o sintomatica, presente nel 20-25% dei casi, la forma "moderna" o asintomatica, presente nel 75-80% dei casi e l'iperparatiroidismo normocalcémico.

1. Iperparatiroidismo primitivo "classico" o sintomatico:

Le tipiche manifestazioni cliniche dell'IPTp sono la calcolosi renale, il multiforme interessamento scheletrico ed una serie di disturbi interessanti vari organi (tab. 1).



62

Renali	Gastro-Intestinali	Ossee	Psichiche	Altre
Poliuria	Polidipsia	Osteopenia	Depressione	Adinamia-astenia
Calcolosi	Stipsi	Osteoporosi	Perdita di memoria	Iperensione arteriosa
Nefrocalcosi	Nausea, vomito	Osteite fibroso-cistica	Disturbi della coscienza	Prurito
	Ulcera peptica			Cheratite
	Pancreatite			

Tab. 1. Manifestazioni cliniche dell'IPTp classico

Calcolosi renale

Una delle manifestazioni più comuni dell'IPTp è la nefrolitiasi, presente in circa il 10% dei pazienti. I calcoli sono in genere costituiti da ossalato di calcio. La presenza di una franca ipercalciuria (> 400 mg/24 ore) e l'acidosi tubulare renale favoriscono la precipitazione dei sali di calcio e rappresentano i fattori di rischio più importanti di calcolosi renale in corso di IPTp.

Meno frequentemente si può avere una nefrocalcosi, con depositi di calcio nel parenchima renale.

Il trattamento chirurgico dell'IPTp riduce del 90% la ricorrenza della calcolosi. In pazienti con calcolosi renale la frequenza dell'IPTp è di circa il 7%. È pertanto giustificata una valutazione della funzione paratiroidea in qualsiasi soggetto sviluppi calcolosi renale, soprattutto se bilaterale e/o recidivante.

Manifestazioni scheletriche

Il PTH aumenta il turnover osseo ed i suoi effetti possono essere sia catabolici sia anabolici, in relazione all'età del paziente. In generale, l'effetto catabolico è quello prevalente, con conseguente demineralizzazione dell'osso corticale e trabecolare: si ha pertanto riduzione del numero delle trabecole ossee, osteolisi per aumento dell'attività degli osteoclasti, sostituzione fibrosa del tessuto osseo.

Il quadro classico di osteite fibroso-cistica riguarda attualmente un numero esiguo di pazienti e lo studio radiologico delle lesioni non offre problemi di diagnosi differenziale, soprattutto quando è nota la diagnosi di IPTp. Nello studio della osteite-fibroso cistica la semplice indagine RX tradizionale è solitamente sufficiente.

Un reperto radiologico classico era in passato l'aspetto a "sale e pepe" del cranio, dovuto all'alternarsi di aree di demineralizzazione con aree di aumentata densità ossea (fig. 1). Attualmente è più frequente il riscontro di un impegno osseo meno marcato e caratterizzato dalla presenza all'indagine densitometrica di osteopenia, rilevabile in circa 1/4 dei pazienti affetti da iperparatiroidismo, con prevalente impegno dell'osso corticale e

discreta conservazione di quello trabecolare. Questo tipo di compromissione scheletrica in genere non si associa ad un aumento del rischio di frattura ossea dovute all'osteoporosi e non sembrerebbe essere evolutivo. Tale considerazione e il fatto che, dopo la correzione chirurgica dell'IPTp, si assiste ad un quasi completo ripristino della massa ossea (ripristino che inizia entro pochi mesi e che prosegue per anni) ci inducono a ritenere che una larga quota della osteopenia in soggetti con IPTp sia da ascrivere all'aumento del turnover osseo o del "remodelling space". La presenza di una osteoporosi impone sempre l'esclusione della presenza di una condizioni di IPTp.



Fig. 1. Aspetto a "sale e pepe" del cranio prima (a) e dopo la terapia per l'iperparatiroidismo (b)

Manifestazioni legate all'ipercalcemia

Al di sopra di un certo livello (> 11 mg/dL) l'ipercalcemia determina segni di sofferenza a carico di numerosi organi ed apparati:

- Manifestazioni gastrointestinali

Tali manifestazioni comprendono epigastralgie con nausea e talora vomito, pancreatite cronica e dolori addominali diffusi.

Per quanto riguarda l'epigastralgia, la nausea e il vomito è stato dimostrato che l'ipercalcemia è in grado di aumentare i livelli di gastrina con conseguente aumento della secrezione acida nello stomaco, che in soggetti predisposti può portare fino a quadri di ulcera peptica.

Talora all'iperparatiroidismo si associano quadri di pancreatite cronica, che si pensa sia dovuta alla precipitazione di sali di calcio nei dotti pancreatici e conseguente loro ostruzione.

I dolori addominali diffusi sono lamentati da alcuni pazienti, ma costituiscono un sintomo aspecifico e non costante.

- Manifestazioni neurologiche

La labilità emotiva, la depressione, la difficoltà di concentrazione e la

riduzione della memoria sono i sintomi neurologici più frequenti dell'IPTp. Talora i sintomi possono aggravarsi fino alla confusione, all'ottundimento ed alla letargia se i valori della calcemia divengono particolarmente elevati.

La profonda astenia e la facile faticabilità, soprattutto a carico dei muscoli prossimali, sono estremamente disturbanti e sono segnalati di frequente.

- Manifestazioni cardiache

A livello cardiaco l'ipercalcemia abbrevia la sistole elettrica e potenzia gli effetti tossici della digitale. All'ECG è caratteristico un accorciamento dell'intervallo QT. Le aritmie non sono frequenti, ma un aumento acuto della calcemia può determinare bradicardia e blocco atrioventricolare di primo grado.

L'ipertensione arteriosa è osservata nel 20–60% dei pazienti affetti da IPTp. Il meccanismo responsabile di tale associazione non è ancora ben chiaro, ma sembrerebbe implicata una ipersecrezione di renina.

- Manifestazioni neuromuscolari ed articolare

L'interessamento neuromuscolare può comportare debolezza della muscolatura prossimale degli arti inferiori, più raramente superiori, facile affaticabilità e ipotrofia muscolare.

La precipitazione di sali di calcio a livello delle articolazioni e di tessuti periarticolari determina artralgie e si associa talora a pseudogotta.

- Altre manifestazioni

Comprendono poliuria e polidipsia, dovute alla ridotta sensibilità del tubulo distale all'ormone antidiuretico (ADH) per effetto dell'ipercalcemia. Sali di calcio possono depositarsi nella cute provocando intenso prurito diffuso. Depositi a carico della congiuntiva e della cornea determinano la comparsa di una tipica cheratite a banda, evidenziabile con la lampada a fessura.

Raramente una crisi ipercalcemica acuta è la prima manifestazione clinica dell'IPTp, questa invece si può sviluppare nel corso della malattia. La crisi si presenta con un rilievo ematico di ipercalcemia severa (> 13 mg/dl) e un quadro clinico caratterizzato da disturbi neuromuscolari (astenia ingravescente), nausea, vomito, poliuria, disidratazione, insufficienza renale e deterioramento delle funzioni intellettive fino al coma. Il deterioramento della funzione renale è francamente meno evolutivo ed importante di quello osservato in corso di ipercalcemie di altra genesi. Se non riconosciuta e trattata tempestivamente l'ipercalcemia acuta può essere fatale.

2. Iperparatiroidismo primitivo “moderno” o asintomatico:

La diagnosi di IPTp viene fatta dal riscontro casuale di ipercalcemia di lieve entità, in assenza di sintomi specifici. In alcuni di questi casi defini-

ti "asintomatici" sono in realtà presenti sfumate manifestazioni cliniche (calcolosi renale <10%; osteopenia 25-30%; osteoporosi <10%; ma soprattutto affaticabilità muscolare; ulcera peptica; ipertensione arteriosa <5%; depressione; sonnolenza; perdita di memoria; prurito; stipsi; poli-dipsia; poliuria) che possono essere attribuiti a posteriori alla malattia. Molti di questi sintomi divengono di difficile individuazione perché interessano soprattutto soggetti anziani.

3. Iperparatiroidismo normocalcémico:

Un recente studio ha dimostrato che circa il 20% dei pazienti con IPTp mantengono livelli di calcemia nei limiti di norma. Una spiegazione potrebbe essere che si tratti di una forma iniziale e/o molto contenuta di iperparatiroidismo primitivo. Altra spiegazione è che potrebbe trattarsi di una resistenza del tubulo renale e/o dell'osso all'azione del PTH. Ancora non è chiaro se l'IPTp normocalcémico rappresenti una forma biologica più modesta di malattia che l'IPTp.

È stato osservato che una significativa proporzione dei pazienti rimangono normocalcémici per molto tempo. Da notare che in molti casi si tratta di donne in post-menopausa e quindi non è da escludere un ruolo putativo della deficienza degli estrogeni.

Gravidanza

L' IPTp materno può causare grave ipocalcemia e tetania nel neonato e questa può essere la prima manifestazione di iperparatiroidismo materno. Gli elevati valori di calcemia materna sopprimono la produzione di PTH fetale, per cui, al momento del parto, la brusca riduzione del passaggio trans-placentare di calcio materno causa ipocalcemia.

Tale meccanismo è sostanzialmente analogo all'ipoglicemia che si verifica spesso nei neonati di madre diabetica (iperinsulinemia fetale dovuta alla cronica iperglicemia materna ed al passaggio di glucosio transplacentare). Un iperparatiroidismo misconosciuto in gravidanza esita in un elevato tasso di morbilità sia materna che fetale.

Iperparatiroidismo primitivo neonatale

I sintomi clinici sono precoci e gravi, con difficoltà respiratorie, ipotonia, deformazioni toraciche, demineralizzazione dello scheletro e fratture multiple, disturbi che possono influire sulle immediate aspettative di vita del neonato. Dal punto di vista biologico, il bambino presenta tassi molto elevati di paratormone e ipocalciuria relativa.

Il controllo dell'ipercalcemia può essere ottenuto con una terapia progressiva, che comprende l'uso di bifosfonati e della dialisi, prima del ricorso alla paratiroidectomia totale.

Diagnosi

La diagnosi di IPTp si basa sulla presenza di aumentati o inappropriati normali livelli di paratormone associati ad un aumento dei livelli di calcemia (confermati in più occasioni). L'ipercalcemia viene ritenuta un prerequisito fondamentale per la diagnosi di IPTp. In alcune situazioni i livelli calcemici possono oscillare attorno ai limiti della normalità, per cui si possono occasionalmente rilevare dosaggi normali di calcio sierico. Questo può accadere più frequentemente in corso di trattamento estrogenico sostitutivo, con bisfosfonati o dopo intensa idratazione. La presenza di moderata ipercalcemia in corso di terapia con diuretici tiazidici può essere la spia di un IPTp border-line. Il dosaggio del calcio sierico totale è adeguato nella quasi totalità dei casi. Quando è presente una spiccata disalbuminemia, si deve procedere alla "correzione" del valore, aggiungendo o sottraendo al valore calcemico misurato 0.8 mg/dl per ogni grammo/dl di albumina in difetto o in eccesso a 4 gr/dl, rispettivamente. Il dosaggio del calcio ionizzato non è influenzato dalla concentrazione di albumina. Ma il suo utilizzo è giustificato solo qualora esso venga fatto routinariamente in condizioni tecniche ottimali. Il PTH sierico in corso di IPTp è elevato nel 90% dei casi ed è comunque inappropriatamente elevato per la presenza di ipercalcemia nella totalità dei casi. È stato di recente proposto un nuovo metodo IRMA, specifico per la molecola intera del PTH. L'utilizzo di questa nuova metodica, denominata "PTH intero" o "CAP" (*Cyclase Activating PTH*) eliminerebbe i problemi di inaccuratezza soprattutto nel caso di insufficienza renale. Nelle ipercalcemie maligne dovute ad una localizzazione ossea o alla produzione da parte del tumore di sostanze ad azione ipercalcemizzante i valori di PTH intatto circolante sono bassi o indosabili. Fanno eccezione rarissime neoplasie dell'ovaio e del polmone nelle quali è stata dimostrata la produzione ectopica di paratormone immunoreattivo (tabella 2). Nei pazienti con normale funzionalità renale, l'eccesso di PTH determina ipofosforemia e iperfosfaturia, con riassorbimento tubulare dei fosfati <80%. La fosforemia è tuttavia influenzata dall'introito alimentare di fosfati e dall'eventuale assunzione di sostanze chelanti, quali gli antiacidi a base di idrossido di alluminio. La diagnosi di IPTp può anche essere supportata dal riscontro di ipofosforemia, aumento dell'escrezione urinaria di calcio (> 400 mg/24h), aumento dei livelli di cloremia (> 107 mmol/L), acidosi ipercloremica e aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ossea.

Diagnosi differenziale

Nella diagnosi differenziale è importante considerare l'intero quadro clinico del paziente, la rapidità con cui si sviluppano l'ipercalcemia ed i suoi sintomi, la stabilità o meno dell'ipercalcemia, la presenza di manifestazioni cliniche riconducibili a neoplasia maligna. Il PTH risulta soppresso in quasi tutte le altre forme di ipercalcemia (tab. 2).

<p>Normali o elevati livelli di PTH</p> <p>Iperparatiroidismo primitivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sporadico (adenoma, iperplasia, carcinoma) • Familiare (isolato, MEN 1, MEN 2) <p>Ipercalcemia ipocalciurica familiare</p> <p>Terapia con litio</p> <p>Produzione ectopica tumorale di PTH</p>
<p>Ridotti livelli di PTH</p> <p>Ipercalcemia paraneoplastica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasie solide con metastasi ossee (tumori del collo, rene, polmone, etc) • Neoplasie solide secernenti sostanze ad attività PTH- simile • Lesioni litiche ossee multiple (cancro mammella, etc) • Neoplasie ematologiche (iperproduzione di 1,25 (OH)₂-D nei linfomi) <p>Aumentato assorbimento intestinale di calcio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intossicazione da vitamina D • Iperproduzione di 1,25 (OH)₂-D da parte dei tessuti granulomatosi (sarcoidosi, tubercolosi, istoplasmosi, lebbra, etc) • Milk-alkali syndrome <p>Aumentato rimaneggiamento osseo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iperparatiroidismo, tireotossicosi • Immobilizzazione • Diuretici tiazidici, intossicazione da vitamina A • Ridotta escrezione renale di calcio • Insufficienza surrenalica acuta.

Tab. 2. Ipercalcemia associata con:

Fanno eccezione l'ipercalcemia da litio e l'ipercalcemia familiare ipocalciurica, nelle quali i livelli di PTH possono essere nella norma o anche lievemente aumentati.

Sindrome ipercalcemica familiare benigna (ipercalcemia ipocalciurica familiare): caratterizzata da valori aumentati di calcemia associata con livelli circolanti di PTH ed escrezione urinaria di calcio inadeguate. Le concentrazioni del paratormone sono normali o lievemente aumentate, quando dovrebbero essere molto basse, a seguito dell'ipercalcemia. La calciuria è bassa (< 100 mg/24h), quando dovrebbe essere alta per con-

trastare l'ipercalcemia. Il trattamento di tale sindrome non contempla l'intervento chirurgico, per cui è opportuno riconoscere tale quadro per differenziarlo dall'IPTp.

La prevalenza di tale sindrome non è nota. Si trasmette come carattere autosomico dominante. La mutazione interessa il gene responsabile dell'espressione del recettore sensibile al Calcio (CaSR), localizzato nel cromosoma 3q2.

Appare chiaro come di fronte ad un paziente con storia clinica sospetta per ipercalcemia familiare benigna, l'esecuzione dell'indagine genetica possa essere estremamente utile sia per la diagnosi di certezza, che per la consulenza genetica in casi di unioni consanguinee.

Indagini di sede:

Il tessuto paratiroideo patologico può essere localizzato mediante ecografia, tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica nucleare e scintigrafia delle paratiroidi con Tc-Sestamibi o Tc-Tl. Nella tabella 3 sono riportati i valori di sensibilità, specificità ed accuratezza delle metodiche utilizzate per la diagnosi di sede.

	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Accuratezza (%)
Ecografia	72	97	91
RMN	87	96	94
Scintigrafia con Talio	63	98	90
Scintigrafia con MIBI	93	98	97

Tab. 3. Confronto tra metodiche di identificazione dell'IPTp

Per quanto riguarda la valutazione del danno d'organo, l'IPTp rappresenta una delle indicazioni alla valutazione densitometrica ossea. Il riscontro di valori di massa ossea <2 deviazioni standard rispetto a soggetti di pari età e sesso (Z score) è una indicazione alla correzione chirurgica della malattia secondo la Consensus Conference del 1990 e del 2002. (tab. 4)

Un RX in bianco, integrato da una ecografia dell'addome, è consigliabile per evidenziare l'eventuale presenza di calcolosi renale o di nefrocalcinosi.

La creatininemia fornisce una adeguata valutazione della funzione glomerulare renale.

	Consensus 1990	Consensus 2002
Calcio sierico	1-1.6 mg/dl	1 mg/dl
Calciuria 24 h	> 400 mg	> 400 mg
Clearance della creatinina	ridotta del 30%	ridotta del 30%
Densitometria ossea	T score < 2.0 (avambraccio)	T score < 2.5 (qualsiasi sito)
Età	< 50	< 50

Tab. 4. Vecchie e nuove indicazioni chirurgiche nell'iperparatiroidismo primitivo asintomatico.

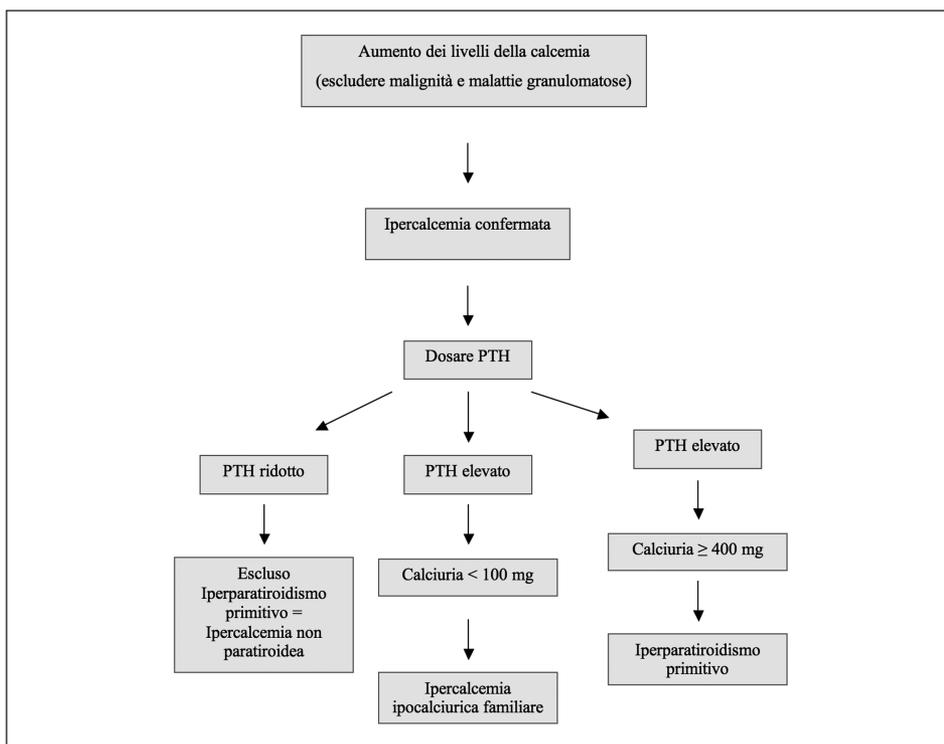
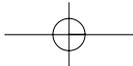


Fig. 2. Algoritmo

Bibliografia

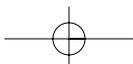
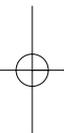
- 1) Adami S., Braga V., Squaranti R., Rossini M., Gatti D., and Zamberla N. Bone measurements in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Bone* 1998; 22: 565-570.
 - 2) Bergstrom I., Landgren B.M., Freyschuss B. Primary hyperparathyroidism is common in postmenopausal women with forearm fracture and low bone mineral density. *Acta obstetGynecol Scand.* 2007; 86 (1): 61-4.
 - 3) Bilezikian J.P., Brandi M.L., Rubin M., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257:6-17.
 - 4) Bilezikian J.P. et al. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *NEJM* 2004; 350; 17: 1746-1751.
 - 5) Bilezikian J.P. et al. Optimal calcium intake: statement of the consensus development panel on optimal calcium intake. *J Amer Med Assoc* 1994; 199; 272: 1942-1948.
 - 6) Bilezikian J.P., Rubin M., Silverberg S.J. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Arq.Bras. Endocrinolog.Metab.* 2006; 50:647-656
 - 7) Bilezikian J.P., Silverberg S.J. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 2(9): 454-503.
 - 8) Bilezikian J.P., Silverberg S.J., Gartenberg F., Kim T., Jacobs T.P., Siris E.S. and Shane E. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bileziakian et al (Eds) *Parathyroids.* New York: Raven Press: 1994: 457-469, 1994.
 - 9) Bilezikian J.P. et al. Sumary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87,12:5353-5361.
 - 10) Brown S.W., Vyas B.V., Spiegel D.R. Mania in a case of hyperparathyroidism. *Psychomatics* 2007. May-Jun; 48 (3): 265-8.
 - 11) Carnevale V., Romagnoli E., Pipino M., Scillitani A., D'Erasmus E., Minisola S., Mazzuoli G. Primary hyperparathyroidism. *Clin Ter* 2005 Sep-Oct; 156 (5):211-26.
 - 12) Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 114: 593-597, 1991
 - 13) Dalemo S., Hjerpe P., Brostrom Bengtsson K. Diagnosis of patients with raised serum calcium level in primary care, Sweden. *Scand J prim Health Care* 2006 Sep; 24 (83): 160-5.
 - 14) Heath H.W., Hodgson S.F., Kennedy M.A. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact on the community. *NEJM* 1980;302:189-93.
 - 15) Heath D.A., Heath E. Conservative management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner* 1991, Res 6: s117-20.
 - 16) Hodgson S.F., Kennedy M.A. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact on the community. *NEJM* 1980;302:189-93.
 - 17) Jack M., Monchik M.D., Emre Gorgum M.D. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery* 2004; Dec;136(6):1242-6.
 - 18) Jacobs T.P., Bilezikian J.P. Clinical review: rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005Nov; 90 (11):6316-22.
-

- 19) Jorde R, Kaare B.H., Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detect in a health screening: the Tromso study. *J Clin Epidemiol* 53:1164-2000.
 - 20) Khandwala H.M., Van Uum S. Reversible hypercalcemia and hyperparathyroidism associated with lithium therapy: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb; 12 (1): 54-8.
 - 21) Ljunghall S., Jakobsson S., Joborn C., Palmer M., Rastad J., Akerstrom G. Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner* 1991; Res 6:s111-6.
 - 22) Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R., Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;29.
 - 23) Marcus R. Editorial: bone of contention: the problem of mild hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80,3:720-1.
 - 24) Maruani G., Hertig A., Paillard M., Houllier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88,10:4641-4648.
 - 25) Martino M., Gallone G. Aspetti diagnostici degli iperparatiroidismi. *Ligand Assay* 2002; 7 (1).
 - 26) McDonnell C.M., Zacharin M.R. Maternal primary hyperparathyroidism: discordant outcomes in a twin pregnancy. *J. Paediatr Child Health* 2006 Jan-Feb; 42 (1-2): 70-1.
 - 27) Melton L.J. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner* 1991; Res 6 (suppl 2): S 25-S-30.
 - 28) Menko FH, Bijvoet OLM, Fronen JLHH, Sandler RM, Adami S. O'Riordan JLH, Schopman W, Heynen G. Familial benign hypercalcaemia. *Quarterly Journal of Medicine* LII 1983: 120-140..
 - 29) Parfitt A.M., Rao D.S., Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: Clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner* 1991; Res 6 (Suppl 2): s97-s101.
 - 30) Pesenti M., Frasoldati A., Valcavi R. Iperparatiroidismo primitivo: diagnosi e indicazioni terapeutiche. *L'Endocrinologo* 2003; Mar,4: 2-11.
 - 31) Shonni J., Silverberg S.J., Fitzpatrick L.A., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. In: Becker KL (ed) *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. J.P. Lippincott, Philadelphia, PA, USA, pp. 512-519, 1995.
 - 32) Shonni J., Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. In: Degroot L Jameson J.L. et al. *De Groot Endocrinology 5th Edition -2005*. Chapter 77; 1533-1554.
 - 33) Silverberg S.J., Bone H.G., Marriott F.G., et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patient with primary hyperparathyroidism. *NEJM* 1997;337,21:1506-10.
 - 34) Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81, 6:2036-40.
 - 35) Silverberg S.J. and Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism: still evolving? *J Bone Miner* 1997; Res 12: 856-862.
 - 36) Silverberg S.J., Gartenberg F., Jacobs T.P., et al.. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 723-728.
-
-



72

- 37) Silverberg S.J., Gartenberg F., Jacobs T.P., Shane E., Siris E., Staron R.B., McMahon D.J., and Bilezikian J.P. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 729-734.
- 38) Silverberg S.J., Locker F.G., Bilezikian J.P. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81,11:4007-12.
- 39) Società italiana dell'osteoporosi. Linee guida diagnostico terapeutiche – Iperparatiroidismo primitivo, 2006.
- 40) Stefenelli T., Abela C., Frank H. et al.. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106-112.
- 41) Taniegra E.D. Hyperparathyroidism. *American Family Physician* 2004; 69:333-339.
- 42) Yabarra J., Donate T., Jurado j., Pou J.M. Primary hyperparathyroidism, insulin resistance and cardiovascular disease: a review. *Nurs Clin North Am.* 2007 Mar; 42 (1): 79-85.



IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO NELLE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE

G.OPOCHER², P. DE LAZZARI¹, L. ZAMBONIN¹, E. SCARPA¹,
F. BOARETTO¹, F. SCHIAVI²

*¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O. di Endocrinologia,
Azienda Ospedaliera di Padova, ²Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova*

Introduzione

Il termine neoplasie endocrine multiple (MEN) descrive il coinvolgimento contemporaneo di più ghiandole endocrine, che solitamente porta a multipla iperfunzione ed è sottesa da adenomi o carcinomi, ma anche iperplasia dei tessuti endocrini. Per la prima volta, il contemporaneo coinvolgimento di più ghiandole endocrine, venne segnalato da Erdheim nel 1903 che descrisse un paziente nel quale coesistevano un aumento volumetrico delle paratiroidi ed un adenoma eosinofilo dell'adenoipofisi. Nel 1954 Wermer individuava una famiglia nella quale il padre e 4 dei 9 figli presentavano "adenomatosi delle ghiandole endocrine". Fu il primo a suggerire la natura genetica di tale sindrome e ad aver notato una ereditarietà di tipo autosomico dominante con alta penetranza. Steiner nel 1968 suggeriva che la sindrome poteva essere divisa in due classi, MEN 1 e MEN 2. Mentre Chong nel 1975 mostrava che la MEN 2 poteva essere ulteriormente suddivisa nei due sottogruppi MEN 2A e MEN 2B. Sia la MEN 1 che la MEN 2 coinvolgono tessuti derivati dalla cresta neurale. Sono malattie rare, ma potenzialmente letali. La MEN tipo 1 è ereditata in modo autosomico dominante con una alta penetranza, ma può anche insorgere sporadicamente, senza una storia familiare. Gli individui colpiti da tale sindrome presentano tipicamente neoplasie delle paratiroidi, dell'adenoipofisi e del pancreas endocrino. Inoltre nei pazienti affetti da MEN tipo 1 si ritrovano più frequentemente che nel resto della popolazione normale carcinoidi gastrici, timici e bronchiali, adenomi tiroidei, carcinomi differenziati della tiroide, lipomi, pinealomi, adenomi, iperplasia e talora carcinomi corticosurrenali. Nella MEN 2, anch'essa trasmessa con modalità autosomica dominante, vi è carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e iperparatiroidismo primitivo. Curiosamente l'iperparatiroidismo primitivo è presente in entrambe le sindromi anche se con penetranza molto diversa. La prevalenza sia per la MEN 1 che per la MEN 2 è stata stimata a 1:30000. Oltre a MEN 1 e MEN 2 esistono altre forme di neoplasia endocrina familiare, anche se coinvolgono una sola

ghiandola endocrina, come l'iperparatiroidismo familiare isolato FIHP (gene CASR) e la sindrome familiare nella quale l'iperparatiroidismo è associato con tumore della mascella (HPT-JT, gene HRPT2). Come nel caso del feocromocitoma, che può comparire in diverse sindromi familiari causate da mutazioni di geni diversi, così anche l'iperparatiroidismo può svilupparsi in seguito a mutazioni dei geni diversi, MEN1, RET, CASR, HRPT2 e far parte di diverse sindromi neoplastiche familiari.

La MEN 1

La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 o sindrome di Wermer¹⁵ è una malattia trasmessa con modalità autosomica dominante con alto grado di penetranza e variabilità d'espressione. Le prime manifestazioni possono comparire dopo i 5 anni di età. Si caratterizza per la contemporanea presenza di iperplasia e/o tumori funzionanti o non funzionanti di almeno due ghiandole endocrine, comprendenti le paratiroidi, la componente endocrina del tratto gastroenterico e l'ipofisi anteriore, meno frequentemente vi sono neoplasie a partenza da altri tessuti endocrini (adenomi surrenalici, tumori alla tiroide, componente cromaffine del tratto respiratorio) e in tessuti non-endocrini (lesioni cutanee, principalmente lipoma viscerale e fibrosarcoma). Le neoplasie sono generalmente benigne dal punto di vista istologico, in particolare quelle a carico delle paratiroidi e dell'ipofisi ma possono tuttavia causare compressioni meccaniche su strutture viciniori o occasionalmente dare metastasi a distanza. Le manifestazioni cliniche della sindrome MEN1 sono relative, oltre alle sedi e alle dimensioni dei tumori, soprattutto al tipo di ormoni secreti (vedi tab. 1 e 2). La malattia^{7,16} si può manifestare a tutte le età, ma più del 95% dei pazienti sviluppa segni clinici di malattia entro la quinta decade di vita. L'età d'insorgenza raggiunge la massima frequenza tra i 20 e i 30 anni; i tumori associati alla sindrome MEN1 si presentano generalmente circa 20 anni prima dei corrispettivi sporadici. Il gene MEN 1 è un gene oncosoppressore la cui aploinsufficienza predispone all'insorgenza della neoplasia in particolari tessuti. E' coinvolto il classico meccanismo dei "Two Hits". La prima mutazione, germinale (first hit), di una copia del gene MEN1 viene ereditata dalla nascita; quando, per eventi casuali nel tessuto si verifica una seconda mutazione della copia wild-type ereditata dal genitore non affetto (second hit) ha inizio la tumorigenesi.

Esistono pazienti affetti da due o più tumori MEN 1-associati, ma con anamnesi familiare negativa per MEN 1 (Sindrome MEN 1 sporadica). In alcuni di questi casi l'assenza di familiarità è dovuta al decesso dei familiari affetti prima dello sviluppo di segni clinici di malattia, ad una paternità biologica diversa oppure alla presenza di mutazioni genetiche de novo, che verranno poi trasmesse in modo autosomico dominante alle successive generazioni. E' stata invece definita Sindrome MEN 1 familiare come la presenza in una stessa famiglia di un soggetto affetto da

NEOPLASIE delle ghiandole endocrine	CLINICA
Iperparatiroidismo primario	Ipercalcemia, accompagnata o meno da episodi di nefrolitiasi
Gastrinoma	Ipercloridria, erosioni multiple duodenali, diarrea, dispepsia
Insulinoma	Sindrome ipoglicemica
Microprolattinoma	Nelle donne amenorrea e/o galattorrea; negli uomini impotenza e riduzione della libido
Ghomi	Acromegalia
ACTHomi	Malattia di Cushing

Tab. 1. neoplasie endocrine più frequenti nella neoplasia endocrina multipla di tipo 1

Manifestazioni della MEN 1	Prevalenza %
Prolattinoma	20
adenoma GH e GH+Prolattina secernente	10
Adenomi ipofisari non secernenti	5
ACTH secernenti	2
TSH secernenti	< 1
Adenomi paratiroidei	90
Cellule tumorali enterocromaffini. gastriche non funzionanti	10
Carcinoidi timici	2
Carcinoidi bronchiali	2
Gastrinomi	40
Non funzionanti includendo PP	20
Insulinomi	10
Glucagonoma, VIPoma e somatostatina	2

Tab. 2. prevalenza delle diverse manifestazioni della neoplasia endocrina multipla di tipo 1

sindrome MEN 1 e di almeno un parente di primo grado con un tumore endocrino tipico della sindrome stessa. Esiste una variabilità clinica intra ed interfamiliare, che causa una mancanza di correlazione genotipo/fenotipo. Il che vuol dire che è difficile utilizzare l'informazione genetica per predire il comportamento clinico, le localizzazioni tumorali, la precoce identificazione e la prognosi.

L'iperparatiroidismo nella MEN 1

L'iperparatiroidismo² rappresenta il 2-4% di tutti i casi di iperparatiroidismo ed è l'espressione più frequente (95% dei pazienti MEN 1) e più precoce della sindrome MEN 1 (20-35 anni; 3 decenni prima della forma sporadica); l'ipercalcemia, che ne risulta, è la prima manifestazione della sindrome MEN 1 in circa il 90% dei pazienti. Sono generalmente coinvolte tutte e quattro le ghiandole; le recidive dopo paratiroidectomia totale possono insorgere dopo 8-12 mesi nel 50% dei casi; la causa principale di questo evento è in primo luogo un nuovo caso su recidiva e come seconda causa un residuo tumorale non asportato. Questo condiziona il trattamento chirurgico dei casi con iperparatiroidismo familiare che è ad alto rischio di coinvolgimento di tutte le paratiroidi con quadri sia di iperplasia che di adenoma. La paratiroidectomia sub-totale oppure la paratiroidectomia totale con impianto di una ghiandola nell'avambraccio sono le tecniche chirurgiche che hanno riscosso maggior consenso^{7,13,18}

Il gene MEN1

Nel 1997 con la clonazione⁵ del gene MEN1 si è resa possibile la sua analisi mutazionale in famiglie affette^{1,14}. Il gene MEN1, responsabile della sindrome MEN1 e mappato sul cromosoma 11q13, consiste di 10 esoni e codifica una proteina di 610 amino-acidi, chiamata menina. Questa proteina è una proteina nucleare e contiene due segnali di localizzazione nucleare indipendenti tra gli aminoacidi 479-497 (NLS-1) e 588-608 (NLS-2). L'espressione del gene MEN1 non è confinata all'organo affetto nella sindrome MEN1, suggerendo che la menina ha un'importante funzione in molti tipi cellulari differenti compreso il sistema nervoso centrale ed i testicoli. Il primo esone e 832 bp nella regione in 3' dell'esone 10 non sono tradotte. Lungo tutta la sequenza codificante del gene MEN1 e le giunzioni introniche sono state identificate mutazioni in circa il 90% delle famiglie affette da questa sindrome e ad oggi se ne conoscono più di 400 mutazioni. L'analisi del DNA di pazienti con sindrome MEN1 ha identificato mutazioni puntiformi, che si estendono attraverso la maggior parte degli esoni e la maggior parte rappresenta alterazioni, che possono portare ad eliminare le funzioni di una copia del gene e che si possono così riassumere: circa il 22% è di tipo nonsense (cioè porta alla formazione di un codone di stop), il 48% è rappresentato da piccole delezioni o inserzioni, che determinano uno slittamento del codice di lettura

(frame-shift), l'8% delle mutazioni è costituito da delezioni o inserzioni in-frame (viene cioè mantenuto il codice di lettura), il 5% interessa la regione di splicing e circa il 17% è di tipo missense (sostituzione di un aminoacido)¹⁰. Nella maggior parte dei casi le mutazioni sono di tipo inattivante e portano alla formazione di una proteina tronca. Accanto alle mutazioni puntiformi, rilevabili facilmente con la tecnica del sequenziamento diretto vi sono delezioni di grandi dimensioni per rilevare le quali è necessario applicare una metodica di analisi più complessa come la MLPA o la multiplex PCR

Le mutazioni di MEN1 non solo sono diverse tra loro, ma anche distribuite in modo randomizzato lungo tutta la sequenza codificante del gene, senza alcuna evidenza di hot spot mutazionali, come si osserva invece nella sindrome MEN 2. A differenza che per altre patologie genetiche, per la MEN 1 non è emersa finora alcuna correlazione tra tipo di mutazione genica e presentazione clinica della sindrome (tipi di tumore, età di esordio, storia naturale), anche in diversi individui di una stessa famiglia. Mutazioni del gene MEN1 sono state identificate anche in alcune sindromi ereditarie, caratterizzate dalla presenza di neoplasie di tipo MEN 1, ma con un quadro clinico atipico. Tra queste ricordiamo l'iperparatiroidismo familiare isolato (FIHP, familial isolated hyperparathyroidism) ed i tumori ipofisari familiari (acromegalia familiare, prolattinoma familiare), che in alcuni casi¹¹ possono rappresentare delle varianti della sindrome MEN1.

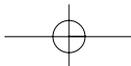
La MEN 2

La MEN 2 è caratterizzata da uno spettro di disordini che coinvolgono la proliferazione di tessuti derivanti dalla cresta neurale. Può insorgere in forma sporadica ma più frequentemente è familiare; in questo caso è trasmessa con meccanismo autosomico dominante, a penetranza elevata. Tale sindrome viene distinta in due sottotipi:

- MEN 2A (o Sindrome di Sipple) caratterizzata dalla presenza del carcinoma midollare della tiroide (MTC), dal feocromocitoma e dall'iperparatiroidismo- MEN 2B caratterizzata dalla presenza del carcinoma midollare della tiroide (MTC), dal feocromocitoma, da neuromi multipli delle mucose (soprattutto della lingua, delle labbra e delle palpebre), da ganglioneuromatosi del tratto intestinale

La frequenza, l'età d'insorgenza e la gravità con cui si manifestano le varie patologie nei due sottotipi è variabile (tab. 3): il MTC ha una penetranza del 95-100 % nella MEN 2° e nella MEN 2B; il feocromocitoma si manifesta in circa il 50% dei casi di MEN 2A e di MEN 2B; l'iperparatiroidismo è presente nel 20-30% dei casi della MEN2A^{2,9}.

I neuromi multipli delle mucose, peculiari della MEN 2B, hanno una penetranza del 100% e si manifestano già dalla nascita o comunque nella prima decade di vita. La patologia che comporta maggiore morbili-



78

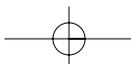
Manifestazioni delle MEN 2A	Prevalenza %
Carcinoma midollare della tiroide	99
Feocromocitoma surrenalico	50
Iperparatiroidismo primitivo	20

Tab. 3. Prevalenza delle diverse manifestazioni della neoplasia endocrina multipla di tipo 2 A

tà e mortalità è il carcinoma midollare della tiroide derivato dalla proliferazione multicentrica e monoclonale delle cellule parafollicolari C della tiroide, che hanno la prerogativa di produrre la calcitonina, un polipeptide avente azione ipocalcemizzante; tale sostanza è il marker più specifico della presenza della malattia: per tale caratteristica il dosaggio radioimmunologico della calcitonina è molto utile non solo nella diagnosi ma anche nel monitoraggio post-tiroidectomia per verificare la persistenza o la recidiva del tumore⁶.

Il feocromocitoma, associato alla MEN 2 ha caratteristiche che lo distinguono dal tumore sporadico: infatti è nell'80% dei casi multicentrico, bilaterale, benigno ed a lenta evoluzione. Solo nel 10% dei casi risulta essere la prima manifestazione clinica della sindrome; generalmente la diagnosi viene posta nel corso degli screening annuali effettuati in famiglie con MEN 2 o in pazienti già operati per carcinoma midollare già da 10-20 anni. Nella MEN 2B si ha maggiore incidenza del feocromocitoma come malattia clinicamente manifesta.

L'iperparatiroidismo primitivo infine è frequentemente conseguenza dell'iperplasia delle paratiroidi; secondo alcuni autori tale iperplasia sarebbe secondaria all'effetto ipocalcemizzante della calcitonina ma la correlazione genotipo fenotipo nella MEN 2 suggerisce che solo particolari mutazioni di RET espongono all'insorgenza di iperparatiroidismo. Frequentemente è asintomatico, pertanto è necessario fare uno screening annuale mediante il dosaggio della calcemia, della fosforemia e del paratormone.



Il gene RET

Il protooncogene gene RET⁸ è stato riconosciuto essere il responsabile della MEN 2 (sia A che B, con diverse mutazioni) e del carcinoma midollare della tiroide familiare.

RET è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 10 e comprende 21 esoni e codifica per una recettore transmembrana con attività tirosinasi stimolata dall'interazione con ligandi della famiglia dei GDNF (glial derived neurotrophic factor). In modelli animali RET è essenziale per lo sviluppo del sistema simpatico e parasimpatico come pure per lo sviluppo del rene. Mutazioni puntiformi di RET sono responsabili della sua attivazione costitutiva¹⁹.

Nella maggior parte dei casi le mutazioni di RET coinvolgono un dominio ricco di cisteine e determinano la dimerizzazione spontanea con attivazione della tirosinasi. Dato che, a seconda della posizione della mutazione l'attività di RET è diversa, è stato possibile assegnare a diversi gruppi di mutazione una diversa classe di rischio e conseguentemente avere una correlazione genotipo fenotipo utile ad un trattamento temporaneamente mirato del principale tumore della MEN 2, il carcinoma midollare della tiroide.

Iperparatiroidismo familiare isolato

L'iperparatiroidismo familiare isolato (FIHP) può essere un preludio della sindrome tipica MEN 1 oppure una entità genetica distinta. Mutazioni del gene MEN1 sono state trovate nel 20% di casi d'iperparatiroidismo familiare isolato⁴; la rimanente quota di casi di iperparatiroidismo familiare isolato sono causate da mutazione del gene HRPT2, in particolare nella sindrome iperparatiroidismo-tumore della mascella^{3,20} (HPT-JT). Clinicamente quest'ultima sindrome è caratterizzata da uno o più adenomi ma anche carcinomi delle paratiroidi, tumori fibro-ossei della mascella e lesioni renali includendo il rene policistico e l'amartoma renale. La diagnosi di FIHP si basa sulla dimostrazione di ipercalcemia, livelli ormonali inappropriatamente alti di paratormone e adenomi delle paratiroidi, in più l'esclusione della sindrome MEN 1 e HPT-JT. Poiché l'iperparatiroidismo è una frequente manifestazione sia in MEN 1 che HPT-JT, alcune famiglie possono inizialmente essere etichettate come FIHP, mentre la sindrome classica MEN 1 o HPT-JT diagnosticata solamente durante il follow-up.

In alcune famiglie con FIHP sono state riscontrate mutazioni del gene CASR^{7,21}, trasmesso con modalità autosomica dominante.

La diagnosi di iperparatiroidismo nelle MEN

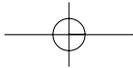
La diagnosi biochimica di iperparatiroidismo in presenza di una di queste sindromi familiari non è diversa da quella di una forma sporadica e si basa, naturalmente, sulla valutazione della calcemia, meglio del calcio

ionizzato, della fosforemia, della calciuria e della concentrazione di paratormone. Quello che cambia, rispetto alle forma sporadiche, è invece l'età di insorgenza, mediamente anticipata di 20 anni, la localizzazione e l'approccio chirurgico perché il rischio di più localizzazioni è molto elevato, può coesistere adenoma ed iperplasia e le recidive dopo asportazione di un adenoma sono frequenti. Va inoltre tenuto presente che in caso di sindrome da iperparatiroidismo familiare isolato il rischio di carcinoma delle paratiroidi è più elevato

In conclusione, quando pensare ad una forma ereditaria di iperparatiroidismo? Certamente quanto vi è un'età di insorgenza bassa ed ovviamente quando la storia familiare è positiva per iperparatiroidismo primitivo. Ma può indirizzare verso la diagnosi di una forma genetica anche la familiarità o la contemporanea presenza, oltre all'iperparatiroidismo, di una delle seguenti manifestazioni: adenoma ipofisario, carcinoma midollare della tiroide, gastrinoma, neoplasia endocrina del pancreas, carcinoide, feocromocitoma, neoplasia ossificante della mascella. A seconda delle manifestazioni eventualmente associate si può indirizzare la ricerca di mutazione. Ovviamente se c'è carcinoma midollare della tiroide o feocromocitoma andranno ricercate le mutazioni puntiformi di RET, se invece vi sono adenoma ipofisario o neoplasia endocrina gastroenteropancreatica o noduli surrenalici andrà studiato il gene MEN1 sia per mutazioni puntiformi che per delezioni di grandi dimensioni. In caso di iperparatiroidismo familiare isolato, una volta escluse mutazioni di MEN 1, si dovranno ricercare mutazioni di HRPT2 e CASR. Ovviamente, la ricerca di mutazione va proposta al probando e solo una volta identificata con certezza la mutazione l'analisi va proposta ai familiari di 1° grado compresi minori di età superiore ai 5 anni.

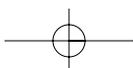
Bibliografia

- 1) Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al.: Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 1997, 6:1169-1175.
 - 2) 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, 86:5658-5671.
 - 3) Carpten, J. D.; Robbins, C. M.; Villablanca, A et al. : HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genet.* 2002, 32: 676-680,.
 - 4) Cetani F, Pardi E, Ambrogini E, et al. Genetic analyses in familial isolated hyperparathyroidism: implication for clinical assessment and surgical management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Feb;64(2):146-52.
 - 5) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al.: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997, 276:404-407.
 - 6) Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):450-5. Epub 2006 Nov 21.
 - 7) Doherty GM: Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol* 2005, 89:143-150.
 - 8) Eng C: The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 1996, 335:943-951.
 - 9) Gimm O: Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm* 2001, 28:103-130.
 - 10) Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, et al.: Germline mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J Hum Genet* 1998, 63:455-467.
 - 11) Hao W, Skarulis MC, Simonds WF, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3776-3784.
 - 12) Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2006 Mar;141(3):235-9.
 - 13) Lee CH, Tseng LM, Chen JY, Hsiao HY, Yang AH. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: individualized management with low recurrence rates. *Ann Surg Oncol.* 2006 Jan;13(1):103-9. Epub 2006 Jan 1.
 - 14) Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, et al.: The European Consortium on MEN1. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Hum Mol Genet* 1997, 6:1177-1183.
 - 15) Marx SJ: Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 2005, 5:367-375.
 - 16) Pannett AA, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 1999, 6:449-473.
-



82

- 17) Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*. 1993 Dec 31;75(7):1297-303.
- 18) Proye C, Carnaille B, Quievreux JL, Combemale F, Oudar C, Lecomte-Houcke M. Late outcome of 304 consecutive patients with multiple gland enlargement in primary hyperparathyroidism treated by conservative surgery. *World J Surg*. 1998 Jun;22(6):526-9; discussion 529-30.
- 19) Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A: Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004, 145:5448-5451.
- 20) Teh, B. T.; Farnebo, F.; Twigg, S.; et al. : Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J. Clin. Endocr. Metab*. 1998, 83: 2114-2120.
- 21) Warner, J.; Epstein, M.; Sweet, A.; et al.: Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J. Med. Genet*. 2004, 41: 155-160.



L'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO/TERZIARIO

M. DE LUCA

Nefrologia e Dialisi - Castelfranco Veneto

Generalità

L'iperparatiroidismo secondario (SHPT) è la condizione clinica che consegue alla ipersecrezione di ormone paratiroideo (PTH) compensatoria di uno stato ipocalcémico cronico. Può manifestarsi in corso di pseudoipoparatiroidismo, sindromi da malassorbimento, deficit di vitamina D, tubulopatie con perdita di calcio, ipocalcemia ipercalcicurica familiare e metastasi osteoblastiche, ma si esprime in tutta la sua intensità nell'insufficienza renale cronica (IRC), costituendone una delle complicanze più frequenti.

Trova il suo movente patogenetico nelle alterazioni metaboliche che coinvolgono la biodisponibilità della vitamina D, il bilancio tendenzialmente negativo del calcio, la ritenzione del fosforo e la ridotta risposta del tessuto osseo all'effetto calcemizzante del PTH¹¹ e che si associano ad iperplasia delle paratiroidi e ad aumentata sintesi e secrezione di PTH^{29,33,34}.

Il persistente incremento del PTH in corso di IRC non solo è causa di gravi disordini scheletrici (osteodistrofia renale) associati ad elevato turnover osseo e conseguente rimodellamento osseo e fibrosi peritrabecolare, ma è di per sé causa di tossicità sistemica con aumento del rischio di morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti in dialisi^{6,7,8}. Questo effetto patologico si realizza attraverso meccanismi diretti (alterazioni della struttura del muscolo cardiaco e di quella vascolare) e indiretti (alterato metabolismo glico-lipidico, ipertensione, calcificazioni vascolari e dei tessuti molli)^{2,31,40}.

I livelli ematici della molecola intatta del PTH (i-PTH) sono oggi considerati gli indicatori che meglio correlano con le lesioni scheletriche. I valori di i-PTH da considerarsi nei limiti di norma nella IRC sono più elevati rispetto a quelli propri della popolazione normale, anche se il range di valori nella popolazione uremica che può consentirci di predire uno stato di normalità metabolica ossea non è ancora ben definito. È noto comunque che il 50% dei pazienti con i-PTH tra 100 e 300 pg/ml presenta un turnover osseo nella norma, che questo può verificarsi anche in pazienti con PTH fino a 400-500 pg/ml e che nel range di valori di i-PTH compresi tra 120 e 450 pg/ml la sensibilità e la predittività per lesioni ad alto tur-

nover sono relativamente modeste (rispettivamente 50-60% e 48-76%). Per valori di i-PTH > 450 pg/ml vi è invece un'ottima predittività positiva (vicina al 100%) per patologia ossea ad alto turnover.

E anche se i valori di i-PTH esplicativi degli effetti tossici sugli organi bersaglio non sono ancora ben definiti, si ritengono al momento accettabili livelli di due o quattro volte superiori alla norma (120-250 pg/ml) nei pazienti uremici in dialisi.

Il SHPT conclamato, presente nei pazienti in terapia dialitica e solo occasionalmente in quelli in terapia conservativa, viene arbitrariamente classificato secondo le attuali linee guida della Società Italiana di Nefrologia²⁴ in base ai livelli di i-PTH. L'iperparatiroidismo è definito lieve se i-PTH è compreso tra 250 e 450 pg/ml, moderato se i-PTH è compreso tra 450 e 700 pg/ml, grave se i-PTH è superiore a 700 pg/ml.

Fisiopatologia

Nei soggetti con funzione renale normale il tessuto paratiroideo non prolifera e rimane in fase quiescente perché costituito da cellule a ridotto turnover che raramente vanno incontro a mitosi^{29,33}. Le cellule paratiroidee rimangono in stato di quiescenza (fase G0 del ciclo cellulare) per l'equilibrio che si instaura tra i fattori di crescita che promuovono il passaggio delle cellule attraverso le differenti fasi del ciclo cellulare e i fattori anti-proliferanti, costituiti da una famiglia di proteine Ckd-inibitori che legano il complesso ciclina/Ckd bloccandone l'attività.

Stimoli alla mitosi come l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e il deficit di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inducono le cellule paratiroidee ad abbandonare lo stato di quiescenza e a dividersi o per incremento dell'attività dei complessi ciclina/Ckd o per riduzione dei Ckd-inibitori o per una combinazione di entrambi. Al contrario, stimoli inibitori dell'attività mitotica come l'ipercalcemia, l'ipofosforemia e la somministrazione di vitamina D possono arrestare la crescita cellulare attraverso la riduzione dell'attività dei complessi ciclina/Ckd, l'aumento dei livelli dei Ckd-inibitori o per una combinazione di entrambi.

In corso di SHPT inizialmente le cellule paratiroidee crescono diffusamente e in modo policlonale per poi proliferare in modo aggressivo formando noduli paratiroidei a crescita monoclonale³⁸.

Nei pazienti con IRC l'iperfosforemia, il deficit di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e l'ipocalcemia, che costituiscono le alterazioni del metabolismo minerale peculiari di questa patologia, sono i fattori che vengono direttamente coinvolti nella patogenesi del SHPT.

Il meccanismo molecolare dell'azione del fosforo sulla cellula paratiroidea è stato parzialmente chiarito da studi in vitro eseguiti con paratiroidi intatte in cui è stata mantenuta la normale architettura tessutale¹. In precedenza invece erano state utilizzate cellule paratiroidee disperse in coltura e non era stato possibile comprovare un effetto del fosforo sulla

secrezione di PTH dal momento che nelle colture cellulari disperse vengono a mancare alcune proprietà essenziali della cellula paratiroidea come l'espressione del recettore per il calcio.

Il fosforo agisce sull'espressione del gene del PTH con un meccanismo post-trascrizionale, determinando un cambiamento delle proteine citoplasmatiche che legano il mRNA del PTH in un'area non tradotta che conferisce stabilità alla molecola del mRNA¹⁹. I livelli di mRNA per il PTH non sono invece influenzati dalla fosforemia.

Nella ricerca degli stimoli mitogeni secondari alla dieta ad alto contenuto di fosforo è stato recentemente studiato il contenuto paratiroideo di un fattore di crescita (TGF alfa) e del suo recettore (EGFR). È stato dimostrato che la restrizione dietetica di fosforo inibisce la crescita delle paratiroidi attraverso la riduzione dell'espressione di TGF alfa e EGFR. Al contrario l'iperfosforemia è uno stimolo iperproliferante che provoca l'aumento di questi due fattori di crescita. Recenti scoperte circa questi meccanismi molecolari fosforo-dipendenti suggeriscono che, oltre alla riduzione dell'introito di fosforo con la dieta e all'uso di fosfo-chelanti, le nuove strategie terapeutiche dovrebbero orientarsi sull'induzione di specifici fattori inibenti la proliferazione cellulare paratiroidea e sull'inattivazione dei segnali promuoventi la crescita, come il TGF alfa e lo EGFR¹². Numerosi studi hanno consentito di fare emergere il ruolo della vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) nella soppressione della crescita delle cellule paratiroidi in vitro e nel controllo dell'iperplasia paratiroidea in vivo nel modello del ratto uremico³⁷. In linee cellulari normali e modificate gli effetti anti-proliferativi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ si realizzano grazie all'attivazione di particolari proteine che regolano in modo negativo il ciclo cellulare (p21) attraverso meccanismi trascrizionali che richiedono l'attivazione dei Vitamin D Receptors (VDR)²¹.

Un altro meccanismo di soppressione della proliferazione paratiroidea da parte della vitamina D è mediato dalla ridotta espressione di c-myc, un gene che interviene nella prima fase della replicazione cellulare. La vitamina D svolge anche un'azione di inibizione del ciclo cellulare (transizione dalla fase G1 alla fase S) attraverso la prevenzione dell'attivazione del complesso ciclina D1/Ckd^{4, 19}.

Tutti questi meccanismi suggeriscono che gli effetti combinati di deficit di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e la resistenza alla sua azione nei pazienti con IRC di grado avanzato, in concomitanza alla presenza di iperfosforemia, possono contribuire al passaggio da iperplasia diffusa ad iperplasia nodulare aggressiva.

La calcemia realizza le seguenti azioni sulla funzione paratiroidea: blocca la secrezione del PTH, induce la degradazione del PTH, destabilizza il mRNA del PTH, blocca la trascrizione del gene del PTH e inibisce l'iperplasia paratiroidea.

Una buona comprensione dei meccanismi molecolari di percezione delle

variazioni del livello di calcio extra-cellulare da parte della cellula paratiroidea è stata realizzata grazie ai lavori di Nemeth²⁷ che ha ipotizzato e poi confermato la presenza di un recettore di membrana per il calcio: il Calcium-sensing receptor (CaR). Nei pazienti emodializzati sembra essere presente una ridotta espressione (down-regulation) del CaR paratiroideo. La sua riduzione è particolarmente accentuata nelle aree nodulari del tessuto paratiroideo iperplastico. Questo concorda con l'ipotesi che quando si riscontrano numerosi noduli si osserva una maggiore gravità del SHPT e si determina una più elevata resistenza alla terapia medica.

I risultati di studi in vivo in pazienti nefropatici con diversi livelli di funzione renale³⁶ dimostrano che sino a livelli di funzione renale prossimi alla terapia sostitutiva non vi sono alterazioni consistenti della cinetica secretiva del PTH e spingono a concludere che, almeno nelle fasi iniziali dello sviluppo del SHPT in corso di IRC, le paratiroidi rispondono in modo regolare alle variazioni del calcio. Se nelle fasi iniziali non si ha evidenza di una modificazione del controllo calcio-mediato della secrezione del PTH, nelle fasi avanzate, quando ormai l'iperplasia paratiroidea ha acquisito in prevalenza la forma nodulare e si associa ad una tendenza all'ipercalcemia, questo controllo è frequentemente perso, verosimilmente a causa di una ridotta espressione del CaR sulla membrana delle cellule paratiroidi iperplastiche.

L'interazione tra il calcio e CaR è responsabile della nota curva sigmoidea che caratterizza la relazione tra le variazioni istantanee del calcio e quelle secretive del PTH. È quindi logico ipotizzare che uno dei meccanismi coinvolti nello sviluppo del SHPT sin dalle prime fasi della IRC possa essere rappresentato da una perdita di questo meccanismo omeostatico.

Iperparatiroidismo terziario

È possibile che in corso di SHPT le paratiroidi si svincolino completamente dai meccanismi di controllo della secrezione del PTH divenendo del tutto autonome. In questo caso si parla di iperparatiroidismo terziario (THPT), evenienza che si verifica con maggiore frequenza in pazienti con IRC e SHPT coesistenti da anni.

Nel THPT i livelli di i-PTH aumentano decisamente così come i quelli di calcemia e questo consente di porre la diagnosi differenziale con il SHPT, situazione in cui la calcemia tende di norma ai limiti bassi. A livello clinico, le alterazioni ossee divengono ancora più evidenti e frequenti risultano le calcificazioni a carico dei tessuti molli.

Una diagnosi di THPT è comunque accertabile solo nei pazienti trapiantati di rene che conservano una buona funzione renale e presentano elevati livelli di i-PTH. Nei pazienti con IRC in trattamento emodialitico o in dialisi peritoneale il perpetuarsi di alterazioni del metabolismo minerale

che conducono all'iperparatiroidismo rende solo probabile, ma mai certa, la diagnosi di THPT. Quel che è invece certo è che la terapia di questo quadro è esclusivamente chirurgica.

Terapia

L'obiettivo della terapia del SHPT in corso di IRC si basa sul mantenimento di livelli di PTH in un range terapeutico tale da minimizzare le alterazioni del metabolismo osseo. Tale range è compreso fra 120 e 450 pg/ml.

Ma al di là della terapia che si basa principalmente sulla prescrizione della supplementazione calcica, di analoghi della vitamina D, di agenti calciomimetici e sulla chirurgia, è fondamentale prevenire l'insorgenza di SHPT. Per questo motivo occorre un intervento precoce sui possibili fattori di rischio da effettuare fin dalle prime fasi della IRC.

Considerato il ruolo che l'iperfosforemia, l'ipocalcemia e il deficit di vitamina D hanno sulla patogenesi del SHPT nei pazienti con IRC, la prevenzione non può che passare attraverso la normalizzazione di questi parametri su cui peraltro non è possibile agire separatamente. Storicamente, l'entusiasmo per le nuove strategie di prevenzione prima e di terapia poi del SHPT è stato ridimensionato negli anni successivi alla loro introduzione dal riconoscimento di importanti complicazioni come la calcifilassi e l'aumento della mortalità cardio-vascolare nel caso dei chelanti del fosforo a base di calcio o come la patologia ossea da alluminio contenuto in altri comuni chelanti.

Nella fase conservativa della IRC per prevenire il SHPT si dovrebbe ridurre l'introito dietetico di fosforo a circa 800 mg/die. Questo obiettivo non è invece realizzabile per i pazienti in dialisi in cui l'esigenza di una dieta ipofosforica entra inevitabilmente in conflitto con l'esigenza di un apporto proteico di 1000-1200 mg/kg/die, necessario per evitare stati di malnutrizione⁵.

Tra i chelanti intestinali, farmaci atti a ridurre l'iperfosforemia, sono da preferirsi i sali di calcio (calcio carbonato, calcio acetato) a dosaggi tali da non superare il valore di 1500 mg di calcio elementare. In caso di ipercalcemia con elevato valore del prodotto $Ca \times P$ deve essere evitato il loro utilizzo. Solo per i pazienti in dialisi è disponibile al momento il sevelamer, chelante del fosforo non contenente calcio, magnesio e alluminio³⁵. Vengono comunemente utilizzati anche i sali di alluminio a dosi inferiori ai 2000 mg/die e ad intervalli di tempo limitati (in genere non superiori a quattro settimane) per evitarne il rischio di accumulo con possibile sviluppo di patologia ossea, di anemia e di encefalopatia. E' ormai prossimo alla commercializzazione anche un nuovo farmaco, il carbonato di lantanio, che ha dimostrato una capacità di riduzione della fosforemia simile a quella degli attuali chelanti. Quasi per nulla assorbito, il carbonato di lantanio è stato utilizzato negli studi pre-commercializzazione a dosaggi di 600-

3000 mg/die senza evidenziare per il momento alcuna problematica clinica³. La supplementazione calcica dovrebbe essere prescritta precocemente e dovrebbe prevedere l'uso dei chelanti contenenti calcio perché in grado di correggere la calcemia e di ridurre contemporaneamente la fosforemia¹⁴.

Nei pazienti in dialisi la concentrazione di calcio nelle soluzioni dialitiche è un fattore aggiuntivo che può influire pesantemente sul bilancio calcico. In quelli trattati con alte dosi di chelanti contenenti calcio, in particolare se associati a Vitamina D, è corretto proporre bagni di dialisi a minor concentrazione di calcio mentre nei pazienti che dimostrano una tendenza all'ipocalcemia bisognerebbe assicurare un bilancio positivo con concentrazioni maggiori dello ione^{13, 22, 28}.

Gli analoghi della Vitamina D svolgono un ruolo importante sia nella prevenzione che nel trattamento del SHPT.

La terapia preventiva riguarda i pazienti con IRC in fase conservativa e livelli di PTH poco aumentato o ai limiti alti della norma. Il composto vitaminico più impiegato in questa circostanza è il calcitriolo, anche se valide alternative risultano essere il calcifediolo, che richiede la sola 25-idrossilazione epatica per divenire calcitriolo e che per la sua natura di pro-farmaco potrebbe avere un effetto meno ipercalcemizzante, e il 25OHD₃, nella ipotesi che una carenza di vitamina D contribuisca in maniera significativa ai ridotti livelli di calcitriolo.

La terapia soppressiva riguarda i casi di SHPT conclamato che si osservano frequentemente nei pazienti in trattamento dialitico, ma occasionalmente anche in pazienti con IRC in terapia conservativa. Quanto più grave è il SHPT tanto maggiori sono le dosi di vitamina D necessarie a sopprimere il PTH. Anche in questo caso il composto di più largo impiego è il calcitriolo, l'ormone carente. Ma anche il calcifediolo può risultare efficace, così come efficaci possono risultare altri analoghi del calcitriolo: il 22-oxa-1, 25diidrossicalciferolo (22-oxa-calcitriolo) e due derivati della vitamina D2, l'1-alfa-idrossiergosterolo (odoxercalciferolo) e il 19-Nor-1-alfa, 25diidrossicalciferolo (paricalcitol)^{10,15,25,36}.

È prevalente l'impressione che la terapia refratta (2-3 volte a settimana) e a dosi elevate abbia un maggiore effetto inibitorio sulla secrezione ghiandolare e che tra le varie vie di somministrazione, pur essendo la loro biodisponibilità sovrapponibile, un effetto-picco potrebbe rendere più efficace l'effetto del bolo endovenoso rispetto a quello orale, dal momento che a parità di dose si raggiungono picchi ematici precoci 5-10 volte superiori. La via endovenosa risulta essere anche meno ipercalcemizzante, mancando l'azione diretta sulle cellule della parete gastro-intestinale^{23,30}.

Nei pazienti in dialisi per minimizzare l'insorgenza di ipercalcemia è possibile negativizzare il bilancio intradialitico di calcio per continuare ad impiegare le dosi più elevate possibili degli analoghi della vitamina D.

Alcuni schemi oggi in uso prevedono l'utilizzo endovenoso di calcitriolo o paracalcitolo somministrati al termine di ogni seduta dialitica a dosi rispettivamente di 0.5-1.5 e 2.5-5 μg . Nei casi di PTH severo i dosaggi possono aumentare fino a 3-5 μg /seduta dialitica per il calcitriolo e a 3-15 μg /seduta dialitica per il paracalcitolo.

La strategia diretta alla correzione del SHPT conclamato gode oggi dell'apporto di una nuova categoria di farmaci: i calciomimetici. Al momento esiste in commercio un solo calciomimetico utilizzabile per scopi clinici, il cinacalcet. Il suo meccanismo di azione è quello del legame al recettore per il calcio, legame che, tramite una modificazione allosterica, induce una aumentata risposta al calcio cellulare con conseguente riduzione nella liberazione, ma anche nella produzione di nuovo PTH. Oltre a ridurre i valori del PTH, il cinacalcet si è dimostrato in grado di migliorare il profilo minerale portando ad una concomitante riduzione dei valori di calcio e di fosforo.

Il farmaco è utilizzabile in mono-somministrazione e a dosaggi variabili. Si prescrivono inizialmente 30 mg (fino ad arrivare a 180 mg al giorno) e si procede con aggiustamenti posologici da effettuarsi ogni 2-3 settimane. I suoi effetti collaterali più comuni sono l'induzione di una severa ipocalcemia e l'insorgenza di disturbi gastrointestinali (nausea e vomito) in genere di lieve entità e comunque dose correlati¹⁷.

Quando la terapia medica del SHPT fallisce deve necessariamente porsi il problema dell'indicazione alla paratiroidectomia (PTX), anche se non esistono valori di i-PTH al di sopra dei quali diventa imperativo l'intervento. La decisione si basa attualmente su un mosaico di parametri non facilmente intercorrelabili: dati di laboratorio (i-PTH > 1000 pg/mL, fosfatasi alcalina consensualmente elevata, ipercalcemia ed iperfosforemia severe), dati clinici (prurito, dolori ossei, calcifilassi), dati radiologici (principalmente segni di riassorbimento sottoperiostale) e dati istologici (la biopsia ossea comunque non è considerata pre-requisito all'intervento in tutti i casi).

Si deve inoltre tener conto che alla PTX, in particolare se totale, segue frequentemente la comparsa di una malattia ossea a basso turnover.

La PTX necessita sempre di una diagnosi pre-operatoria basata in prevalenza sull'esito di due indagini strumentali: gli ultrasuoni e la scintigrafia delle paratiroidi. Al riguardo sono da segnalare almeno due evidenze: la dimostrazione ecografica di una singola paratiroide con diametro superiore a 10 mm è indicativa di uno sviluppo di iperplasia nodulare, la cui reversibilità è da escludere¹⁸; l'utilità dell'indagine scintigrafica in fase pre-operatoria deriva dalla necessità di dover preventivamente escludere paratiroidi ectopiche (ad esempio in regione mediastinica)³⁹.

La letteratura medica propende oggi per una PTX subtotale (7/8) con frammento di paratiroide lasciato in situ o inserito in avambraccio, anche se sono note le perplessità sull'impianto in avambraccio per il fatto che a

questo intervento può far seguito una crescita incontrollabile della ghiandola impiantata in caso di iperplasia nodulare. D'altro canto, come in precedenza affermato, esistono giustificate perplessità sull'indicazione alla PTX totale, poiché essa condiziona il frequente sviluppo di una malattia adinamica dell'osso, patologia che predispone al deposito di calcio in sede extra-scheletrica. Qualora esistano controindicazioni generali o locali alla PTX è sempre proponibile l'iniezione percutanea ecoguidata di etanolo o di analoghi della vit.D in una o più paratiroidi ingrandite^{32,42}.

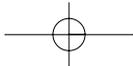
Problematiche particolari

Sono almeno due gli aspetti che meritano in questa sede di essere sottoposti ad un approfondimento: il comportamento da tenere nell'immediato post-operatorio della PTX e la proposta di un'iniezione percutanea ecoguidata di etanolo o di analoghi della vit.D in una o più paratiroidi ingrandite^{32,42}.

Nell'immediato post-operatorio la regola è l'insorgenza di una rapida ipocalcemia di non facile controllo. Per correggere questa disonia è indispensabile una valutazione dei livelli di calcio ionizzato ogni 4-6 ore almeno per i primi due giorni e, a seguire, per due volte al giorno fino alla stabilizzazione dei valori di calcemia. Se i valori di calcio ionizzato o di calcio totale corretto per l'albumina risultano inferiori a 3.6 mg/dl, si rende necessaria l'infusione di calcio gluconato (dosi iniziali di 1-2 mg/Kg/ora di calcio elementare) da titolare fino alla normalizzazione del calcio ionizzato e successiva graduale riduzione. Nel momento in cui diventa possibile l'assunzione orale di calcio è comunque opportuno il passaggio alla prescrizione di carbonato di calcio associato al calcitriolo²⁶. Anche i livelli di fosforemia nell'immediato post-PTX manifestano spesso un brusco calo tale da richiedere in via transitoria la sospensione dei chelanti del fosforo assunti prima dell'intervento.

L'alcolizzazione delle paratiroidi è una tecnica ideata da un gruppo italiano negli anni '80. E' stata inizialmente proposta come possibile alternativa alla PTX nei pazienti ad alto rischio operatorio. Le indicazioni sono le stesse della PTX mentre le controindicazioni includono la localizzazione paratiroidea in sedi non accessibili alla puntura percutanea, la paralisi del ricorrente laringeo del lato opposto e pregressi interventi per carcinoma tiroideo.

La tecnica prevede l'utilizzo di un ecografo dotato di una sonda di frequenza > 7.5 MHz con modulo doppler. L'ago (22G) viene introdotto fino a livello della paratiroide dove viene iniettata una minima quantità di etanolo. Dopo verifica "doppler" del corretto posizionamento del jet si completa la manovra iniettando una quantità di etanolo pari all'80% circa del volume stimato della paratiroide. Nel caso si renda necessario un nuovo intervento, lo si effettua laddove è riscontrabile la presenza di flusso ematico. Dolore, ematomi e paralisi del ricorrente laringeo costituiscono

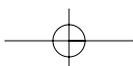


le possibili complicanze della manovra. Questo è il motivo per il quale è da evitare l'intervento bilaterale in una stessa seduta.

Poiché la terapia medica risulta essere inefficace su paratiroidi che mostrano iperplasia nodulare con diametro superiore a 10 mm (0.5 cm³ di volume) si è proposto di intervenire solo su ghiandole di queste dimensioni, in associazione alla terapia con boli endovena di analoghi della vitamina D¹⁶.

L'utilizzo di analoghi della vitamina D come il calcitriolo (PCIT) o il maxacalcitolo in sostituzione dell'etanolo è stata proposta da autori giapponesi con il razionale di massimizzare la concentrazione di analoghi della vitamina D a livello della paratiroide e con l'obiettivo di limitare la necrosi e di indurre probabile apoptosi. La tecnica è la medesima dell'alcolizzazione ma la procedura viene ripetuta 6-10 volte per ogni singola paratiroide ingrandita²⁰.

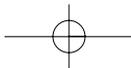
Sebbene l'iniezione diretta di analoghi della vitamina D nelle paratiroidi risulti semplice e sia gravata da un minor tasso di complicanze rispetto alla alcolizzazione, emergono dalla letteratura dati contrastanti riguardo alla sua efficacia e al razionale del suo utilizzo poiché anche questa manovra in definitiva comporta solo una necrosi emorragica^{9,41}.



Bibliografia

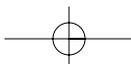
- 1) Almaden Y, Canalejo A; Hernandez A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J bone Miner Res* 1996; 11: 970-976
 - 2) Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 212-224
 - 3) Brancaccio D, Zoccali C. The continuous challenge of cardiovascular and bone and bone disease in uremic patients: clinical consequences of hyperphosphatemia and advanced therapeutic approaches. *J Nephrol*. 2006 Jan-Feb;19(1):12-20.
 - 4) Brown AJ, Zhong M, Ritter C, et al. Loss of calcium responsiveness in cultured bovine parathyroid cells is associated with decreased calcium sensing receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 861-867
 - 5) Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-6.
 - 6) Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436
 - 7) Cozzolino M, Dusso A, Slatopolsky E. Role of calcium x phosphate product and bone associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511-2516
 - 8) Cozzolino M, Galassi A, Bellasi A, et al. Prevenzione delle calcificazioni extrascheletriche nel paziente uremico. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (Suppl 31): S53-55
 - 9) de Barros Gueiros JE, Chammas MC, Gerhard R, da Silva Dias Boilesen CF, de Oliveira IR, Moyses RM, Jorgetti V. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Mar;19(3):657-63.
 - 10) Dressler R, Laut J, Lynn RI, Ginsberg N. Long term high dose intravenous calcitriol therapy in end stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism *Clin Nephrol* 1995; 43: 324-31.
 - 11) Drüeke T. The patogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure (nephrology forum). *Kidney Int* 1995; 48: 259-272
 - 12) Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L, et al. p21waf1 and TGFalpha mediate dietary phosphate-regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 2001; 59: 855-865
 - 13) Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. Effect on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron* 1996; 72: 530-5.
 - 14) Felsenfeld AJ, Rodriguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 878-90.
 - 15) Frazao JM, Elangovan L, Chesney RW, et al. One-alpha-hydroxyvitamin D2 (doxercalciferol) effectively and safely suppresses intact parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism: results of a multicenter double-blinded, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 562-5.
-

- 16) Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, Akizawa T, Kakuta T, Onoda N, Koiwa F, Yumita S, Kurokawa K. Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18 Suppl 3:iii31-3.
 - 17) Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW: A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 58: 436-445, 2000
 - 18) Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of Technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1998; 39: 320-4.
 - 19) Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, et al. Inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the G1-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 501507
 - 20) Kitaoka M, Onoda N, Kitamura H, Koiwa F, Tanaka M, Fukagawa M. Percutaneous calcitriol injection therapy (PCIT) for secondary hyperparathyroidism: multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18 Suppl 3:iii38-41
 - 21) Liu M, Lee MH, Cohen M, et al. Transcriptional activation of Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Gene Develop* 1996; 10, 142-153
 - 22) Malberti F, Surian M. Ionized calcium changes and parathyroid hormone secretion in hemodiafiltration in relation to substitution fluid calcium content. *Nephrol Dial Transplant* 1991; (suppl 2): S104-7.
 - 23) Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P, et al. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulsed and dose-comparable study. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 122-9.
 - 24) Messa P, Brancaccio D, Canavese C, et al. *G Ital Nefrol* 2003; 22 (Suppl 24): S83-95
 - 25) Monier-Faugere MC, Geng Z, Friedler RM, et al. 22-oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 821-32.
 - 26) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201
 - 27) Nemeth EF, Scarpa A. Rapid mobilization of cellular Ca⁺⁺ in bovine parathyroid cells evoked by extracellular divalent cations. Evidence for a cell surface calcium receptor. *J Biol Chem* 1987; 262: 5188-5196
 - 28) Pagliari B, Baretta A, Decristofaro V, et al. Short-term effects of low calcium dialysis solutions on calcium mass transfer, ionized calcium and parathyroid hormone in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1991; 11: 326-9.
 - 29) Parfit AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9
 - 30) Quarles LD, Yohai DA, Carroll B, Spritzer CE, Minda S, Lobaugh B. Prospective double-blind placebo controlled trial of pulse oral (PO) versus intravenous (IV) calcitriol treatment of hyperparathyroidism in the end stage renal disease (ESRD). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 718-26.
 - 31) Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56. 383-392.
 - 32) Schomig M, Ritz E. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): S25-9.
-



94

- 33) Silver J, Bar Sela S, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Op Nephrol Hypertens* 1997; 6: 321-326
 - 34) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-2540
 - 35) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The Renal Gel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
 - 36) Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1483-1490
 - 37) Szabo A, Merke J, Beier E, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989; 35: 1049-1056
 - 38) Tominaga Y, Tsuzuki T, et al. Expression of Prad1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 1999; 55: 1375-1383
 - 39) Torregrosa JM, Palomar MR, Pons F, et al. Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 37-40.
 - 40) Vaziri ND, Wang XQ, Liang K. Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure. *Am J Physiol* 199; 273: F925-930
 - 41) Yamamoto H, Katoh N, Takeyama H, Ikeda M, Yokoyama K, Shigematsu T, Kawaguchi Y, Hosoya T. Surgical verification of percutaneous maxacalcitol injection therapy on enlarged parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18 Suppl 3:iii50-2.
 - 42) Zaraca F, Mazzaferro S, Catarci M, Saputelli A, Alo P, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 68-72.
-
-



LE INDAGINI MORFOLOGICHE DI LOCALIZZAZIONE: ECOGRAFIA E TECNICHE RADIOLOGICHE

A. FRASOLDATI

Endocrinologia - Reggio Emilia

Introduzione

L'ecografia è oggi divenuta la metodica di immagine di prima scelta in molti centri dedicati alla diagnosi e al trattamento della patologia paratiroidea. Un primato raggiunto non senza difficoltà: sin dal suo avvento alla metà degli anni '80, l'ecografia paratiroidea ha dovuto in primo luogo confrontarsi con il forte preconetto diretto verso il valore clinico dell'imaging paratiroideo ("the only localizing study is to locate an experienced surgeon")¹⁸. Secondariamente, l'ecografia presenta il limite di un'accuratezza diagnostica fortemente dipendente dall'esperienza dell'operatore; per questo, specie nei paesi anglosassoni, la scintigrafia resta a tutt'oggi la metodica di più largo impiego. In realtà, il presunto antagonismo tra ecografia e scintigrafia costituisce un problema di natura accademica: le due indagini danno accesso infatti a informazioni differenti e complementari ed il loro impiego combinato fornisce un valore aggiunto spesso in grado di risolvere i quadri di maggiore complessità clinica.

Il crescente successo riscosso dall'ecografia negli ultimi anni può essere ricondotto a due fattori:

- a) la disponibilità di tecnologie in grado di aumentare sensibilmente l'accuratezza dell'esame ecografico (per es. sonde ad alta frequenza per lo studio delle strutture superficiali; funzioni color- e power-doppler);
- b) l'indirizzarsi della chirurgia paratiroidea verso procedure sempre più selettive e mirate, come nel caso della paratiroidectomia minimamente invasiva, tali da rendere indispensabile in fase pre-chirurgica una definita caratterizzazione topografica della lesione bersaglio e dei suoi rapporti con le strutture adiacenti.

Anatomia Ecografica della regione cervicale

E' utile richiamare alcuni riferimenti anatomici fondamentali nello studio ecografico della regione cervicale⁴⁸, procedendo dai livelli più superficiali a quelli profondi:

- *Piano muscolare*: subito al di sotto del piano sottocutaneo si incontra il sottile fascio del platisma; quindi, più in profondità i muscoli pre-tiroi-
-

dei (in sede più anteriore omo-joideo e sterno-joideo, posteriormente sterno-tiroideo e tiro-joideo) e, lateralmente ad essi, lo sternocleido-mastoideo. Le strutture muscolari si caratterizzano per i margini netti, la ridotta ecogenicità, e l'ecotessitura finemente disomogenea per l'organizzazione in fasci di fibre.

- *Trachea e Tiroide*: la trachea è rappresentata da una sorta di arco eco-riflettente posto in posizione mediana, circondato dai due lobi tiroidei e sormontato dall'istmo della ghiandola; il parenchima tiroideo, in assenza di alterazioni patologiche, si presenta discretamente omogeneo, con una ecogenicità nettamente superiore a quella del tessuto muscolare.
- *Esofago*: nella maggior parte dei casi il viscere è visualizzabile in posizione paramediana sinistra, postero-medialmente al margine posteriore del lobo tiroideo (facendo girare il capo al paziente l'immagine corrispondente all'esofago può tuttavia essere visualizzata in sede controlaterale). L'aspetto ecografico dell'organo nelle scansioni trasversali viene definito a "bersaglio", per la variabile ecogenicità delle tonache muscolare e mucosa che ne compongono la parete. Qualora l'identificazione dell'esofago presenti qualche dubbio, questo viene rapidamente fugato facendo deglutire il paziente, poiché tale manovra consente di visualizzare i movimenti del viscere e il transito del bolo.
- *Asse vascolare* Lateralmente ai lobi tiroidei, a segnare il confine tra il compartimento centrale e i compartimenti laterali del collo, l'asse carotideo e antero-lateralmente ad esso la vena iugulare, il cui lume, nella maggior parte dei casi virtuale in condizioni di riposo, può essere agevolmente visualizzato facendo eseguire al paziente la manovra di Valsalva.
- *Muscolatura pre-vertebrale* e piano osseo forniscono il limite posteriore del campo di indagine

Le paratiroidi normali non sono visualizzabili all'esplorazione ecografica, in virtù delle ridotte dimensioni (pochi mm), del profilo piatto e discoidale che le caratterizza, e dell'ecogenicità parenchimale non distinguibile da quelle dei tessuti adiacenti (tiroide e connettivo). La non visualizzazione ecografica della paratiroide normale è un dato di fondamentale importanza: la paratiroide patologica si presenta infatti come elemento addizionale, anomalo nella mappa ecografica della regione cervicale. Per questo, la diagnostica differenziale di un sospetto adenoma paratiroideo si pone in molti casi con un altro componente dell'anatomia del distretto cervicale variamente rappresentato nei diversi individui: l'apparato linfoghiandolare.

Esplorazione ecografica delle paratiroidi

È in primo luogo importante che il paziente sia correttamente posizionato sul lettino, a capo iperesteso. In genere, è sufficiente porre un cuscino sotto le spalle del paziente per ottenere un buon accesso al campo di studio. L'esame viene condotto con sonde lineari operanti ad una frequenza compresa tra 7.5 e 13 MHz; occasionalmente può rendersi opportuno l'impiego di frequenze più ridotte (es. 5 MHz), qualora l'esame si concentri sui piani profondi, specie in soggetti obesi o comunque di costituzione robusta. La scansione di approccio è quella trasversale o assiale: l'esplorazione viene diretta prima su un lato poi sull'altro, focalizzando l'attenzione sulla porzione posteriore del compartimento centrale del collo, cioè sull'area delimitata anteriormente dal margine posteriore del lobo tiroideo e dell'asse vascolo-nervoso, medialmente dalla parete tracheale, posteriormente dall'esofago e dal muscolo lungo del collo. L'adenoma paratiroideo compare solitamente in tale sede come una formazione ovalare, omogeneamente ipoecogena, a margini netti, ben delimitata dalla lobo tiroideo^{21,27,33,46,48,52} (fig.1).

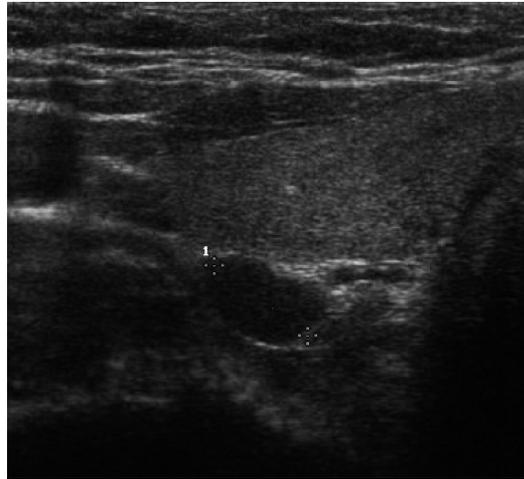
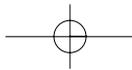


Fig. 1. Scansione trasversale: adenoma paratiroideo dal tipico aspetto ovalare ipoecogeno localizzato posteriormente al lobo tiroideo destro.

La scansione longitudinale (sagittale) può consentire di precisare profilo e dimensioni della lesione, definendone anche con precisione i rapporti con lo sviluppo longitudinale del lobo tiroideo. Le paratiroidi superiori sono tipicamente situate in corrispondenza del passaggio tra terzo medio e terzo superiore del lobo tiroideo (fig. 2). Le paratiroidi inferiori sono in genere situate in corrispondenza del polo tiroideo inferiore o in posizione ad esso caudale (1-2 cm) (fig.3).



98

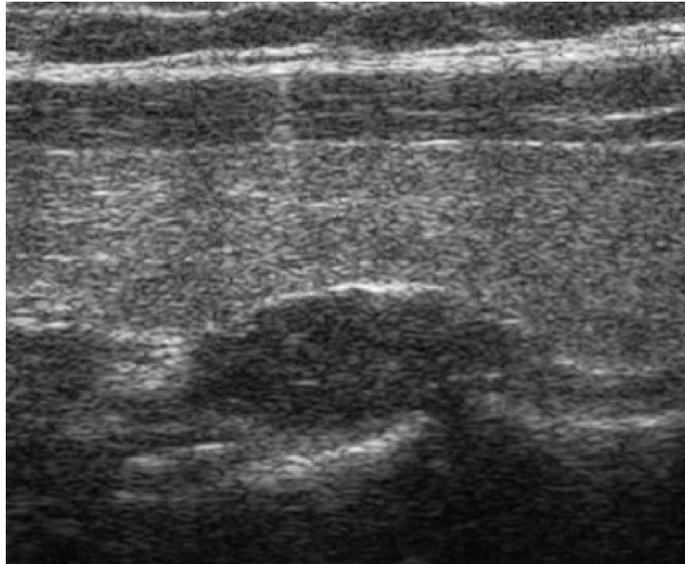


Fig. 2. Scansione longitudinale: adenoma paratiroideo superiore con tipica localizzazione in corrispondenza del terzo medio del lobo tiroideo, margine posteriore.

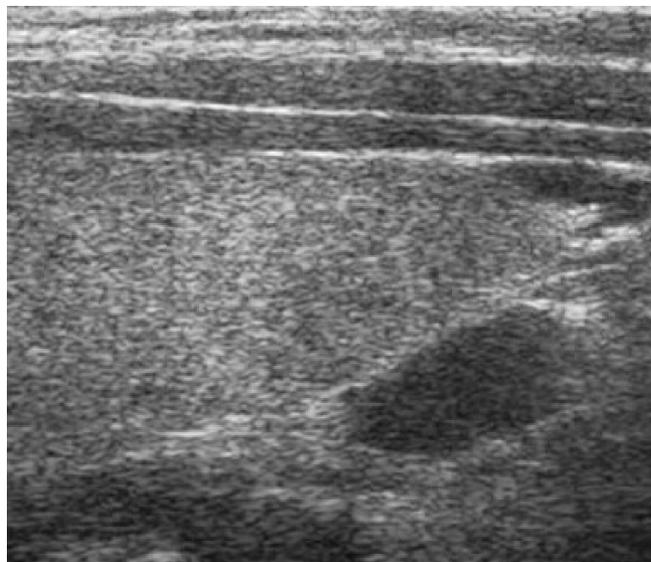
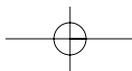


Fig. 3. Scansione longitudinale: adenoma paratiroideo inferiore con tipica localizzazione in corrispondenza del polo inferiore del lobo tiroideo, margine posteriore.



Se l'adenoma ha una sede tipica, l'esplorazione ecografica può richiedere in mani esperte pochi minuti; tuttavia, per la nota variabilità di localizzazione delle paratiroidi, è spesso necessario compiere un'indagine più estesa. Inoltre, nei casi più difficili, può essere utile invitare il paziente a ruotare il capo o a eseguire la manovra di Valsalva nel corso dell'esame. L'impiego di color- e power-doppler può essere estremamente utile nel guidare l'identificazione di un adenoma paratiroideo^{21,27,38,44,46,52}. Infatti, nell'80-90% dei casi, l'adenoma presenta una precisa organizzazione vascolare, costituita da un vaso arterioso afferente situato in corrispondenza di uno dei due poli della formazione (fig. 4). Da tale vaso origina in molti casi un reticolo vascolare che circonda a canestro l'adenoma, talora realizzando una diffusa captazione di colore alla periferia e all'interno della lesione (fig. 5). In altri casi, il vaso polare resta per così dire isolato (pattern "ilare"), causando in questo modo maggiori problemi di diagnosi differenziale con il pattern vascolare caratteristico dei linfonodi. L'assenza di una evidente vascolarizzazione è peraltro possibile in un quota minoritaria di adenomi o iperplasie, specie se di piccole dimensioni. In tali casi, è stato suggerito che l'impiego dell'ecografia con mezzo di contrasto possa aumentare la probabilità di rilevare il pattern di vascolarizzazione tipico dell'adenoma⁴⁴. L'esistenza di una evidente asimmetria nella vascolarizzazione di un polo tiroideo rispetto a quello contro-laterale può infine costituire un elemento in grado di guidare la localizzazione dell'adenoma paratiroideo nei casi in cui la sua visualizzazione risulti particolarmente ardua⁵².

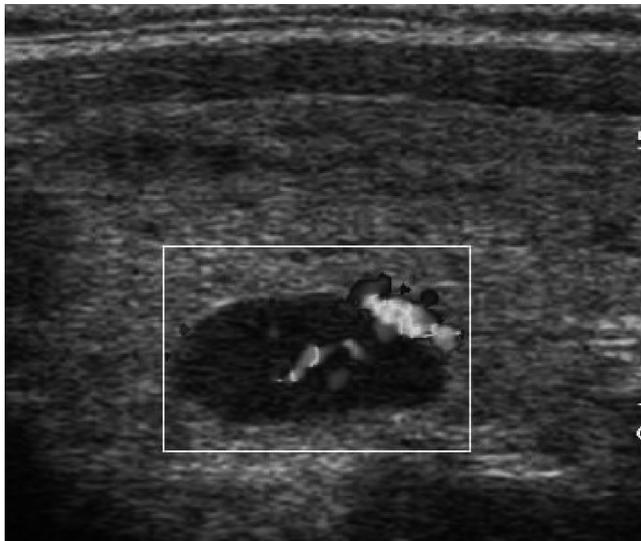


Fig. 4. Adenoma paratiroideo a localizzazione intratiroidea con tipica vascolarizzazione di tipo "ilare" o "polare"

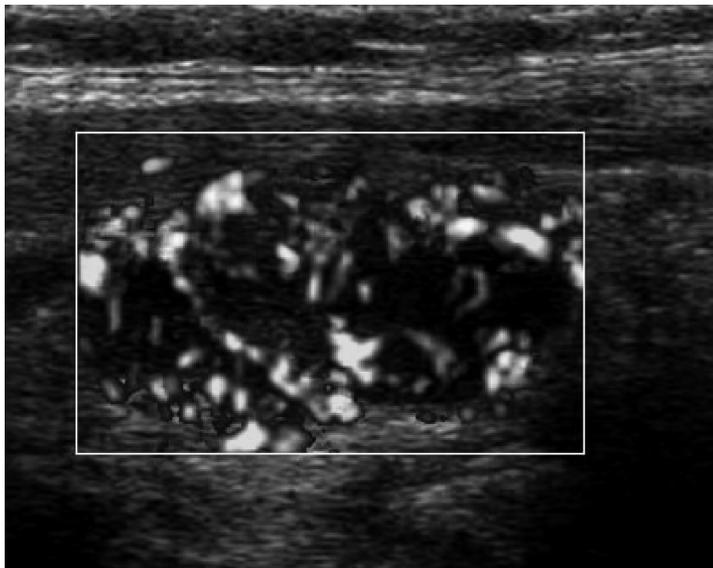


Fig. 5. Adenoma paratiroideo caratterizzato da diffusa e intensa captazione di colore

A margine di quanto sin qui detto, è opportuno sottolineare come non esista alcun criterio ecografico in grado di fornire indicazioni certe relativamente alla caratterizzazione istologica (adenoma vs. iperplasia) di una lesione paratiroidea. In linea generale, oltre all'importanza di trovarsi di fronte ad un reperto isolato o multiplo e/o agli altri elementi clinico-anamnestici disponibili, le lesioni iperplastiche sono solitamente di più piccole dimensioni (diametro longitudinale 5-10 mm). Analogamente, non è possibile derivare dei caratteri ecografici tipici del carcinoma paratiroideo: in genere si tratta in questo caso di lesioni di dimensioni importanti ($\geq 3-4$ cm), che possono presentare un'ecostruttura disomogenea e margini policiclici o lobulati. Tali caratteristiche possono tuttavia essere proprie anche di voluminosi adenomi. Questo fa sì che l'ecografia non venga annoverata tra le metodiche in grado di fornire elementi diagnostici di primaria importanza nell'identificazione pre-chirurgica del carcinoma tiroideo^{53,61}.

Le paratiroidi possono assumere localizzazioni francamente ectopiche o comunque più craniali o più caudali rispetto a quelle consuete. E' pertanto importante che l'esplorazione ecografica non escluda il VII livello cervicale e la regione timica, ma anche il compartimento laterale del collo, con particolare attenzione all'eventualità di una localizzazione pericarotidea o perivagale dell'adenoma. Occasionalmente, può avvenire una mancata discesa delle paratiroidi, con la permanenza nel distretto

cervicale superiore, in rapporto con l'osso ioide o con l'angolo mandibolare. Infine, non deve essere dimenticata la possibile sede intratiroidea dell'adenoma. Per una più accurata discussione delle sedi preferenziali di localizzazione eutopica ed ectopica degli adenomi paratiroidi, rimandiamo alla letteratura specifica sull'argomento^{15,50,68}.

Accuratezza diagnostica

Nel paziente affetto da iperparatiroidismo primitivo, la sensibilità dell'ecografia nel localizzare la paratiroide patologica presenta una discreta variabilità, risultando nei vari studi compresa tra il 50 e il 90%^{55,71}. Tale discrepanza di risultati riconosce più di una possibile causa: la diversa composizione delle casistiche oggetto di studio (es. quota maggiore o minore di patologia multighiandola), il variabile grado di esperienza dell'operatore, la non omogenea gamma delle apparecchiature ecografiche impiegate. Complessivamente, è possibile affermare che la maggior parte degli studi pubblicati negli ultimi anni, riporta per l'ecografia una sensibilità dell'80-85%, non dissimile cioè da quella della scintigrafia. (tab. 1)^{3,4,5,7,9,11,16,22,23,24,31,34,35,40,57,62,66,73}.

L'impiego combinato delle due metodiche accresce la sensibilità dello studio di localizzazione fino al 95%, con un valore predittivo positiva che si avvicina al 100%⁷¹. Rispetto alla scintigrafia, l'ecografia mostra una maggiore accuratezza nell'indicare correttamente il quadrante superiore o inferiore sede dell'adenoma^{8,66,72}. Inoltre, merita di essere sottolineato il valore aggiunto della cosiddetta ecografia "in-office", eseguita cioè in tempo reale direttamente dal clinico, e in particolare dal chirurgo, rispetto alla staticità dell'iconografia allegata al referto stilato dal radiologo. Infatti, proprio il chirurgo, sia nel caso esegua in prima persona l'indagine ecografica, sia nel caso si limiti ad assistervi, è in grado di trarre dall'ecografia il massimo dettaglio di informazioni anatomiche e topografiche utili nella programmazione di un intervento di paratiroidectomia minimamente invasiva o comunque focalizzata ad un preciso quadrante^{8,31,66,72}. Inoltre, nel paziente in procinto di essere sottoposto ad intervento per iperparatiroidismo, l'ecografia cervicale fornisce informazioni insostituibili sulla presenza di un'eventuale associata patologia nodulare tiroidea, la cui caratterizzazione è da considerarsi mandatoria per una corretta pianificazione dell'intervento⁴⁷. Passeremo ora in rassegna i fattori potenzialmente causa di una mancata localizzazione:

- a. Anomalie di sede anatomica. Abbiamo visto che la localizzazione delle paratiroidi mostra un certo grado di variabilità: il 20-30% degli adenomi paratiroidi inferiori e il 10-15% degli adenomi superiori presentano anomalie di sede di vario grado. Il peso di tale fattore sulla mancata localizzazione ecografica tende tuttavia ad essere sovrastimato: infatti, la maggior parte delle anomalie di sede cade in un ambito anatomico esplorabile dall'ecografia. Le sedi di maggiore proble-

	N. pazienti	% patologia unigliandolare	Sensibilità (%)	
			Ecografia	Scintigrafia
De Feo et al., 2000	65	66%	67	71
Casara et al., 2001	193	74%	82	92
Arici et al., 2001	338	81%	65	80
Lumachi et al. 2001	253	98%	82.9	85.1
Haber et al., 2002	86	93%	74	82
Berczi et al., 2002	63	68%	83	93
Wakamatsu et al., 2003	39	74%	50.8	55.9
Frasoldati et al., 2004	45	93%	93.2	68.9
Kebapci et al., 2004	52	90%	84	73
Ryan et al., 2004	185	87%	75	83
Siperstein et al., 2004	350	69%	74	68
Grant et al., 2005	1361	87%	61	86
Alexandrides et al., 2006	44	86%	70.0	87.0
Bhansali et al., 2006	46	91%	72.5	86.2
Barczynski et al., 2006	121	92%	87.3	84.5
Kairys et al., 2006	48	62%	60.0	46.0
Kebebew et al., 2006	238	75%	53.0	75.0
Steward et al., 2006	102	95%	87.0	58.0
Grosso et al., 2007	79	82%	89.0	76.0

Tab.1. Sensibilità diagnostica di ecografia e scintigrafia nella localizzazione della patologia paratiroidea. La sensibilità diagnostica di entrambe le metodiche è direttamente correlata alla quota di patologia paratiroidea unigliandolare presente nelle diverse serie.

maticità per la visualizzazione ecografica sono quelle retrotracheale e retroesofagea, oltre naturalmente alle localizzazioni mediastiniche più caudali e profonde. Negli altri casi, il problema non sta tanto nella non visibilità ecografica della paratiroide quanto nel suo riconoscimento. Un buon esempio di ciò è rappresentato dagli adenomi paratiroidi a sede intratiroidi, destinati in molti casi ad essere confusi con la patologia nodulare tiroidea.

- b. Patologia paratiroidea multigliandolare. Probabilmente causa di non più del 5-7% dei casi di iperparatiroidismo primitivo, i quadri di patologia multigliandolare, solitamente sostenuti da iperplasia, costituiscono un limite significativo per la diagnosi ecografica e scintigrafica. La sensibilità di entrambe le metodiche risulta infatti in questi casi approssimativamente dimezzata rispetto a quanto si osserva in presenza dell'adenoma paratiroideo singolo. In conseguenza di questo, nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo associato a negatività ecografica e scintigrafica, si è autorizzati a sospettare un quadro di patologia multigliandolare^{15,25,35,55}.
- c. Aspetto ecografico atipico dell'adenoma paratiroideo. Abbiamo descritto nei precedenti paragrafi l'aspetto caratteristico della maggior parte degli adenomi paratiroidi: tuttavia, una quota significativa (~20-

30%) di adenomi può presentare una morfologia inconsueta, con profilo allungato di tipo tubulare o bilobato (tab. 2). Anche ecogenicità ed ecostruttura non sempre sono quelle tipiche: gli adenomi possono avere una componente cistica, talora dominante (fig. 6) o in altri casi avere una struttura parenchimale solida ma disomogenea, con ecogenicità più affine a quella del tessuto paratiroideo. Si tratta di aspetti che è importante conoscere: anche in queste situazioni, la negatività dell'esplorazione ecografica deriva infatti non tanto dalla mancata visualizzazione dell'adenoma, ma dal suo mancato riconoscimento.

Caratteristiche ecografiche	Numero adenomi (%)
Morfologia	
Ovalare	n = 52 (61.2)
Allungata	n = 11 (12.9)
Discoideale	n = 9 (10.6)
Lobulata	n = 9 (10.6)
Altra	n = 4 (4.7)
Ecogenicità ed ecostruttura	
Ipoecogena, omogenea	n = 68 (80.0)
Disomogenea	n = 7 (8.3)
Cistica	n = 10 (11.7)
Pattern colore	
Polare	n = 57 (67.1)
Diffuso	n = 15 (17.6)
Scarso/assente	n = 13 (15.3)
Volume	
<0.5 ml	n = 47 (55.3)
0.5-1.0 ml	n = 22 (25.9)
> 1.0 ml	n = 16 (18.8)

Tab. 2. Caratteristiche ecografiche riscontrate in una serie consecutiva di 85 adenomi paratiroidi⁶

Oltre al problema dei limiti di sensibilità dello studio ecografico, esiste quello inerente i limiti di specificità, cioè i "falsi positivi". L'immagine ecografica caratteristica di un adenoma paratiroideo è infatti spesso simile a quella di un linfonodo o di un nodulo (o pseudonodulo) tiroideo. Pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune, patologia oggi di frequente riscontro, in particolare nei soggetti di sesso femminile oltre la quinta decade, possono presentare linfonodi reattivi in sede peritiroidea e/o paratracheale, assolutamente indistinguibili sul piano ecografico da un adenoma paratiroideo. Sempre nel caso della tiroidite cronica, l'accentuazione della trama connettivale e il caratteristico profilo lobulato assunto in tale condizione dal margine posteriore della ghiandola, origina spesso a carico delle porzioni più profonde del parenchima tiroideo aspetti pseudonodulari che in scansione trasversale possono essere scambiati con formazioni extratiroidee, quali appunto le paratiroidi. Analogο discorso vale per noduli tiroidei ipoecogeni localizzati in sede posteriore: specie se si tratta di noduli unici, la possibilità di un'erronea interpretazione in chiave paratiroidea di tali reperti è del tutto concreta.



Fig. 6 Voluminoso adenoma paratiroideo a parziale componente cistica

Agobiopsia ecoguidata delle paratiroidi

Dalle considerazioni che concludono il precedente paragrafo, emerge l'importanza di disporre di una metodica in grado di confermare con sicurezza la presunta identificazione ecografica di una lesione paratiroidea. Certamente, l'impiego combinato di ecografia e scintigrafia può fornire indicazioni in tal senso; tuttavia, le indicazioni fornite dalla scintigrafia non sono sempre dirimenti, specie in presenza di un quadro di associata patologia nodulare tiroidea. Il gold standard per la conferma dell'avvenuta identificazione della paratiroide patologica è costituito dall'agobiopsia ecoguidata, completata dal dosaggio di paratormone sul liquido di lavaggio dell'ago (FNAB-PTH).^{21,33,37,42,43,49,58,65,69} La procedura agobiopsica non presenta sostanziali differenze rispetto a quella adottata in citologia tiroidea, se si eccettua l'impiego di aghi spinali di calibro mediamente maggiore (22-23 vs. 25-27 gauge).

L'opportunità del ricorso al dosaggio di FNAB-PTH, o, in alternativa, dall'analisi immunocitochimica per PTH sui preparati¹⁷, deriva in primo luogo dai noti limiti della citologia paratiroidea (35-55% di risultati non diagnostici o incerti per compatibilità con materiale di provenienza tiroidea^{1,70}), inoltre, l'accuratezza della misurazione di FNAB-PTH è elevatissima (specificità e sensibilità > 95%). Occorre sottolineare che, trattandosi di pazienti affetti da iperparatiroidismo, il riscontro di livelli intralesionali di PTH elevati ma sostanzialmente sovrapponibili a quelli ematici può essere dovuto alla contaminazione ematica del prelievo bioptico e non è pertanto da ritenersi significativo. In letteratura, sono proposti diversi cut-off diagnostici per i livelli di FNAB-PT: non esiste a tale riguardo un'indicazione assoluta ed è consigliabile che ogni operatore in collaborazione col

proprio laboratorio di riferimento costruisca un appropriato standard analitico. In linea generale, tuttavia, livelli intralesionali e livelli ematici di PTH si confrontano solitamente su scala logaritmica: pertanto, nei pazienti con concentrazioni sieriche di PTH estremamente elevate (es. 500-1000 pg/ml), è sufficiente richiedere al laboratorista di eseguire diluizioni del campione ottenuto su liquido di lavaggio dell'ago per ottenere valori dirimenti (es. > 20.000 pg/ml), in grado di escludere ogni ambiguità di interpretazione.

Oltre ai comprensibili limiti della metodica relative alle eventuali difficoltà di accessibilità biotopica delle lesioni (talora situate troppo profondamente o in sede retrovascolare), la determinazione dei livelli intralesionali di PTH può talora determinare un esito falsamente negativo per un artefatto laboratoristico noto come "effetto gancio" (*hook effect*)⁷⁵, tipico dei sistemi immunometrici. Infatti, quando l'antigene è presente in quantità molto elevata, viene saturata la capacità di legame dell'anticorpo legante e dell'anticorpo marcato; in questo modo viene impedita la formazione del sandwich con l'antigene e la lettura del dosaggio è fortemente sotto-stimata. Anche in questi casi è sufficiente il ricorso a semplici diluizioni del campione in esame per ottenere una lettura corretta. Presso la nostra unità operativa, l'agobiopsia paratiroidea con dosaggio intralesionale di PTH viene eseguita di routine da oltre dieci anni; l'accuratezza della metodica è estremamente elevata, con un potere predittivo positivo del 97.5%⁶. L'indagine è assolutamente sicura e ben tollerata dal paziente, al punto da non richiedere alcuna preparazione anestetica. In accordo con l'esperienza di altri autori^{33,42,65}, nella nostra serie non abbiamo mai osservato complicanze di rilievo clinico; si può rilevare non di rado una minima soffiatura emorragica perilesionale, a carattere autolimitante, mentre resta assolutamente eccezionale l'eventualità di una emorragia seria, tale da richiedere un provvedimento chirurgico. Il rischio della cosiddetta paratiromatosi, cioè della frammentazione del tessuto dell'adenoma ad opera dell'agobiopsia con conseguente *seeding* cellulare nei tessuti circostanti è da considerarsi a tutti gli effetti non dimostrato³⁶.

Impiego clinico dell'ecografia paratiroidea

L'ecografia viene tradizionalmente interpretata come studio "di localizzazione" della patologia paratiroidea. Si tratta di una visione nel complesso riduttiva e che già nell'attuale pratica clinica tende ad essere superata. Infatti, il riscontro ecografico di un'adenoma paratiroideo può avvenire in contesti differenti:

- pazienti con iperparatiroidismo primitivo conclamato. E' questa la situazione in cui l'ecografia effettivamente riveste, da sola o in associazione alla scintigrafia, il ruolo di studio di localizzazione. In questo caso è una indagine di imaging strumentale al programmato provvedimento chirurgico.
-

- pazienti con iperparatiroidismo di grado lieve e clinicamente asintomatico. In tali casi, l'intervento viene ritenuto opzionale e l'ecografia, fornendo una caratterizzazione morfo-strutturale e dimensionale della lesione paratiroidea spesso diviene elemento decisionale nella gestione clinica del paziente. Infatti, è indubbio che in questi pazienti, l'evidenza ecografica di un voluminoso adenoma (es. ≥ 2 cm di diametro longitudinale) spinga a favore dell'indicazione chirurgica. Viceversa, il riscontro di un'adenoma di piccole dimensioni (7-8 mm) può confortare un atteggiamento attendista, certamente da privilegiare in caso di imaging negativo.
- pazienti con diagnosi dubbia di iperparatiroidismo primitivo. Non infrequentemente oggi lo specialista è chiamato a valutare pazienti con elevati livelli circolanti di PTH associati a valori di calcemia nei limiti di norma. Una parte di questi casi è riconducibile a forme di iperparatiroidismo secondario, spesso da deficit assorbitivo di vitamina D, ma l'eventualità di quadri di iperparatiroidismo normocalcemico non può essere esclusa, specie in presenza di valori di calcemia > 9.0 mg/dl. In tale contesto, l'esecuzione di una semplice ecografia, spesso possibile in tempo reale, può indirizzare la diagnosi.
- pazienti sottoposti ad ecografia per lo studio della patologia nodulare o flogistica della tiroide. Il riscontro incidentale di paratiroide di aumentate dimensioni, di natura adenomatosa o cistica (incidentaloma paratiroideo) è riportato con una frequenza vicina allo 0.5%²⁰. In oltre la metà di casi, è possibile documentare l'esistenza di un iperparatiroidismo sino a quel momento non sospettato.

Altre tecniche radiologiche

La diagnostica radiologica "pesante" riveste un ruolo di secondo livello nella gestione del paziente affetto da iperparatiroidismo. Come abbiamo visto nei precedenti paragrafi, l'impiego combinato di ecografia e scintigrafia, metodiche di largo accesso e di costo contenuto, garantisce il successo della localizzazione nel 90-95% dei casi^{25,71}. Nel caso di RM e TC, la maggior parte degli studi documenta valori di sensibilità (65-95%) e di specificità (75-88%) non dissimili da quelli attribuiti ad ecografia e scintigrafia, con una lieve ma significativa superiorità della RM^{26,28,39,45 60,73,74}. Molti degli aspetti problematici nella diagnostica tradizionale costituiscono potenziali fonti di errore anche per TC e RM: oltre al problema della patologia multighiandolare cui già abbiamo fatto cenno, la concomitanza di patologia nodulare tiroidea e/o la presenza di linfadenopatie mediastiniche possono ridurre l'attendibilità dell'indagine^{39,45}. Deve essere peraltro sottolineato che gran parte dei dati disponibili risale a periodi (seconda metà degli anni '80 per la TC e decennio successivo per la RM) in cui le due metodiche hanno fatto la loro comparsa nella routine clinica. Negli ultimi anni, l'incremento della performance diagnostica fatto registrare

dalle metodiche di primo livello ha ridimensionato il ruolo di TC e RM, limitando di fatto l'interesse verso una valutazione sistematica dell'accuratezza diagnostica delle apparecchiature di ultima generazione. Dati promettenti provengono ad esempio dall'impiego della cosiddetta TC tetradiimensionale (TC tridimensionale cui si aggiunge una quarta dimensione derivata dalle variazioni dell'infusione del mezzo di contrasto nel tempo) o dalle tecniche di fusione di immagine TC/RM e scintigrafica^{51,54 56}.

Il ricorso ad indagini più complesse viene pertanto oggi riservato ad un selezionato numero di casi, essenzialmente riconducibili ai seguenti paradigmi clinici.

- a) Localizzazione ectopica dell'adenoma suggerita dall'imaging di primo livello (es. captazione scintigrafica in sede mediastinica): in questo caso il ruolo di TC e /o RM non è quello di fornire una prima localizzazione dell'adenoma, bensì di darne la conferma definitiva, caratterizzando aspetti morfostrutturali e rapporti anatomico-topografici della lesione^{41,74}.
- b) Imaging di primo livello negativo: come abbiamo sottolineato nei precedenti paragrafi, la negatività ecografica e scintigrafica suggerisce in primo luogo la possibilità di una patologia multighiandola, verosimilmente di significato iperplastico. In questi casi, purtroppo, anche l'imaging "pesante" risulta gravato da una ridotta sensibilità (40-55%)^{39,56,73}.
- c) Imaging di primo livello discorde: in questi casi, la conferma dell'identificazione ecografica è solitamente affidata all'esame citologico completato dal dosaggio intralesionale di PTH; tuttavia nei casi in cui la lesione non sia accessibile all'agobiopsia, il contributo di TC e/o RM può assumere un rilevante significato diagnostico.
- d) Iperparatiroidismo recidivante o persistente dopo la prima chirurgia.

Completa il panorama delle tecniche di localizzazione delle lesioni paratiroidi iperfunzionanti il cateterismo venoso selettivo dei vasi cervico-mediastinici. Si tratta naturalmente di una metodica invasiva e gravata da una potenziale morbilità, anche se le casistiche pubblicate non riportano apprezzabili effetti collaterali; come tale è riservata alla gestione di casi di elevata complessità, con restante imaging negativo o comunque non conclusivo. I dati disponibili in letteratura documentano una elevata sensibilità (75-90%) con un valore predittivo positivo discretamente variabile (50-100%) in funzione del tipo di popolazione studiata e delle modalità della procedura adottata^{29,59}.

Eco-interventistica delle lesioni paratiroidi

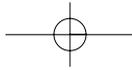
Come è noto, l'ecografia può essere usata per guidare procedure terapeutiche "a cielo coperto". Tradizionalmente, l'eointerventistica delle lesioni paratiroidi è rappresentata dalla procedura di alcolizzazione per-

cutanea (PEI, percutaneous ethanol injection), introdotta nel trattamento dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo, secondario o terziario nella seconda metà degli anni '80^{13,32,63}.

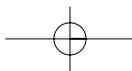
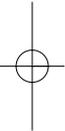
L'alcolizzazione si basa sull'instillazione di etanolo al 95% all'interno della lesione paratiroidea con l'obiettivo di indurre eventi trombotici a carico della sua vascolarizzazione. Il monitoraggio dei dati biochimici (PTH e calcemia) e il modificarsi della captazione di colore al color-doppler costituiscono i parametri utilizzati per valutare la risposta al trattamento. Due fattori hanno tuttavia contribuito al limitato diffondersi di tale metodica: a) l'efficacia parziale che si registra in una quota significativa (~50%) dei pazienti, con persistenza/ripresa di iperparatiroidismo a un anno di distanza dal trattamento; il rischio di tossicità sul nervo laringeo ricorrente, segnalato con variabile frequenza (2-18%) nelle diverse casistiche^{12,19,30,67}. Inoltre, la procedura di alcolizzazione induce solitamente una importante fibrosi perilesionale, in grado di rendere più problematico l'eventuale ricorso ad un successivo provvedimento chirurgico^{12,14}.

Negli ultimi anni, sono state introdotte anche nel trattamento degli adenomi paratiroidi tecniche di termoablazione mediante radiofrequenza (RF) e laserterapia interstiziale (LTA)^{2,6,10,64}. Il numero dei casi pubblicati, e il tempo del loro follow-up è ancora troppo limitato perché sia possibile una piena valutazione dell'efficacia e della sicurezza di queste procedure. Come per l'alcolizzazione, i dati disponibili tendono comunque ad indicare riposte parziali e temporanee, con la possibilità di una recidiva dell'ipercalcemia nel medio-periodo. Nella nostra Unità operativa, il trattamento laser, utilizzato principalmente nel trattamento ablativo di noduli tiroidei benigni, è stato anche impiegato in alcuni pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo caratterizzati da controindicazioni severe all'intervento chirurgico con risultati incoraggianti. Tuttavia, devono essere sottolineati alcuni elementi di complessità: a) l'energia richiesta per unità di tessuto al fine di produrre una necrosi apprezzabile del parenchima ghiandolare appare mediamente superiore a quanto avviene nel trattamento ablativo del nodulo tiroideo; b) il posizionamento della fibra all'interno del parenchima ghiandolare avviene con un margine di sicurezza inferiore per quanto concerne l'esposizione del nervo ricorrente rispetto a quanto avviene nel trattamento dei noduli tiroidei al danno termico.

In conclusione, il trattamento delle lesioni paratiroidi costituisce un interessante e promettente ambito applicativo delle procedure eco-interventistiche. Allo stato attuale, il limite al diffondersi su larga scala di tali tecniche, oggi praticate presso un ristretto numero di centri specialistici, risiede non soltanto nella elevata esperienza richiesta agli operatori e nella loro potenziale morbilità, quanto piuttosto nella minima invasività e nell'elevatissima percentuale di successo propri della chirurgia paratiroidi-



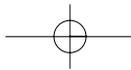
dea, in particolare nel paziente con iperparatiroidismo primitivo. Per questo, le metodiche eco-interventistiche trovano la loro principale indicazione nel trattamento dell'iperparatiroidismo terziario nel paziente dializzato, o in pazienti con iperparatiroidismo primario caratterizzati da rischio chirurgico elevato.



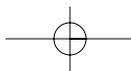
Bibliografia

- 1) Absher KJ, Truon LD, Khurana K, Ramzy I Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfall. *Am Surg* 2001; 67:290-293.
 - 2) Adda G, Scillitani A, Epaminonda P et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation for parathyroid adenomas: analysis of three cases with a three-year follow-up. *Horm Res* 2006; 65:231-234.
 - 3) Alexandrides TK, Kouloubi K, Vagenakis AG et al. The value of scintigraphy and ultrasonography in the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant thyroid disease. *Hormones* 2006; 5:42-51.
 - 4) Arici C, Cheah WK, Ituarte PH et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129:720-729.
 - 5) Barczynski M, Golkowski F, Konturek A et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in pre-operative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol* 2006; 65:106-113.
 - 6) Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol*, 2001; 74:905-907.
 - 7) Berczi C, Mezosi E, Galuska L et al. Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Eur Rad* 2002; 12:605-609
 - 8) Berri Rn, Lloyd LR. Detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: the use of office-based ultrasound in preoperative localization. *Am J Surg* 2006; 19:311-314.
 - 9) Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Mittal BR, Behra A, Singh P Ultrasonography in detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery. *Clin Endocrinol* 2006; 65:340-345.
 - 10) Carrafiello G, Lagana D, Mangin M et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with ultrasonographically guided percutaneous radiofrequency thermoablation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16:112-116.
 - 11) Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical Role of 99mTcO4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1351-1359.
 - 12) Cercueil JP, Jacob D, Verges B et al. Percutaneous ethanol injection into parathyroid adenomas: mid and long-term results *Eur Radiol* 1998; 8:1565-1569.
 - 13) Charboneau JW, Hay ID, van Heerden JA et al. Persistent primary hyperparathyroidism: successful ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of an occult adenoma. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:913-917.
 - 14) Chow LT, Metreweli C, King WW, Tang NL, Allen PW Histological changes of parathyroid adenoma after percutaneous injection of ethanol. *Histopathology* 1997; 30: 87-89.
 - 15) Debruyne F, Ostyn F, Delaere P Distribution of the solitary adenoma over the parathyroid glands. *J Laryngol Otol* 1997; 111:459-60.
-

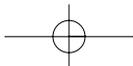
- 16) De Feo MI, Colagrande S, Biagini C et al. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000; 241:393-402.
 - 17) Dimashkieh H, Krishnamurthy S Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal* 2006; 3:6-12.
 - 18) Doppmann JL, Miller DL Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J Bone Miner Res* 1991;6 (suppl 2): 153S-158S.
 - 19) Fletcher S, Kanagasundaram N, Rayner H et al. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3111-7.
 - 20) Frasoldati A, Pesenti M, Toschi E, Azzarito C, Zini M, Valcavi R Detection and diagnosis of parathyroid incidentalomas during thyroid ultrasonography. *J Clin Ultrasound*, 1999; 27:492-498.
 - 21) Frasoldati A, Valcavi R Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004; 10:261-268.
 - 22) Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2005; 235:665-670.
 - 23) Grosso I, Sargiotto A, D'Amelio P, Tamone C et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Ultrasound* 2007; 35:186-190.
 - 24) Haber RS, Chun KK, Inabnet WB Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99 technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002; 57:241-249.
 - 25) Hajioff D, Iyngaran T, Panagamuwa C, Hill D, Stearns MP Preoperative localization of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both? *Clin Otolaryngol* 2004; 29:549-552.
 - 26) Hanninen EL, Vogl TJ, Stein muller T, Ricke J, Neuhaus P, Roland F Preoperative contrast-enhanced MRI of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 2000; 35:426-430.
 - 27) Hupper BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention *J Clin Ultrasound* 2007; 35:144-155.
 - 28) Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y et al. Localization of ectopic parathyroid glands using technetium-99m sestamibi imaging: comparison with magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:197-201.
 - 29) Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132:944-951.
 - 30) Kakuta T, Konimatsu K, Taaki F et al. Long-term prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2000;54 (Suppl 1): 60s-65s.
 - 31) Kairys JC, Daskalakis C, Weigel RJ Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surgery* 2006; 30:1658-1663.
-



- 32) Karstrup S, Transbol I, Holm HH. Ultrasound-guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Br J Radiol* 1989; 62:1037-1042.
 - 33) Karstrup S. Ultrasonically guided localization, tissue verification, and percutaneous treatment of parathyroid tumours. *Dan Med Bull.* 1995; 42: 175-191.
 - 34) Kebapci M, Entok E, Kebapci E, Adapinar B. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:24-30.
 - 35) Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh Q-Y, Clark O. Predictors of single gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2006; 141:777-782.
 - 36) Kendrick MI, Charboneau JW, Curlee KJ, van Heerden JA, Farley DR. Risk of parathyromatosis after fine-needle aspiration. *Am Surg* 2001; 67:290-293.
 - 37) Kiblut, NK, Cussac, J-F, Soudan, B et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004; 28:1143-1147.
 - 38) Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ et al. Use of color and power doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:819-823.
 - 39) Lee VS, Spritzer CE. MR imaging of abnormal parathyroid glands. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1097-1103.
 - 40) Lumachi F, Ermani M, Basso, Zucchetta P, Borsato N, Favia G. Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: which technique should be chosen? Population-based analysis of 235 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland detection. *Endocrine-related cancer* 2001; 8:63-69.
 - 41) Makie GC, Schlicht SM. Accurate localization of supernumerary mediastinal parathyroid adenomas by a combination of structural and functional imaging. *Austr Radiol* 2004; 48:392-397.
 - 42) Marcocci C, Mazzeo S, Bruno-Bossio G et al. Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:72-77.
 - 43) Maser C, Dovan P, Santos F et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1690-1695.
 - 44) Mazzeo S, Caramella D, Marcocci C et al. Contrast-enhanced color doppler ultrasonography in suspected parathyroid lesions. *Acta Radiologica* 2000; 41:412-416.
 - 45) McDermott VG, Mendez Fernandez RJ, Meakem III TJ, Stolpen AH, Spritzer CE, Gefter WB. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 166:705-710.
 - 46) Meilstrup JW. Ultrasound examination of the parathyroid glands. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37:763-778.
 - 47) Milas M, Mensah A, Alghoul M, et al. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patient undergoing parathyroidectomy. *Thyroid* 2005; 15:1005-1009.
 - 48) Moreau JF. Parathyroid glands. In: Bruneton J-N, ed. *Ultrasonography of the neck*. Springer-Verlag: Berlin – Heidelberg: 1987: 51.
-

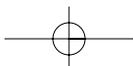


- 49) Pacini F, Antonelli A, Lari R, et al. Unsuspected parathyroid cysts diagnosed by measurement of thyroglobulin and parathyroid hormone concentrations in fluid aspirates. *Ann Int Med* 1985; 102: 793-794.
 - 50) Phitajakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 19:418-423.
 - 51) Profanter C, Wetscher GJ, Cagriel M et al. CT-MIBI fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 135:157-162.
 - 52) Reeder SB, Desser TS, Weigel RJ, et al. Sonography in primary hyperparathyroidism: review with emphasis on scanning technique. *J Ultrasound Med* 2002; 21:539-552.
 - 53) Robert JH, Trombetti A, Garcia A et al. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:1-7
 - 54) Rodgers SE, Hunter GJ, Hamber LM et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006; 140:932-941.
 - 55) Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr. BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 132:359-372.
 - 56) Ruf J, Hanninen EL, Steinmuller Th et al. Preoperative localization of parathyroid gland. Use of MRI, scintigraphy and image fusion. *Nuclearmedizin* 2004; 43:85-90.
 - 57) Ryan JA Jr, Lee FT. Maximizing outcomes while minimizing exploration in hyperparathyroidism using localization tests. *Arch Surg*. 2004; Aug;139:838-842.
 - 58) Sacks BA, Pallotta JA, Cole A, Hurwitz J. Diagnosis of parathyroid adenomas: efficacy of measuring parathormone levels in needle aspirates of cervical masses. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:1223-1226.
 - 59) Seehofer D, Steinmuller T, Rayes N et al. Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2004; 139: 1331-1338.
 - 60) Sekiyama K, Akakaura K, Mikami K et al. Usefulness of diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. *Int J Urol* 2003; 10: 7-11.
 - 61) Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:485-493
 - 62) Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136:872-880.
 - 63) Solbiati L, Giangrande A, Depra L et al. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumours under ultrasound guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 1985; 155:607-610.
 - 64) Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al. Percutaneous US-guided ablation of parathyroid hyperplasia: improved results using radio-frequency and ethanol in a single session. (abstr). *Radiology* 1997; 205(P):334.
 - 65) Stephen AE, Milas M, Garner CN, Wagner KE, Siperstein AE Use of surgeon performed ultrasound and parathyroid fine needle aspiration for complex parathyroid localization *Surgery* 2005; 138:1143-1151.
 - 66) Steward L, Danielson GP, Afman CE, Welge JA. Parathyroid adenoma localization: surgeon-performed ultrasound versus sestamibi. *Laryngoscope* 2006; 116:1380-1384.
-



114

- 67) Tanaka R, Kakuta T, Fujisaki T et al. Long-term (3 years) prognosis of parathyroid function in chronic dialysis patients after percutaneous ethanol injection therapy guided by colour Doppler ultrasonography *Nephrol. Dial. Transplant.*, March 1, 2003; 18:58-61.
 - 68) Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982; 92:814-21.
 - 69) Tikkakoski T, Stenfors LE, Typpö T, et al. Parathyroid adenomas: pre-operative localization with ultrasound combined fine-needle biopsy. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 543-545.
 - 70) Tseleni Balafouta S, Gakiopolou H, Kavantsas N et al. Parathyroid proliferations. A source of diagnostic pitfalls in FNA of the thyroid. *Cancer Cytopathol* 2007; 111:130-136.
 - 71) Uruno T, Kebebew E. How to localize parathyroid tumours in primary hyperparathyroidism? *J Endocrin Invest* 2006; 29:840-847.
 - 72) Van Husen R, Kim L. Accuracy of surgeon-performed ultrasound in parathyroid localization. *World J Surg* 2004; 28:1122-1126.
 - 73) Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H et al. Parathyroid scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl Med Comm* 2003; 24:755-762.
 - 74) Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:1105-1129.
 - 75) Wolf BA, Garret MC, Nahm MH. The hook effect : High concentrations of the prostrate specific antigen giving artefactually low values on one step immunoassay. *N Eng J Med* 1989; 320:1755-1756.
-



LA SCINTIGRAFIA PARATIROIDEA

N. BORSATO, P. MARINELLI, A. SPINA

Medicina Nucleare - Conegliano

Le tecniche di Medicina Nucleare (M.N.) impiegano sostanze radioattive, dette radiofarmaci (RF), caratterizzate perlopiù da una componente chimica (farmaco), legata in maniera stabile ad una sostanza radioattiva, che può essere rilevata dall'esterno con apposite apparecchiature, lo scintigrafo in passato, attualmente, la gamma-camera, strumenti in grado di rilevare il segnale radioattivo e di trasformarlo in immagini.

Le caratteristiche del farmaco condizionano il comportamento biologico del RF, che, una volta introdotto nell'organismo, segue un preciso destino metabolico, pertanto, consente lo studio di processi biologici dinamici o di visualizzare determinati organi in cui il RF si fissa stabilmente (scintigrafia statica). Le immagini, definite "morfo-funzionali", esprimono pertanto la distribuzione di una determinata funzione all'interno dell'organo in esame. Per esempio, la classica scintigrafia tiroidea con ^{131}I -ioduro o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato, RF iodomimetico, esprime la distribuzione della funzione captazione dello iodio attraverso la pompa dello ioduro: pertanto gli adenomi tiroidei non funzionanti, i carcinomi, le cisti o le emorragie danno luogo, sulla mappa scintigrafica, ad un'area di assente o ridotta captazione, vuoi perchè le cellule tiroidee mancano come nelle cisti e nelle emorragie, vuoi perchè la cellula tiroidea ha perso la capacità di trapping dello ioduro come negli altri due casi.

La scintigrafia paratiroidea

Il primo tentativo di visualizzare le paratiroidi (Pt) risale agli anni '70 quando la strumentazione di M.N. era rappresentata dallo scintigrafo lineare, ormai scomparso, strumento che scansionava la regione di interesse a bassa velocità ed il segnale radioattivo veniva trasformato da un circuito elettronico e rappresentato su carta come una sequenza di battute a colori a seconda dell'intensità del segnale, creando un'immagine dell'organo allo studio. Il RF utilizzato era la ^{75}Se -metionina, aminoacido marcato, partendo dal principio che le Pt iperfunzionanti sono metabolicamente molto attive quindi captano avidamente la metionina, che entra a far parte della molecola del paratormone.

La tecnica era molto indaginosa: si doveva sopprimere con Ti-tre, la captazione da parte della tiroide, che ha sempre rappresentato una difficol-

tà alla visualizzazione delle Pt. La ^{75}Se -metionina veniva somministrata e.v. alla dose di $30 \mu\text{Ci}$, dose assai bassa in quanto il ^{75}Se dà un'elevata irradiazione al paziente. Il risultato pratico era assai modesto: solo adenomi di una certa dimensione potevano essere identificati e con una buona dose di fantasia (fig.1c). La sensibilità della metodica era del 50%, parliamo comunque di tempi in cui non esisteva ancora l'ecografia e non si parlava ancora di dosaggio del paratormone.

Nel 1977 Ferlin e Coll.⁽⁵⁾ identificavano occasionalmente un adenoma paratiroideo parzialmente cistico, utilizzando il ^{131}Cs -cloruro, radioisotopo potassio-mimetico, che veniva utilizzato, in era pre-ecografica, per la diagnostica differenziale dei nodi tiroidei "freddi", cioè privi di captazione per perdita del meccanismo di trapping dello iodio, nel tentativo di differenziare nodi tiroidei che non necessitavano di asportazione chirurgica in quanto benigni (cisti, emorragie, adenomi macro-micro-follicolari) da nodi potenzialmente maligni, caratterizzati da elevata cellularità.

Si eseguiva una scintigrafia tiroidea classica con il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (fig.1a), iodo-mimetico captato dalla cellula tiroidea integra, visualizzandosi così il parenchima tiroideo normale ed una scintigrafia con ^{131}Cs , indicatore di cellularità (I.C.), captato da tutte le cellule attraverso la pompa Na-K-ATPasi, e la cui intensità di captazione esprime la densità cellulare di una struttura. Così nodi tiroidei freddi, quindi a potenziale malignità, risultavano privi di captazione nell'immagine con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mentre, se nella mappa con ^{131}Cs , apparivano più o meno intensamente captanti (fig.1b), vi era un'elevata probabilità che il nodo fosse maligno. Dal confronto visivo delle due immagini ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{131}Cs) si poteva esprimere il sospetto di nodo tiroideo maligno. Nel caso rappresentato in figura 1, all'intervento chirurgico, il nodo dimostrò essere un adenoma paratiroideo.

Questa tecnica scintigrafica con doppio indicatore si dimostrò in grado di localizzare gli adenomi paratiroidei in pazienti sottoposti a scintigrafia per alterazioni del metabolismo fosfo/calcico, suggestive di un'iperfunzione paratiroidea⁽⁶⁾.

Negli anni '80 venne introdotto un nuovo RF, il ^{201}Tl -cloruro, anch'esso potassio-mimetico con indubbi vantaggi rispetto al ^{131}Cs . Il principale è un'energia di emissione X 70-130KeV, che consentiva la rilevazione con gamma-camera - strumento che, nel frattempo, aveva sostituito lo scintigrafo in grado di fornire immagini digitali con maggior risoluzione. Inoltre le dosi di irradiazione al paziente era nettamente inferiore cosicché si poteva utilizzare un maggior quantitativo di RF (3 mCi pari a 110MBq). Infine l'indagine poteva essere eseguita in sequenza dinamica e le immagini potevano essere elaborate mediante computer sottraendo la componente tiroidea, fornita dal $^{99\text{m}}\text{Tc}$, dall'immagine del ^{201}Tl , che rappresenta la somma della componente tiroidea e di quella paratiroidea (fig. 2)^(2, 7).

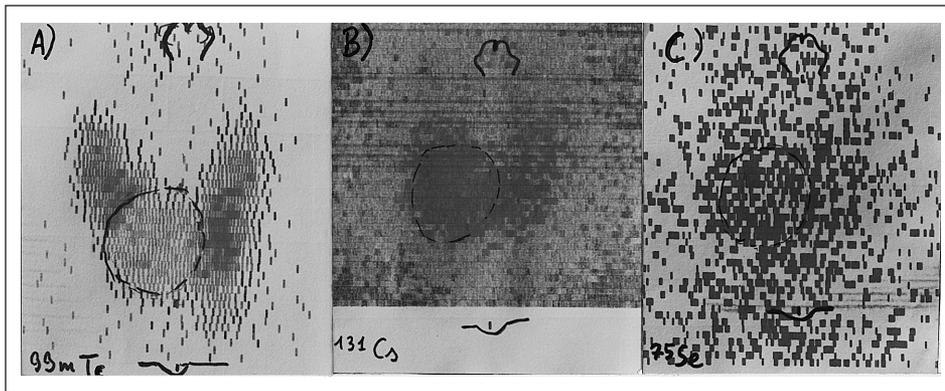


Fig. 1. Caso di adenoma paratiroideo inf dx. a) la scintigrafia con ^{99m}Tc evidenzia un nodo privo di captazione nella metà inferiore del lobo dx; b) alla scintigrafia con ^{131}Cs il nodo dimostra elevata captazione; c) stesso paziente, scintigrafia con Se-metionina, l'adenoma Pt inferiore dx è riconoscibile con qualche difficoltà

Nel 1991, O'Doerthy⁽⁹⁾ proponeva l'utilizzo del MIBI (^{99m}Tc -metoxi-isobutil-nitrile), composto cationico lipofilo, che entra nelle cellule per diffusione passiva, attratto dal potenziale elettronegativo intracellulare,

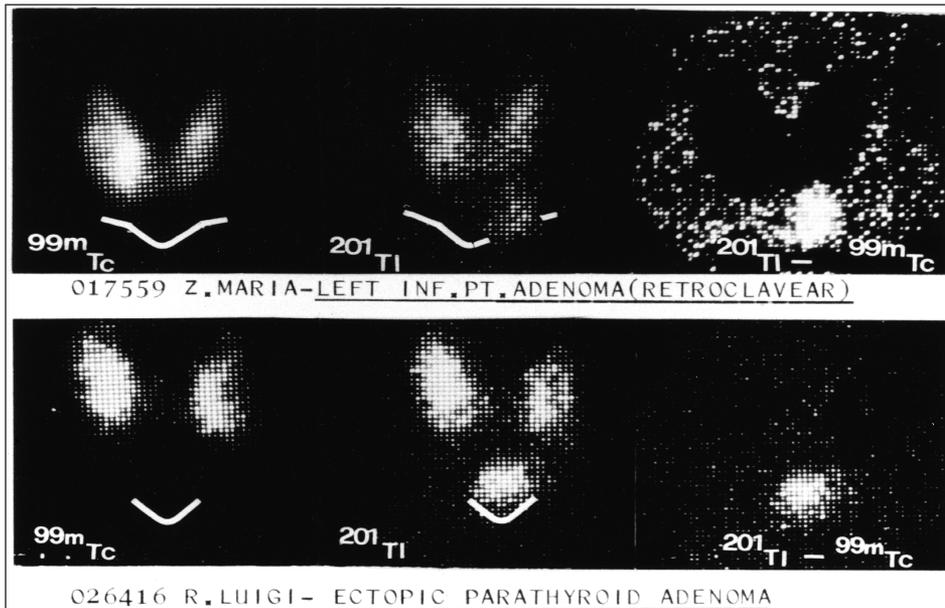
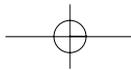


Fig. 2. Scintigrafia paratiroidea. In sequenza: immagine con ^{99m}Tc , immagine con ^{201}Tl ed immagine dopo sottrazione. Sopra: adenoma paratiroideo posto al di sotto del polo inferiore del lobo tiroideo sin. Sotto: adenoma ectopico in sede mediana sovragiugulare



118

legandosi in particolare ai mitocondri. Oltre al meccanismo specifico la captazione di tutti i RF endocellulari è correlata al flusso ematico regionale. Pertanto organi ricchi di cellule ed abbondantemente perfusi, quali tiroide, paratiroidi, muscoli, miocardio e neoplasie sono organi bersaglio di questi RF.

Da sottolineare, pertanto, che anche i RF attualmente impiegati per la scintigrafia paratiroidea non sono indicatori specifici del tessuto paratiroideo ma sono, in senso lato, indicatori di cellularità.

Inoltre, onde evitare esami superflui, di cui alcuni costosi come la RM, o che provocano un'inutile irradiazione del paziente come la scintigrafia e la TC, è da ribadire il concetto che la diagnosi di IPT è sempre, esclusivamente, clinico-laboratoristica, quindi è di fondamentale importanza porre una corretta diagnosi di IPT mentre tutte le tecniche di imaging, attualmente disponibili (scintigrafia, ecografia, TC e RM), servono solo a localizzare le ghiandole iperfunzionanti.

La localizzazione ha il fine di facilitare il chirurgo nel reperimento delle ghiandole al tavolo operatorio, riducendo così i tempi dell'intervento se l'esplorazione del collo è limitata ad una emiloggia tiroidea o, qualora la Pt sia ectopica, consente di programmare l'intervento migliore per aggredire facilmente la ghiandola (mediastinotomia o semplice cervicotomia).

Nel caso di IPT secondario (IPTs), invece, le tecniche di imaging andrebbero correttamente impiegate solo in vista di un intervento chirurgico di paratiroidectomia totale con lo scopo sia di individuare le Pt nella loro sede abituale, retrotiroidea, ove vanno comunque sempre ricercate, sia per evidenziare eventuali ghiandole ectopiche in modo che l'intervento chirurgico possa essere radicale.

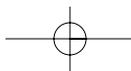
Modalità di esecuzione della scintigrafia.

Non è richiesta nessuna preparazione del paziente, in particolare il digiuno o la sospensione di trattamenti farmacologici in atto.

Due sono le tecniche attualmente impiegate.

- *Tecnica double-tracer single-phase.*

Prevede l'acquisizione di due immagini scintigrafiche: la prima con tracciante iodomimetico (^{123}I -ioduro o, molto più utilizzato per la pronta disponibilità, il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato), la seconda con un I.C., quale il MIBI o la tetrofosmina, che viene captato sia dal tessuto tiroideo che dal tessuto paratiroideo ^(1, 8). L'elaborazione delle immagini, mediante il computer collegato alla gamma-camera, consiste in una serie di semplici procedure, che, nell'immagine finale di sottrazione, permetterà di evidenziare aree di accumulo del I.C., espressione della presenza di paratiroidi



ingrandite. Nella variante metodologica proposta da Borsato e Coll. ⁽³⁾, ripresa poi da altri AA ⁽¹¹⁾, contemporaneamente all'iniezione del MIBI, si somministra del perclorato di potassio per os (400 mg di KClO₄).

Il KClO₄, ha la funzione di allontanare il ^{99m}Tc dalla tiroide, per meccanismo di scambio attraverso la pompa dello ioduro, ripulendo pertanto l'immagine dalla componente tiroidea pertecnetato, facilitando l'interpretazione delle immagini ed abbreviando i tempi dell'indagine, sfruttando il diverso washout del MIBI dalla tiroide, più rapido, rispetto a quello delle Pt. La massima differenziazione tra i due tessuti si ha, secondo O'Doerthy ⁽⁹⁾, a 45 min dall'iniezione del MIBI.

Questa tecnica definita "double-tracer double-phase rapida" ha il vantaggio rispetto alla cosiddetta "single-tracer double phase", proposta da Taillefer ⁽¹²⁾, di ridurre notevolmente i tempi di permanenza del paziente nel reparto e di facilitare l'analisi delle immagini, in quanto è nota la reale componente tiroidea – distribuzione omogenea, presenza di nodi freddi e/ caldi, questi ultimi espressione di adenomi tiroidei autonomi sulla quale comparare l'immagine del MIBI, che, ripetiamo, rappresenta la somma della componente tiroidea e paratiroidea.

• *Tecnica single-tracer double-phase.*

Si basa sul washout differenziale del MIBI tra tessuto tiroideo e tessuto paratiroideo. Poiché la tiroide normale presenta un washout più rapido rispetto alle Pt, secondo questi AA ⁽¹²⁾, l'immagine precoce, rappresenta entrambi i tessuti mentre nell'immagine tardiva, l'uptake ancora rilevabile a 3-4 ore dall'iniezione è espressione di una Pt iperfunzionante. Analogo comportamento presentano però anche numerosi nodi tiroidei, specie gli adenomi macro-microfollicolari e i ca tiroidei.

Vantaggi di questa tecnica: si può eseguire anche in pazienti con funzione tiroidea inibita (in terapia con Eutirox a dosi soppressive od in pazienti con tiroidectomia totale); determina una seppur lieve minor irradiazione del paziente, in quanto si utilizza un solo radiofarmaco.

Svantaggi: tempi lunghi per completare l'indagine. Inoltre, il principio del washout differenziale non si verifica sempre: numerosi adenomi PT, infatti, manifestano un wash-out molto rapido.

Problemi interpretativi insorgono, inoltre, nel caso di concomitante patologia tiroidea (gozzi multinodulari, adenomi tiroidei autonomi).

I quadri scintigrafici evidenziabili con la prima tecnica sono di quattro tipi:

- 1) aree di ipercaptazione dell' I.C., normocaptanti il tracciante iodomimetico.
- 2) aree di captazione dell'I.C. in corrispondenza di zone ipocaptanti o fredde (cioè con ridotta od assente captazione) nell'immagine con tracciante iodomimetico;

120

- 3) aree di captazione dell' I.C. debordanti completamente o parzialmente dal profilo tiroideo;
- 4) accumulo dell' I.C. in sede ectopica, generalmente sulla linea mediana, in corrispondenza del mediastino (fig. 3);

I primi due pattern di distribuzione non possono escludere la presenza di patologia nodulare tiroidea in quanto, come già detto, il tracciante di cellularità non è specifico per il tessuto paratiroideo, negli altri due casi è molto più probante che l'area di accumulo identifichi con sicurezza la sede della Pt iperfunzionante.



Fig. 3. Caso di adenoma paratiroideo in sede retrosternale mediana alta.

Le tecniche double-tracer sembrano offrire migliori risultati rispetto alla tecnica single-tracer, soprattutto nel caso di concomitante patologia tiroidea. Infatti l'adenoma tossico di Plummer (fig. 4) viene facilmente identificato come area di iperaccumulo del ^{99m}Tc . Nel caso di nodo freddo al ^{99m}Tc ma con elevata captazione del MIBI, è impossibile determinare se il nodo rappresenti un adenoma PT o se sia di origine tiroidea; tuttavia, trattandosi di struttura ad elevata cellularità, la sua asportazione chirurgica è sempre indicata.

L'associazione con l'ecografia, consente, anche in questi casi di patologia tiroidea concomitante, un più completo e corretto inquadramento.

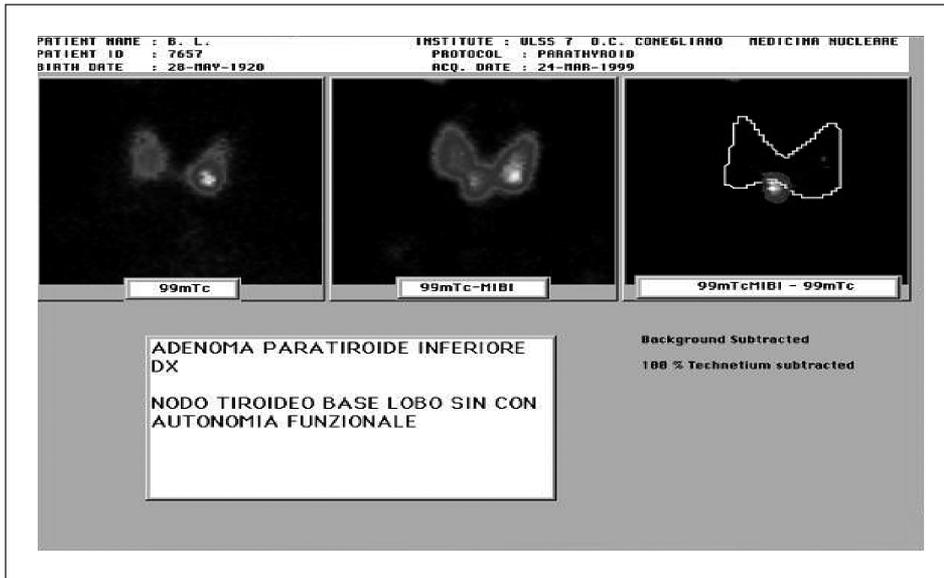


Fig. 4. Caso di adenoma tiroideo tossico alla base del lobo sin, ben riconoscibile nell'immagine con ^{99m}Tc , associato ad adenoma paratiroidico localizzato infero-medialmente rispetto alla base del lobo dx, ben evidente nell'immagine con MIBI ed in quella dopo sottrazione.

I falsi negativi della scintigrafia

Sono dovuti per lo più alle piccole dimensioni delle ghiandole; Pt di 1 cm, se in sede retrotiroidea, possono non essere visualizzate mentre si possono evidenziare ghiandole di 0.5 cm, se in sede ectopica o debordanti dalla tiroide, in quanto non vi è mascheramento da parte della sovrastante captazione del parenchima tiroideo normofunzionante.

Altra causa è rappresentata dai movimenti che il paziente può presentare durante la registrazione dell'indagine poiché alterano, riducendola, la qualità delle immagini. Questi due motivi spiegano il perché dei risultati meno brillanti che ha la scintigrafia nell' IPTs, dove tutte le ghiandole sono sicuramente ipertrofiche ma spesso di piccole dimensioni e, per di più, i pazienti dializzati poco gradiscono l'immobilità richiesta per l'esecuzione della scintigrafia⁽¹⁰⁾.

La sensibilità della metodica nell' IPTp varia a seconda dei vari AA, sempre comunque con ottime percentuali (superiore al 90%).

Nell' IPTs, invece, i risultati sono, ancor oggi, più deludenti (50-60%), ma il discorso vale per tutte le tecniche di imaging, il cui significato rimane quello di visualizzare le ghiandole iperfunzionanti, in previsione di un intervento chirurgico, non tanto nella sede classica, retrotiroidea, quanto di evidenziare ghiandole ectopiche, nel qual caso il chirurgo dovrà estendere il campo operatorio.

I falsi positivi

Si è già detto che non essendo l'I.C., specifico per il tessuto paratiroideo, qualsiasi struttura presente al collo, se dotata di elevata cellularità, viene evidenziata come area di ipercaptazione; pertanto adenomi tiroidei non funzionanti, ca tiroidei, linfonodi o metastasi al collo presentano lo stesso aspetto scintigrafico, anche se la probabilità, soprattutto per le ultime forme, è assai bassa.

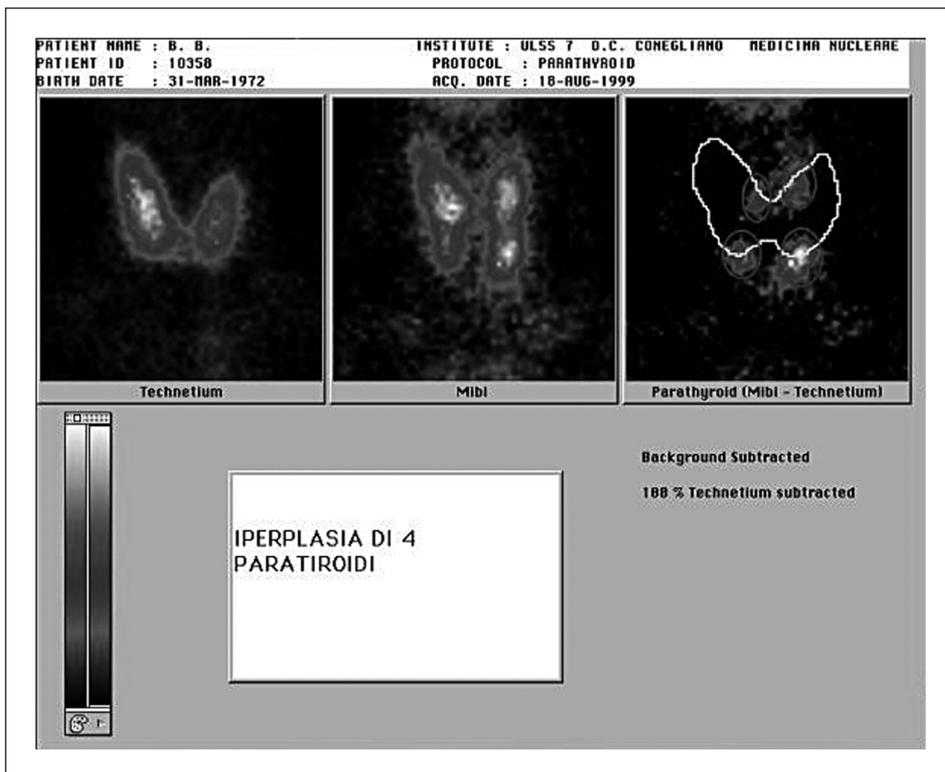


Fig. 5. Caso di IPT secondario. Nell'immagine con MIBI si evidenziano quattro paratiroidi ingrandite, due in sede retrotiroidea, due debordanti dal polo inferiore dei lobi tiroidei.

Altre applicazioni della scintigrafia paratiroidea.

Ricerca di tessuto paratiroideo iperfunzionante, nel caso di recidiva di IPT in pazienti operati di paratiroidectomia totale con trapianto al braccio di una parte di paratiroide. In questi casi, è sufficiente, per visualizzare i frammenti paratiroidei, l'iniezione del solo MIBI, in quanto non vi è interferenza del tessuto tiroideo sovrapposto (fig. 6).

Una recentissima applicazione della M.N. è nella chirurgia radioguidata miniinvasiva dell'HPTp⁽³⁾: nel caso la scintigrafia dimostri un adenoma, si

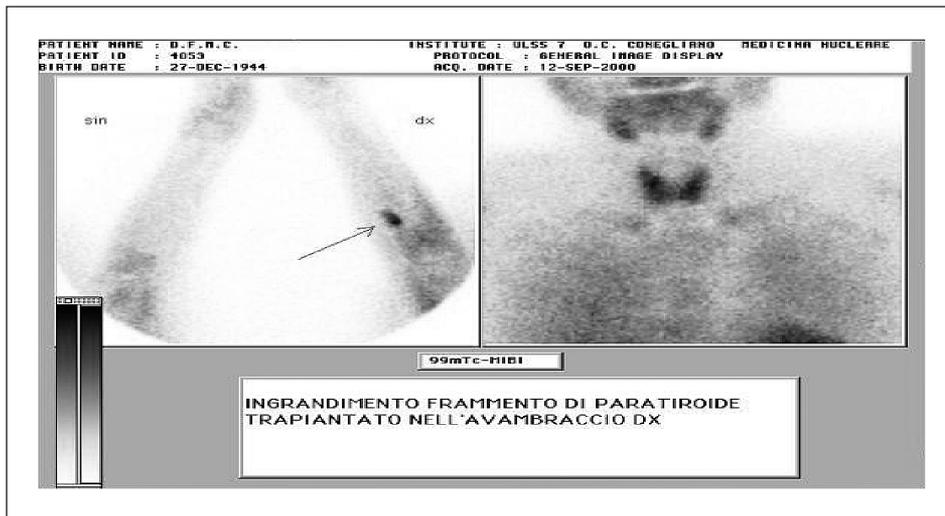


Fig. 6. Frammento di paratiroide trapiantata all'avambraccio dx e divenuta iperfunzionante.

reinietta il paziente subito prima dell'intervento, con una dose di MIBI molto più bassa di quella utilizzata per la scintigrafia. In sala operatoria, con la sonda per chirurgia radioguidata, che ha un'elevata sensibilità nel rilevare la radioattività, si individua il punto di massima captazione, indirizzando il chirurgo al reperimento dell'adenoma, limitando così il campo operatorio e riducendo, conseguentemente, la durata dell'intervento.

Concludendo: la scintigrafia con traccianti tecneziati, al giorno d'oggi, è da considerarsi indagine di semplice esecuzione e di facile interpretazione da eseguirsi in prima battuta, meglio se associata all'ecografia, per la localizzazione preoperatoria delle Pt iperfunzionanti.

Bibliografia

- 1) Basarab RM, Manni A, Harrison TS. Dual isotope subtraction parathyroid scintigraphy in the preoperative evaluation of suspected hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 1985; 10: 300-314.
 - 2) Borsato N, Zanco P, Camerani M, Saitta B, Ferlin G. Scintigraphy of the parathyroid glands with 201Tl: experience with 250 operated patients. *Nucl Med* 1989; 28: 26-28.
 - 3) Borsato N, Zanco P, Rubello D, Saitta B, Chierichetti F, Ferlin G. A new MIBI double-step scintigraphic method to detect hyperfunctioning parathyroids. *Q J Nucl Med* 1996; 40(suppl.1):22 (abs).
 - 4) Casara D, Rubello D, Piotta A, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned basis of a preoperative combined 99mTc-pertechnetate/99mTc-MIBI and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med* 2000 Sep; 27(9):1300-1304.
 - 5) Ferlin G, Borsato N, Perelli R. Positive 131cesium scanning in a parathyroid adenoma. *Eur J Nucl Med* 1977; 2:153-154.
 - 6) Ferlin G, Conte N, Borsato N. Parathyroid scintigraphy with 131Cs and 201Tl. *J Nucl Med Allied Sci.* 1981; 25: 119-123.
 - 7) Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspective in localizing enlarged parathyroids by thallium-technetium subtraction scan. *J Nucl Med* 1983; 24: 438-441.
 - 8) Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m. methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 17-22.
 - 9) O'Doherty MJ, Kettle A.G, Wells P, Collins RCE, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 313-318.
 - 10) Pons F, Torregrossa JV, Vidal-Sicart S et al. Preoperative parathyroid gland localization with 99mTc-Sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1494-1498.
 - 11) Rubello D, Saladini G, Casara D et al. Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique. *Clin.Nucl Med* 2000 Jul; 25(7): 527-531.
 - 12) Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and location of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure (double-phase study). *J Nucl Med* 1992; 33: 1801-1807.
-

DIAGNOSTICA ISTOPATOLOGICA

C. DAVOLI, E. GERARDI, A. PERASOLE, A. RIZZO, A. SCAPINELLO,
D. TORMEN, E. VENZA

Anatomia ed istologia patologica e citodiagnostica, Castelfranco Veneto - Treviso

INTRODUZIONE

E. Venza

Le lesioni tumorali od iperplastiche, sporadiche o familiari, primitive o secondarie, a carico di una o più ghiandole paratiroidi, sono di regola funzionanti, e causano l'ipersecrezione cronica di PTH con la conseguente alterazione del metabolismo fosfo-calcico.

A seconda del quadro clinico-morfologico collegato a questa condizione disendocrina, l'indicazione alla terapia chirurgica è assoluta (p.es.: neoplasia) o condizionata da eventuali fattori concomitanti (p.es.: iperplasia secondaria).

Si distinguono 3 forme di iperparatiroidismo: primario (IPTp), secondario (IPTs) e terziario (IPTt).

L'IPTp è sostenuto da un meccanismo patologico (difetto proliferativo con associato difetto funzionale da anomalia del "set-point") prevalentemente a carico di una singola ghiandola (adenoma nell'80-90% dei casi), in un numero minore di casi a carico di più ghiandole (iperplasia di tutte le ghiandole, 10-18%, doppio adenoma nell'1-2%); raramente (<1%) da un carcinoma.

L'IPTs è la risposta adattativa, in termini di iperplasia, allo stimolo di un'alterata omeostasi del calcio quale si verifica nell'insufficienza renale cronica e in una serie di malattie con funzione renale normale.

Il passaggio, dopo molti anni, con o senza trattamento, da questo meccanismo compensatorio (IPTs) all'ipersecrezione autonoma di PTH configura l'IPTt.

Solo l'IPTp e l'IPTt sono associati alle complicazioni dell'ipercalcemia (astenia, debolezza muscolare, coliche renali, perdita di peso, alterazioni mentali, stipsi, dolori epigastrici, poliuria/polidipsia), mentre in tutt'e tre le forme si manifestano le sindromi ossee PTH associate (dolori ossei, fratture, osteomalacia, osteite cistica fibrosa).

Gli scopi di questa sezione sono:

1) esporre brevemente i criteri di diagnostica morfologica delle lesioni paratiroidi che sottendono le varie forme di iperparatiroidismo (IPT);

2) evidenziare come la stessa abbia modificato il suo ruolo nella definizione della strategia terapeutica, a seguito dei progressi sia della diagnostica clinica che di quella molecolare. Esempi ne sono l'esecuzione del dosaggio intraoperatorio di PTH a complemento dell'esame intraoperatorio, oppure lo studio molecolare volto alla differenziazione quanto più precisa possibile di entità fenotipicamente simili ma con evoluzione clinica diversa (malattia di una ghiandola vs. malattia plurighiandolare a sviluppo asincrono).

ESAME INTRAOPERATORIO DELLE LESIONI PARATIROIDEE

E. GERARDI

L'esame intraoperatorio nei pazienti con iperparatiroidismo ha le seguenti indicazioni:

1) confermare che il tessuto rimosso per l'esame intraoperatorio sia realmente tessuto paratiroideo e non altro (p.es. tessuto linfoide o tiroideo) (l'accuratezza è del 99%)^[14]

2) determinare se il processo patologico in atto sia un adenoma paratiroideo (per cui risulta sufficiente la rimozione di una sola ghiandola), un'iperplasia paratiroidea (per cui è richiesta la rimozione sub-totale o totale delle ghiandole) o un carcinoma (per cui viene eseguita la rimozione "en bloc")^[9, 13]. La procedura prevede che, all'atto del ricevimento, il Patologo misuri, pesi ed annoti le caratteristiche macroscopiche del campione (presenza di una capsula, colore, consistenza, aree di regressione), ne prelevi una parte rappresentativa da congelare ed esegua una o più apposizioni citologiche per l'esame microscopico. I parametri macroscopici utili che orientano per adenoma/iperplasia sono: il peso della ghiandola (peso medio totale <1g nel caso dell'iperplasia; 0,3-1g per l'adenoma; >1,5 per il carcinoma; V.N: circa 30mg), il colore (rosso scuro o mogano) e le dimensioni (variabili nel caso dell'adenoma da meno di 1 cm a diversi cm). Fra le caratteristiche microscopiche da valutare vi sono: il rapporto tra quota ghiandolare e tessuto adiposo stromale (e cioè l'ipercellularità, caratteristica comune a iperplasia, adenoma e carcinoma), nonché il contenuto di lipidi intracitoplasmatici, considerato che, mentre l'80% delle cellule paratiroidi normali sono in fase non secretoria e contengono numerose gocce di lipidi intracitoplasmatici^[4,11], le cellule iperplastiche o adenomatose spesso o sono prive di gocce di lipidi, o ne contengono solo focalmente. Per questi motivi, alcuni autori colorano le sezioni al criostato o l'imprinting citologico con colorazioni speciali per i lipidi (Sudan II o IV, Oil red O, Blu di Toluidina)^[4, 6, 7,8, 10].

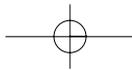
Nel caso la ghiandola mostri, oltre alle caratteristiche macroscopiche sopra descritte, anche questi aspetti microscopici:

- 1) ipercellularità;
- 2) rima periferica di tessuto normale;
- 3) assenza di tessuto adiposo;
- 4) nuclei bizzarri;

e le biopsie di tutte le rimanenti ghiandole risultino normali, la diagnosi di adenoma, per esempio, può essere fatta con sufficiente attendibilità. Tuttavia, attualmente, la valutazione clinico-strumentale preoperatoria del paziente e l'introduzione del dosaggio intraoperatorio del PTH), unitamente al procedimento standard di esplorazione ed escissione limitata alla ghiandola patologica in caso di "malattia di una sola ghiandola", fanno sì che per il Patologo non sia possibile in tutti i casi emettere una diagnosi definitiva di adenoma o di iperplasia.

La diagnosi al criostato dovrebbe essere quindi solo di "parenchima paratiroideo" o di "parenchima paratiroideo ipercellulato"^[2]. In conclusione, solo la corretta identificazione del tessuto asportato come paratiroideo giustifica la richiesta di esame intraoperatorio, a meno che il Chirurgo non decida diversamente. Per quanto riguarda la diagnosi di carcinoma, la presenza di attività mitotica (altro criterio peraltro non assoluto di malignità) può essere apprezzata anche sulle sezioni intraoperatorie effettuate al criostato o su preparati di citologia per apposizione (touch imprint), tenendo sempre presente che sul preparato istologico criostatico i nuclei picnotici possono simulare le mitosi^[1].

Questo significa che una diagnosi di certezza al criostato anche per quanto riguarda il carcinoma può essere fatta solo in casi eccezionali (p. es: dimostrazione di una metastasi linfonodale). Completiamo la rassegna dei possibili artefatti da congelamento riferendo delle difficoltà nella interpretazione del tessuto paratiroideo, e, in particolare, nella diagnosi differenziale con il tessuto linfoide e con il parenchima tiroideo. Infatti, poiché le cellule paratiroidee possiedono un citoplasma delicato e fragile, nelle sezioni al congelatore il citoplasma si rompe e i nuclei vanno incontro alla cosiddetta "degenerazione filamentosa", ricordando così la morfologia dei linfociti. Inoltre, i cristalli di ghiaccio che si formano durante la processazione possono produrre nel tessuto dei distacchi artefatti (cleft) che possono assumere l'aspetto degli adipociti e far apparire il linfonodo come tessuto paratiroideo^[14]. In entrambi i casi è su preparato citologico per apposizione citologico precedente il congelamento che si può dimostrare la coesività propria delle cellule epiteliali, piuttosto che la discoesività tipica dei linfociti. In altri casi, l'esame al criostato non permette di riconoscere con certezza il parenchima paratiroideo. Ancora, questo può presentare aspetti di tiroidizzazione, ossia apparire strutturato in microfollicoli centrati da materiale simil-colloideo (fig. 1); in questo caso, se le cellule epiteliali che circondano tale materiale hanno caratteristiche oncocitarie, rassomigliando quindi a cellule di Hürtle, la diagnosi differenziale tra tessuto tiroideo e tessuto paratiroideo deve essere diffe-



128

rita fino a che non siano eseguite colorazioni immunohistochimiche specifiche (tireoglobulina e PTH).

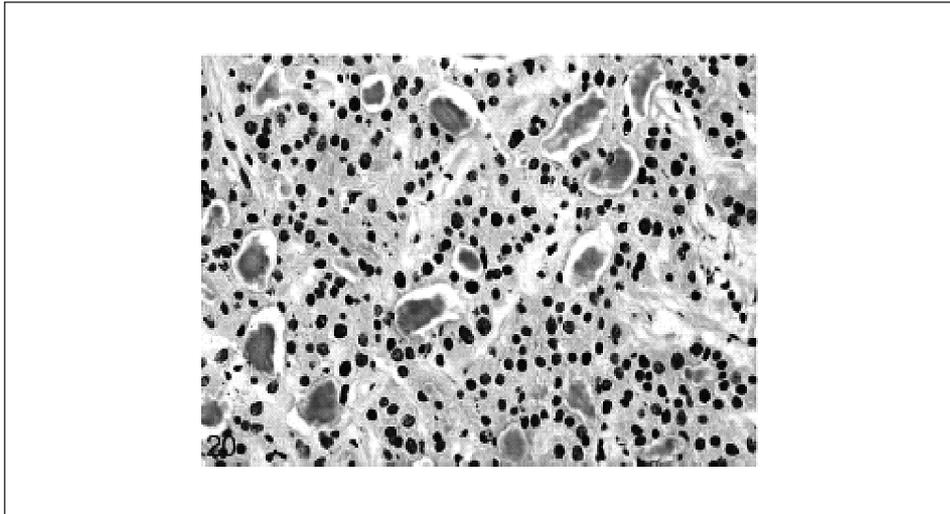
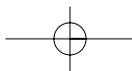
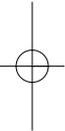


Fig. 1. Preparato al criostato di tessuto paratiroideo arrangiato in microfollicoli che circondano materiale simil colloideo. (Ref.1) Permission pending.



Bibliografia

- 1) Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1575-1583
 - 2) Black WC, Haff RC: The surgical pathology of parathyroid adenoma and chief hyperplasia. Am J Clin Pathol 1970; 53: 565-579
 - 3) Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P et al. Values of ultrasonography, sestamibi, scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. World J Surg 1996; 20: 835-839; discussion: 839-840.
 - 4) Dekker A, Watson CG, Barnes EL: The pathologic assessment of primary hyperparathyroidism and its impact therapy, a prospective evaluation of 50 cases with oil-red-O stain. Ann Surg 1979; 190: 671-675
 - 5) Garner SC, Leight GS Jr. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. Surgery 1999; 126: 1132-1137; discussion: 1137-1138.
 - 6) Grimelius L, Johansson H: Pathology of parathyroid tumors. Semin Surg Oncol 1997; 13: 142-154
 - 7) Ljungberg O, Tibblin S: Perioperative fat staining of frozen sections in primary hyperparathyroidism. Am J Pathol 1979; 95:633-641
 - 8) Roth SI, Gallagher MJ. The rapid identification of "normal" parathyroid glands by the presence of intracellular fat. Am J Pathol 1976; 84: 521-528
 - 9) Roth SI, Wang CA, Potts JT: The team approach to primary hyperparathyroidism. Hum Pathol 1975; 6: 645-648
 - 10) Sasano H, Geelhoed GW, Silverberg SG. Intraoperative cytologic evaluation of lipid in the diagnosis of parathyroid adenoma. Am J Surg Pathol 1988; 12: 282-286.
 - 11) Silver CE, Owen RP: Year 2000 update : what the head and neck surgeon expects of the pathologist. Pathol Case Rev 2000; 5: 183-188.
 - 12) Sofferman RA, Standage J, Tang ME. Minimal-access parathyroid surgery using intraoperative parathyroid hormone assay. Laryngoscope 1998; 108: 1497-1503.
 - 13) Wang CA, Castelman B, Cope O: Surgical management of hyperparathyroidism due to primary hyperplasia. Ann Surg 1982; 195:384-392
 - 14) Westra WH, Marco V, Carrasco M-A, Marco C, Bauza A. Cytomorphology of mediastinal parathyroid cyst: report of a case mimicking malignancy. Acta Cytol 1983; 27:688-692.
-

DIAGNOSTICA ISTOPATOLOGICA DELLE NEOPLASIE DELLE ghiANDOLE PARATIROIDI

C. Davoli , D. Tormen

Considerazioni generali

Gli adenomi e i carcinomi delle ghiandole paratiroidi sono di solito neoplasie sporadiche, ma possono anche presentarsi come una componente della neoplasia endocrina multipla (MEN1 e MEN2A) o di altre rare sindromi di iperparatiroidismo familiare ^[5,21,28].

Alcuni autori ammettono anche un possibile ruolo etiologico dell'irradiazione del collo per l'adenoma ^[18], mentre esistono rare osservazioni di carcinoma (la cui incidenza peraltro non aumenta nel caso delle MEN) ^[16] associato a iperplasia o ad adenoma ^[10,11,22].

Classificazioni

Carcinoma	1. Sporadico 2. Ereditario		
Adenoma	1. Sporadico 2. Ereditario	Varianti morfologiche	Adenoma oncocitario
			Adenoma a cellule chiare - acquose
			lipoadenoma
			lipotimoadenoma
			adenoma papillare
adenoma atipico			
Tumori secondari			

Tab. I. Classificazione WHO dei tumori delle paratiroidi

Rif.: De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Endocrine Organs. IARC PRESS: Lyon 2004.

Stato	Sindrome clinica
Non funzionante	==
Iperfunzionante	Iperparatiroidismo
Ipofunzionante	Ipoparatiroidismo
Stato funzionale non conosciuto	==

Tab. II. Classificazione funzionale dei tumori e delle lesioni similtumorali delle paratiroidi.

Rif.: Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (Eds): World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Endocrine Tumours. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 1980, 2nd edition 2000)

Carcinoma

Clinica

I carcinomi della paratiroide sono rari (1-2% di tutte le neoplasie della paratiroide), hanno un picco di incidenza più basso rispetto agli adenomi (45-55aa.) e, diversamente da questi, un rapporto M:F=1:1.

La maggior parte dei carcinomi paratiroidei è associata ad iperparatiroidismo. I carcinomi non funzionanti sono rari^[3].

La neoplasia metastatizza ai linfonodi cervicali e mediastinici, ai polmoni, alle ossa e al fegato.

I "tumori bruni", benigni, causati dall'iperparatiroidismo grave, incluso quello sostenuto dal carcinoma paratiroideo, e il fibroma ossificante, un componente della sindrome ereditaria IPT-JT (iperparatiroidismo associato a tumori delle ossa mascellari), possono mimare una metastasi ossea da coesistente neoplasia di altra origine.

Nè la dimensione né lo stato linfonodale sono fattori prognostici significativi in questa neoplasia, per la quale non esiste un sistema di stadiazione^[3].

Quadro macroscopico

I carcinomi possono essere indistinguibili dagli adenomi, tuttavia costituiscono spesso (75% dei casi) masse più ampie di questi ultimi, palpabili, con un peso medio di 12 g (contro il peso dell'adenoma, di solito inferiore a 1g), di consistenza dura e colore grigiastro, con occasionali foci di necrosi; talora sono adese alle strutture circostanti^[3].

Quadro microscopico

La diagnosi microscopica di carcinoma è spesso difficile: alcuni carcinomi, infatti, sono pressoché indistinguibili dall'adenoma, mentre altri sono francamente anaplastici.

Come nell'adenoma, le cellule neoplastiche (per lo più cellule principali, raramente oncocitarie), di forma poligonale, possono disporsi in cordoni, trabecole, nidi e aree solide; sono anche possibili, seppure di rado, pattern acinari o pseudofollicolari, formazione di rosette o pattern a fasci di cellule fusiformi.

Occasionalmente la proliferazione neoplastica è costituita prevalentemente da piccole cellule con elevato rapporto nucleo/citoplasma. E' possibile anche la produzione di amiloide.

In alcuni casi i nuclei sono blandi e uniformi, con o senza pochi altri sparsi nuclei grandi ed ipercromici; in altri casi, al contrario, sono prevalentemente e marcatamente pleomorfi e con nucleoli prominenti. Non esiste un sistema di "grading" generalmente accettato.

La presenza di ampi tralci fibrotici (figg.1 e 2B) e di un pattern trabecolare di crescita (fig. 2A) si sono rilevati essere statisticamente più frequen-

ti nei carcinomi che negli adenomi atipici ($P < .001$)^[23]; per quanto riguarda la prima caratteristica, il Patologo deve saper distinguere i setti di fibrosi reattiva al carcinoma (che devono essere associati ad un pattern architetturale nodulare di tipo espansivo) dalle aree di fibrosi che conseguono ad emorragie o a precedenti manovre chirurgiche.

L'attività mitotica è variabile e largamente sovrapponibile a quella dell'adenoma, dell'adenoma atipico o dell'iperplasia.

Si conviene che la presenza di sparsi focolai di necrosi coagulativa, di macronucleoli e di più di 5 mitosi x 50HPF (campi microscopici ad alto ingrandimento) costituisca una triade suggestiva di elevato rischio di comportamento maligno^[3].

In ogni caso, c'è accordo sul fatto che il riscontro di più di 1mitosi/10HPF obblighi il Patologo ad una meticolosa ricerca di altri aspetti morfologici di malignità^[23]. Anche se per alcuni Autori una mitosi atipica è virtualmente diagnostica di malignità, per quanto detto finora, sono altri i criteri morfologici principali di tale categoria attualmente considerati e cioè l'invasione vascolare, l'invasione perineurale e l'invasione dei tessuti molli (fig.3 C-D) (tab. III)^[3, 23]. L'invasione solo capsulare (fig. 2E), definita come la protrusione di aggregati di cellule neoplastiche attraverso la capsula, non è ritenuta criterio diagnostico assoluto di malignità, perché possibile conseguenza di rimaneggiamento post-emorragico e perché è osservata anche negli adenomi atipici (anche se al riguardo di questi ultimi esiste il dubbio che banali aggregati cellulari intracapsulari siano stati interpretati come invasione "vera", anziché come "pseudoinvasione")^[23]. L'invasione perineurale è rara (20%).

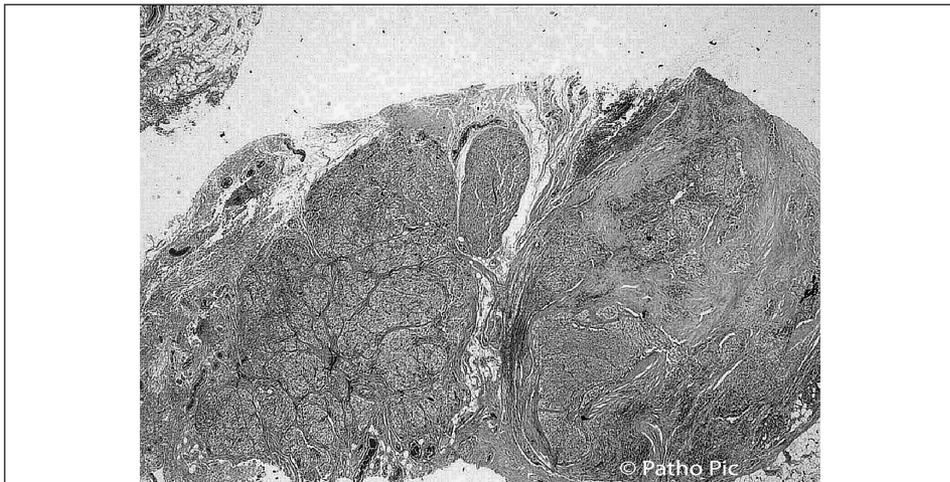


Fig. 1. Carcinoma paratiroido con crescita infiltrativa e con ampi tralci di tessuto connettivo fibroso denso (reazione fibrosa "desmoplastica"). foto: © Patho Pic

Per quanto concerne l'interpretazione del criterio di malignità costituito dall'estensione neoplastica ai tessuti molli, occorre che il Patologo tenga presente, nella diagnosi differenziale, la condizione denominata "paratiromatosi" e cioè la presenza, "naturale" o iatrogena, post-operatoria, di nidi di cellule paratiroidee normali nei tessuti molli del collo^[23].

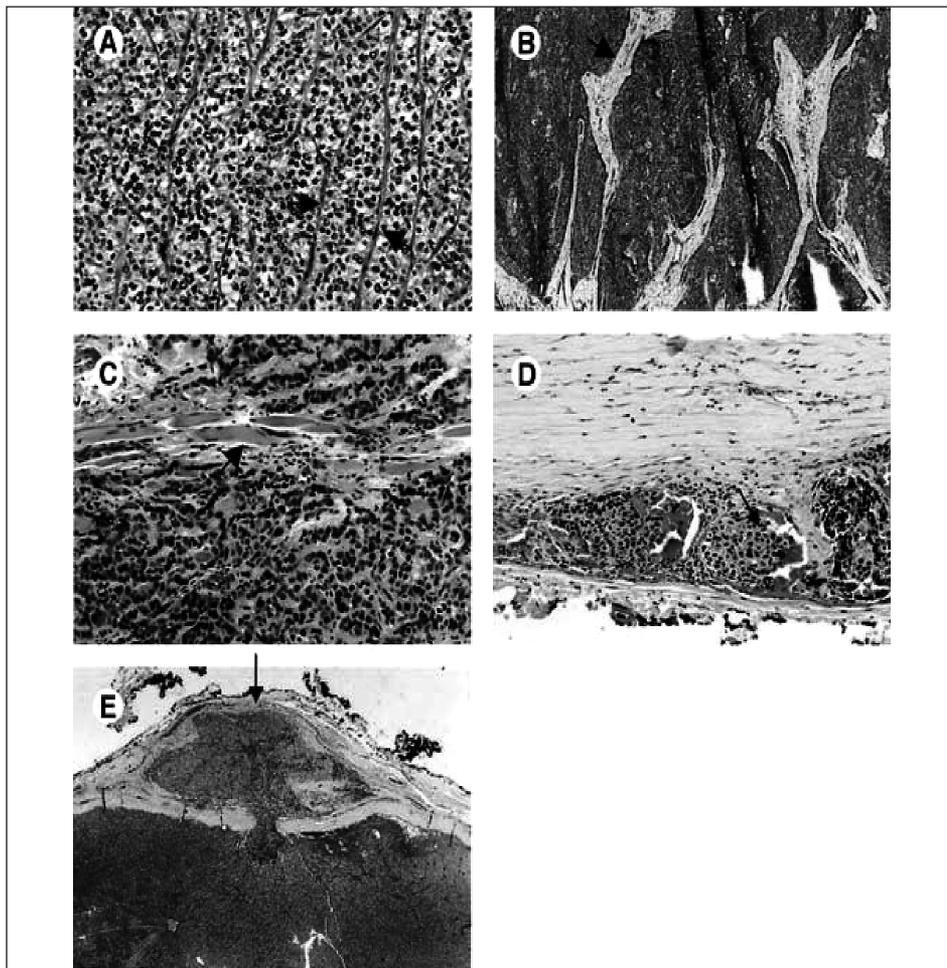
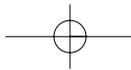


Fig. 2. Carcinoma paratiroideo:

- (A) Pattern di crescita trabecolare di cellule monomorfe
 - (B) Desmoplasia tumorale
 - (C) Infiltrazione neoplastica di muscolo scheletrico
 - (D) Invasione vascolare
 - (E) Invasione capsulare, con protrusione dalla tipica forma di fungo attraverso la capsula di un ampio aggregato di cellule neoplastiche.
- (Ref.23) Permission pending.



<p>Uno qualsiasi dei seguenti criteri è sufficiente per la diagnosi di malignità:</p> <p>1. Invasione di organi o tessuti circostanti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiroide • Esofago • Nervi • Tessuti molli <p>2. Metastasi regionali o a distanza.</p>	<p>Quando mancano i criteri assoluti devono essere presenti almeno 2, preferibilmente 3, di queste caratteristiche per stabilire una diagnosi di malignità:</p> <p>1. Invasione vascolare;</p> <p>2. Invasione capsulare;</p> <p>3. Larghi tralci fibrosi associati a noduli espansivi;</p> <p>4. Necrosi tumorale coagulativa;</p> <p>5. Mitosi >5 su 10 campi microscopici ad alto ingrandimento (40x);</p> <p>6. Campi microscopici costituiti da piccole cellule monotone con alto rapporto nucleo-citoplasma;</p> <p>7. Diffusa atipia cellulare;</p> <p>8. Numerosi macronucleoli.</p>
---	--

Tab. III. Criteri istologici per la diagnosi di carcinoma delle ghiandole paratiroidei

Studi ancillari di immunoistochimica:

- Ki67(indice di proliferazione):valore medio per adenoma 2-3%;per carcinoma;6-8%.
- Proteina RB:perdita di colorazione nucleare nelle cellule tumorali.
- p27: percentuale di cellule positive nell' adenoma 57%; nel carcinoma 14%.

Quando le caratteristiche di malignità non sono sufficienti per la diagnosi di carcinoma,si può parlare di "neoplasia paratiroidea ad incerto potenziale di malignità" o di "adenoma atipico".

Rif. Chan JKC: Thyroid and Parathyroid. in: Fletcher C.(Ed): Diagnostic Histopathology of Tumours. Churchill Livingstone 2nd edition 2003;^{44, 75}.

Immunoistochimica

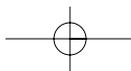
Le cellule tumorali sono positive per citocheratine, markers neuroendocrini e PTH.

Per quanto riguarda l'immunoistochimica delle proteine del ciclo cellulare p27, bcl-2, mdm2 e Ki-67 (fig. 3) si è osservato che tre fenotipi molecolari:

[p27(+)/bcl-2(-)/Ki67(+)/mdm2(-)], [p27(-)/bcl-2(-)/Ki-67(-)/mdm2(-)], e [p27(-)/bcl-2(+)/Ki67(+)/mdm2(-)] sono stati identificati solo nel carcinoma paratiroideo rispetto all'adenoma atipico e all'adenoma (nei quali soli si può riscontrare il pattern [p27(+)/bcl-2(+)/Ki67(-)/mdm2(+)] e in una percentuale non superiore al 30% dei casi (v. tabella riassuntiva successiva).

Questa caratterizzazione fenotipica è basata solo su pochi pazienti e non fornisce a sufficienza dati confrontabili con i criteri morfologici di cui si è detto; per ora si può affermare che fenotipi molecolari specifici possono supportare la diagnosi di neoplasia paratiroidea benigna o maligna, ma non possono in alcun modo sostituire i criteri morfologici già codificati^[23].

L'ultima e più sorprendente osservazione, relativa a questo tipo di indagine, riguarda la funzione biologica di stimolo proliferativo nell'ambito del



ciclo cellulare di alcuni di questi markers molecolari (bcl-2,Ki67,mdm2), che ci si aspetterebbe essere sovraregolata nei carcinomi, mentre è, al contrario, sottoregolata [23,e Tab.III].

Proteine del ciclo cellulare >		p27	Bcl-2	Ki-67	md m2
A. Carcinoma paratiroideo	1)	+	-	+	-
	2)	-	-	-	-
	3)	-	+	+	-
B. Adenoma atipico o Adenoma		+	+	-	+

Tabella riassuntiva

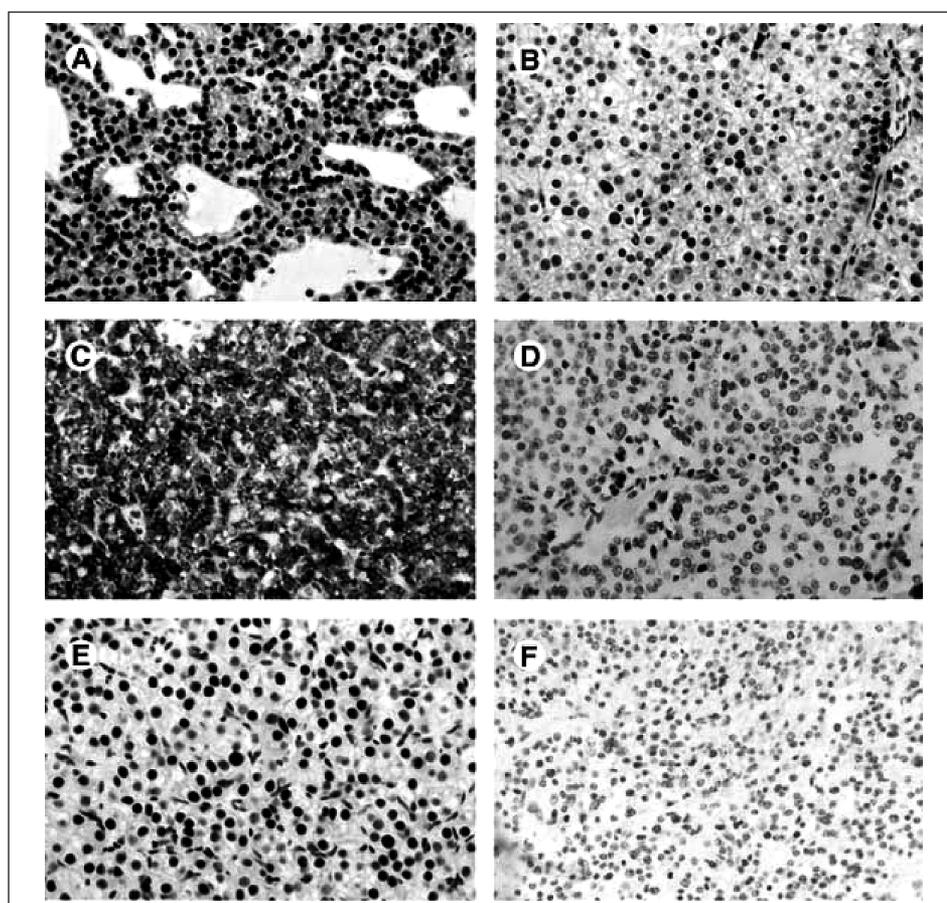


Fig. 3. Immunohistochemica delle proteine regolatrici del ciclo cellulare nelle neoplasie della paratiroide.(A,C,E) mdm2(+) bcl2(+) p27(+) adenoma paratiroideo. (B,D,F) mdm2(-) bcl-2(-)p27(-)carcinoma paratiroideo. (Ref.23) Permission pending

136

Genetica

L'anomalia più frequente (91%) nei carcinomi della paratiroide consiste nella sovraespressione dell'oncogene PRAD1/ciclina D1, localizzato sul cromosoma 11. Si ipotizza che la ciclina D1 inattivi il prodotto del gene oncosoppressore retinoblastoma (RB), facilitando così la tumorigenesi [3,13,16]. Altrettanto frequente è l'inattivazione del gene RB, tanto che la determinazione del suo stato funzionale potrebbe diventare un importante marker diagnostico per tale patologia [7].

La sovraespressione di Ciclina D1, con o senza riarrangiamento monoclonale del gene PRAD1/ Cyclin D1 con il gene PTH, si trova anche nel 20-40% degli adenomi e nel 60% delle iperplasie (ma non nel parenchima normale), ciò che limita il valore della determinazione immunohistochemica di questo marker ai fini della diagnosi differenziale [27].

Mutazioni germinali inattivanti del gene 73 del ciclo della divisione cellulare HRPT2 (o CDC73), localizzato su 1q25, oncosoppressore, che codifica la proteina parafibromina (nota 1), importante nella modificazione e nelle funzioni dell'istone, sono tipiche dei carcinomi associati all'iperparatiroidismo ereditario (HPT-JT, FIH) [3,4,20]: il riscontro di analoghe mutazioni nei carcinomi apparentemente sporadici può essere indice di una sindrome HPT-JT latente o di una sua variante fenotipica [20].

Mutazioni di tipo somatico per lo stesso gene caratterizzano invece molti carcinomi sporadici "veri" [20].

E' importante segnalare, infine, che le regioni cromosomiche di solito perdute negli adenomi paratiroidei, incluso l'11q (dove è localizzato il gene MEN1) sono perdute di rado, se mai, nei carcinomi.

Su questa osservazione si basa l'ipotesi che almeno la maggior parte dei carcinomi non insorga su preesistenti adenomi [3], mentre solo eccezionalmente si riporta la sequenza adenoma-carcinoma [11].

Adenoma

Clinica

La maggior parte degli adenomi sono funzionanti e nelle casistiche più ampie risultano essere responsabili dell'85% dei casi di iperparatiroidismo primitivo. La sintomatologia è identica a quella delle iperplasie primitive.

Ne sono colpite maggiormente le donne (75%) fra i 50 e i 60 anni di età.

1 Nota: a proposito della proteina parafibromina, un recente studio [8] dimostra che la perdita completa di colorazione immunohistochemica nucleare si verifica spesso non solo in carcinomi paratiroidei apparentemente sporadici e in quelli HPT-JT correlati, ma anche negli adenomi HPT-JT correlati, diversamente dagli adenomi sporadici, ciò che introduce un ulteriore criterio di diagnosi differenziale fra queste due ultime entità.

Quadro macroscopico

L'adenoma può insorgere in qualunque ghiandola paratiroide (PT) (ma più spesso in quelle inferiori) e nelle paratiroidi ectopiche (mediastino, tiroide, timo, dietro o nella faringe e nell'esofago) o in quelle soprannumerarie.

Si sviluppa esternamente alla ghiandola, di cui può residuare (50-60% dei casi) una rima di colore giallastro prossima all'ilo vascolare (fig. 4).

La forma può essere rotonda, ellissoide, reniforme, o appiattita e allungata; il peso è di solito inferiore a 1g. E' avvolto da una delicata capsula e ha superficie di taglio giallo-brunstra, talvolta vagamente lobulata. Negli adenomi di maggiori dimensioni si possono osservare emorragie, degenerazione cistica e depositi di calcio^[9]. La degenerazione cistica è particolarmente frequente negli adenomi paratiroidei della sindrome ereditaria HPT-JT^[24].

E' ancora ammessa, anche se rara, la possibilità di un adenoma "doppio"^[1,2,12,14,25,26] (vd appendice).

Quadro microscopico

La lesione è ben circoscritta (fig. 4) omogenea, eccezionalmente multinodulare, raramente papillare, costituita nella maggior parte dei casi da cellule principali spesso più ampie di quelle normali, con disposizione in cordoni, acini, pseudofollicoli, microcisti, o con crescita diffusa (fig 5), associate ad una delicata trama vascolare capillare. Quando organizzate in pseudofollicoli, si osserva la presenza di materiale endoluminale eosinofilo simil-colloideo che spesso si colora con Rosso Congo. Le cellule hanno nuclei generalmente rotondi, con cromatina densa e occasionali piccoli nucleoli, e tendenti alla disposizione a palizzata lungo il polo vascolare della cellula; il citoplasma è debolmente eosinofilo, talora chiaro (vacuolato), generalmente non contiene lipidi neutri o può talora contenerne in piccoli, sparsi depositi, più piccoli di quelli contenuti nelle cellule principali normali. Possono esserci, come in altri tumori endocrini benigni, nidi di cellule con nucleo ipercromico, di forma bizzarra. Cellule oncocitarie sparse o in aggregati possono essere commiste alle cellule principali. Le mitosi sono rare.

Le cellule adipose sono di norma assenti o rare.

Varianti istologiche, con alcuni aspetti di diagnosi differenziale

a) *Adenoma oncocitario (od ossifilo)*: per definizione composto per il 90% o più da cellule ossifile, di solito non funzionante, raramente funzionante, caratterizzato, all'esame ultrastrutturale, da citoplasma stipato di mitocondri. Le cellule hanno membrane tipicamente ben distinte, ciò che le contraddistingue dalle cellule dell'adenoma ossifilo della tiroide, con il quale può essere confuso.

b) *Adenoma a cellule chiare-acquose*: molto raro (non più di 4-5 casi

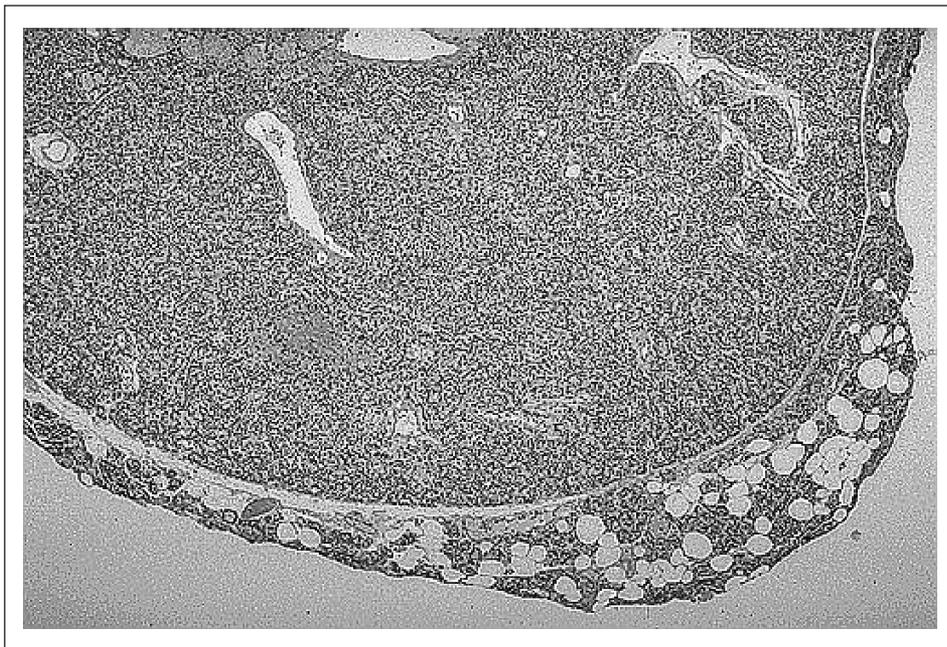


Fig. 4. Adenoma paratiroideo, con sottile capsula connettivale che lo separa da una rima di parenchima normocellulato. medic.uth.tmc.edu Permission pending.

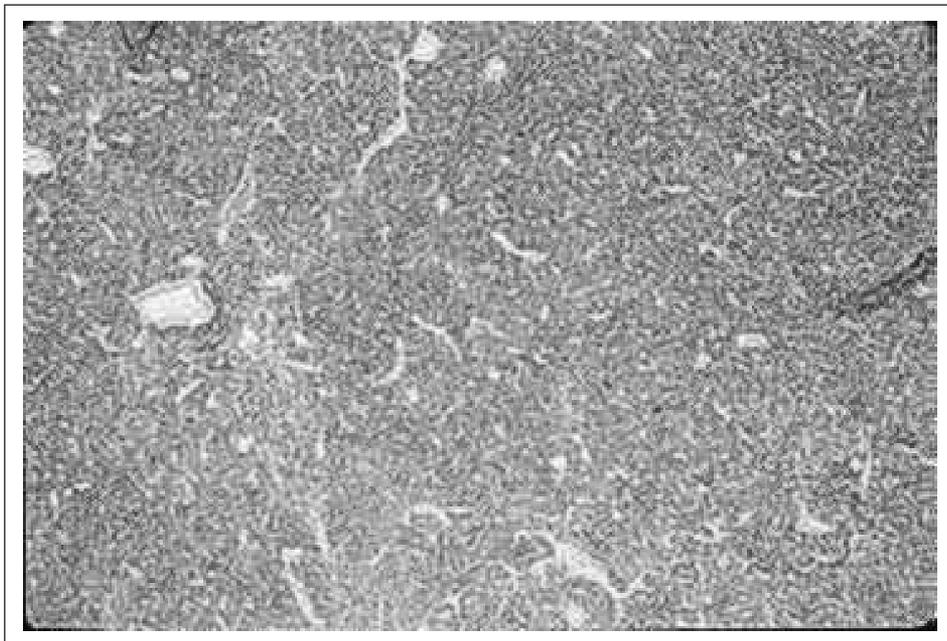


Fig. 5. Adenoma paratiroideo a cellule principali. library.med.utah Permission pending.

riportati nella letteratura), costituito, nonostante il nome, solo di rado da cellule completamente "chiare", bensì anche variabilmente vacuolate, schiumose, granulari, con bassa concentrazione di PTH.

E' opportuno ricordare, a questo punto, che le ghiandole paratiroidi normali non contengono cellule chiare-acquose. Le cellule chiare acquose hanno un'ultrastruttura specifica, con citoplasma pieno di ampi vacuoli, probabilmente vescicole secretorie anomale, che non si riscontrano nelle cellule principali vacuolate della ghiandola normale. Le cellule chiare-acquose sono presenti solo nell'iperplasia a cellule chiare-acquose e nell'adenoma a cellule chiare-acquose^[14]. E' stato segnalato un unico caso di doppio adenoma^[14] in cui, però, come riconosciuto dagli Autori, l'evidenza di monoclonalità per entrambe le lesioni non esclude la possibilità di una condizione di iperplasia asimmetrica.

c) *Lipoadenoma (amartoma paratiroideo)*: di solito funzionante, costituito da ghiandole associate ad ampie aree di tessuto adiposo maturo (dal 20% al 90%). E' una neoplasia di notevoli dimensioni: senza questa informazione, può essere scambiato per una paratiroide normale.

d) *Lipotimoadenoma*: combina gli aspetti del timolipoma e del lipoadenoma della paratiroide.

e) *Adenoma papillare*: l'architettura è in realtà pseudopapillare, per desquamazione di frammenti di tessuto neoplastico, ma può dare origine ad un problema di diagnosi differenziale con il carcinoma papillare della tiroide.

f) *Cisti paratiroidea con ipercalcemia*: rappresenta la degenerazione cistica di un adenoma^[6].

g) *Adenoma atipico*: mostra alcune caratteristiche morfologiche caratteristiche dei carcinomi paratiroidi (ampie bande fibrose, crescita trabecolare, pseudoinvasione capsulare), ma non invasione vascolare né metastasi, e raramente un indice mitotico aumentato.

In base a questo è considerata una neoplasia ad incerto potenziale di malignità (tab. III).

Immunoistochimica

Le cellule principali sono positive per citocheratine a basso peso molecolare, markers pan-neuroendocrini (Cromogranina A, Sinaptofisina) e PTH. Il TTF1 e la tireoglobulina sono negativi e quindi di aiuto nella diagnosi differenziale con le lesioni tiroidee.

Genetica

Nel 20-40% degli adenomi si verifica un riarrangiamento dell'oncogene PRAD1/CyclinD1 con il gene PTH, che ha per conseguenza la sovraespressione della Ciclina D1^[9] (vd.paragrafo precedente).

Altre anomalie cromosomiche identificate comprendono la perdita di eterozigotità (LOH) dei cromosomi 11p,11q ,1p, 1q ,6q e 15q^[19]. Sono inoltre di possibile riscontro: la mutazione e/o la delezione somatica del gene

oncosoppressore MEN1(11q13)nel 12-19% dei casi; mutazioni somatiche inattivanti del gene HPRT (1q) nel 4% dei casi^[9].

Appendice

Le prospettive di diagnosi differenziale della neoplasia sporadica benigna delle paratiroidi sulla base del "gene expression profiling"^[17]

Sulla base dei dati precedentemente esposti, risulta evidente che la distinzione fra neoplasia paratiroidea singola (adenoma) e neoplasia paratiroidea multipla (adenoma doppio ed iperplasia primitiva non familiare) non sia generalmente attendibile secondo i comuni criteri morfologici. Le ghiandole iperplastiche possono avere una rima di tessuto paratiroideo residuo, come molti ma non tutti gli adenomi; i lipidi intracitoplasmatici possono essere presenti fin nel 15% delle ghiandole anormalmente funzionanti; la presenza di più tipi cellulari (cellule chiare, cellule principali, cellule ossifile) si può riscontrare sia nell'adenoma che nell'iperplasia; un lieve pleomorfismo nucleare, inoltre, può essere presente anche nell'iperplasia, sebbene, quando pronunciato, si debba considerare la diagnosi di adenoma. E' il fenomeno di uno sviluppo asincrono di neoplasia multipla (con recidiva di iperparatiroidismo) che svela l'errore diagnostico, quando la diagnosi precedente di adenoma aveva ovviamente comportato l'escissione di una sola ghiandola, invece della Paratiroidectomia (PTX) subtotale, come d'obbligo in caso di neoplasia multipla^[15, 25]. L'analisi genetica secondo tecniche di microarray (nota 2) pone le premesse per una riclassificazione su base molecolare della neoplasia benigna delle paratiroidi che distingue la neoplasia singola dalla neoplasia multighiandolare. La tabella sottoriportata (tab. IV)^[17] contiene l'elenco dei numerosi geni che sono ritenuti implicati nella patogenesi della neoplasia paratiroidea sporadica benigna .

Risulta che l'adenoma singolo è caratterizzato dalla down- regulation di BRCA1, BRCA2 e p95, che sono parte di un ampio complesso proteico composto da oncosoppressori, sensori di danno del DNA e trasduttori di segnale, chiamato BASC ("BRCA1-associated genome surveillance complex), la cui disregolazione può spiegare l'elevata quantità di danno cromosomico propria di questa neoplasia. La neoplasia multighiandolare, invece, mostra il dato sorprendente di sovraespressione di un elevato numero di geni correlati allo sviluppo o alle malattie degenerative del sistema nervoso centrale, la maggior parte dei quali codifica proteine che subiscono ampie modificazioni translazionali. Si può quindi prospettare la teoria che la neoplasia paratiroidea multighiandolare, che rappresenta

2 Nota: la descrizione dettagliata di questi metodi è disponibile in Morr_et_alSupplementary_Info.doc all'<http://ajp.amjpathol.org> dove si dimostra l'osservanza delle linee guida indicate dalla Microarray Gene Expression Data Society (www.mged.org/miame).

	Change	Symbol	Gene name	Summary
Adenoma	↑	CHK2	Checkpoint kinase2	DNA repair
	↑	GADD45G	Growth arrest and DNA-damage-inducible, gamma	DNA repair
	↑	GADD45A	Growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	DNA repair
	↑	GADD45B	Growth arrest and DNA-damage-inducible, beta	DNA repair
	↑	CHEK1	CHK1 checkpoint homolog (S. pombe)	DNA repair, signal transduction resulting in cell cycle arrest
	↑	NBS1	Nijmegen breakage syndrome1 (nibrin)	Cell cycle checkpoint; damaged DNA binding; double-strand break repair
	↓	CCNA2	Cyclin A2	Promotes both cell cycle G1/S and G2/M transitions
	↓	CDC25C	Cell division cycle 25C	Triggers entry into mitosis
	↓	CDC14A	CD14 cell division cycle 14 homolog A(S. cerevisiae)	Involved in the exit of cell mitosis and initiation of DNA replication
	↓	CDKN1C	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C(p57, Kip2)	Negative regulation of cell proliferation
	↓	BRCA1	Breast cancer 1, early onset	DNA repair
	↓	BRCA2	Breast cancer 2, early onset	DNA repair
Multiple gland neoplasia	↑	NEFH	Neurofilament, heavy polypeptide 200 kd	Abnormalities in neural migration in brain development in Down syndrome
	↑	NRP1	Neuropilin1	Regulate VEGF-induced angiogenesis
	↑	PRX	Periaxin	Dejerine-Sottas neuropathy
	↑	PAFAH1B3	Platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform Ib, gamma subunit 29kd	Mental retardation
	↑	GLB1	Galactosidase, beta1	GM1-gangliosidosis
	↑	IDUA	Iduronidase, alpha-L	Mucopolysaccharidosis type1
	↑	HEXB	Hexosaminidase B(beta polypeptide)	Sandhoff disease (GM2-gangliosidosis type 2)
	↑	GAA	Glucosidase, alpha; acid	Pompe's disease
	↑	MANBA	Mannosidase, beta A, lysosomal	Beta-mannosidosis
	↑	NAGLU	N-acetylglucosaminidase, alpha	Sanfilippo syndrome, type B
	↑	GUSB	Glucuronidase, beta	Mucopolysaccharidosis type VII
	↑	MAN2B1	Mannosidase, alpha, class 2B, member 1	Mannosidosis, alpha Types I and II

Tab. IV. I geni di potenziale rilevanza biologica nella neoplasia paratiroidea sporadica benigna

la crescita autonoma, sincrona o asincrona, in due (cd “doppio adenoma”), tre o tutt’e quattro le ghiandole, sia un’entità ben distinta dall’adenoma “singolo”. Questi dati hanno un impatto pratico ancora pressoché nullo, ma è molto probabile che in futuro markers sierologici identificati da tali studi possano diventare di uso comune per la diagnosi preoperatoria di queste entità, e sostituire così l’unico gold standard attuale di esclusione di malattia multighiandolare che è il follow-up clinico, a seguito di asportazione di un adenoma paratiroideo singolo.

Bibliografia

- 1) Attie JN, Bock G, Auguste LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery* 1990,108:1014-1019.
 - 2) Baloch ZW, LiVolsi VA. Double adenoma of the parathyroid gland: does the entity exist? *Arch Pathol Lab Med* 2001,125:178-179.
 - 3) Bondeson L, Grimelius L, DeLellis RA, et al. Parathyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C(eds): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. IARC PRESS: Lyon 2004 pp124-127.
 - 4) Bradley KJ, Cavaco BM, Bowl MR, et al. Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):299-306.
 - 5) Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *Journal of Internal Medicine* 2005;257:27- 37.
 - 6) Carney JA. Salivary heterotopia, cysts, and parathyroid gland: branchial pouch derivatives and remnants. *Am J Surg Pathol* 2000,24:837-845.
 - 7) Cryns VL, Thor A, Xu HJ, et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 330:757-761.
 - 8) Gill AJ, Clarkson A, Gimm O. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-Jaw tumor(HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 30(9), September 2006, pp 1140-1149.
 - 9) Grimelius L, DeLellis RA, Bondeson L, et al. Parathyroid adenoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C(Eds): *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. IARC PRESS: Lyon 2004 pp 128-132.
 - 10) Haghghi P, Astarita RW, Wepsic HT, Wolf PL. Concurrent primary parathyroid hyperplasia and parathyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1983 Jul;107(7):349-50.
 - 11) Ito Y, Iwase H, Tanaka H, et al. Metachronous primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma and a subsequent carcinoma: report of a case. *Sur. Today*. 2001; 31:895-898.
 - 12) Kakimoto K, Shiba M, Matsuoka Y, Hra T, Oda M, Yoshioka T, Koide T. Non- synchronous double adenoma of the parathyroid gland. *Int J Urol*. 1998 Sep;5(5):490-2.
 - 13) Kitola S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am J Pathol* 2000 157:579-586
 - 14) Kuhel WI, Gonzales D, Hoda SA, et al. Synchronous water-clear cell double parathyroid adenomas. A hitherto uncharacterised entity? *Arch Pathol Lab Med:Vol.125, No 2, pp256-259*.
 - 15) Larian B, Alavi S, Roesler J, et al. The role of hyperplasia in multiple parathyroid adenomas. *Head Neck* 2001,23:134-139.
 - 16) Mittendorf EA, McHenry C. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2005;89:136-142.
 - 17) Morrison C, Farrar W, Kneile J, et al. Molecular classification of parathyroid neoplasia by gene expressing profiling. *Am J Surg Pathol* 2004;165:565-576.
-

- 18) Prinz RA, Barbato AL, Breithwaite SS, et al. Prior irradiation and the development of coexistent differentiated thyroid cancer and Hyperparathyroidism. *Cancer* 43:1078-1083,1979.
 - 19) Shan I, Yang Q, Nakamura Y, et al. Frequent loss of heterozigosity at 1p36.3 and p73 abnormality in parathyroid adenomas. *Mod Pathol.* 2001 Apr;14(4):272-8.
 - 20) 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 Oct 30;349(18):1722-9.
 - 21) Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 Sep;29(3):451-64.Review.
 - 22) Sinha S, Sinha A, McPherson GAD. Synchronous sporadic carcinoma and primary hyperplasia of the parathyroid glands: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2006;14:336.
 - 23) Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms:clinical, histological and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* January 2003 volume 34 n.1.
 - 24) Teh BT, Sweet KM, Morrison CD. Hyperparathyroidism-Jaw tumour syndrome. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.*
 - 25) IARC PRESS: Lyon 2004 pp 228-229.
 - 26) Tezelman S, Shen W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Persistent or recurrent hyperparathyroidism in patients with double adenomas. *Surgery* 1995;118:1115-1122.
 - 27) Tezelman S, Shen W, Shaver JK, et al. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics Before and after parathyroidectomy. *ANNALS OF SURGERY* Vol 218, No.3, 300-309. 1993 J.B. Lippincott Company.
 - 28) Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, Bromley C, Robinson RA. Expression of Cyclin 1 parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1999;12:412-416.
 - 29) Warner JV, Epstein M, Sweet A, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications.
-

LE SINDROMI DA IPERPARATIROIDISMO FAMILIARE

A.PERASOLE

L'IPT su base eredofamiliare è raro, riscontrandosi in meno del 5% dei casi, e comprende l'adenomatosi poliendocrina (MEN I e MEN IIa), l'iperparatiroidismo associato a tumori mascellari (ITM), l'iperparatiroidismo familiare isolato (IFAI), la ipercalcemia familiare ipocalciurica (IFI) e la iperplasia paratiroidea neonatale severa (IPNS).

- La MEN tipo I è la causa di circa 20 diversi tipi di sindromi endocrine e patologie non endocrine, caratterizzate da una diversa espressione clinica e penetranza. E' ereditata con modalità autosomica dominante e diagnosticabile allorquando nel soggetto siano riscontrabili almeno 2 delle 3 principali sindromi endocrine MEN-correlate (adenomi paratiroidi, tumori entero-pancreatici endocrini e tumori adenoipofisari). Analogamente la familiarità si accerta con la dimostrazione della presenza di almeno 1 delle 3 sindromi endocrine in un parente di 1° grado del paziente. La sindrome da IPT è dovuta nel 90% dei casi di MEN1 ad un'iperplasia ghiandolare asimmetrica associata o non con altre anomalie endocrine ed ha una penetranza del 90% a 40 anni e quasi del 100% a 50-60^[4].
- La MEN tipo IIa rappresenta circa il 75% di tutti i pazienti costituenti il gruppo delle MEN di tipo II. È una sindrome ereditaria a carattere autosomico dominante, causata da una mutazione germinale attivante il proto-oncogene RET e caratterizzata dalla presenza costante del carcinoma midollare della tiroide (CMT). Al CMT possono associarsi il feocromocitoma mono- o bilaterale (penetranza del 50%) ed i tumori multighiandolari delle paratiroidi (penetranza del 20-30%). Le varianti cliniche di MEN IIa sono rappresentate dalla forma familiare di CMT, dalla forma associata a lichen amiloidosico cutaneo e dalla forma associata a malattia di Hirschprung. In questi pazienti l'iperparatiroidismo è spesso asintomatico e mostra un decorso più mite rispetto alla forma associata alla MEN1; spesso, inoltre, appaiono interessate meno di 4 ghiandole.
- La sindrome da ITM rappresenta un'altra sindrome da IPT ereditaria, trasmessa con modalità autosomica dominante, che può essere associata ad un difetto genetico mappato sul cromosoma 1q21-q32 (HRPT2/Fibromina)^[6,28]. La patologia paratiroidea osservabile in questa sindrome è particolarmente aggressiva: questi pazienti presentano spesso un adenoma paratiroideo cistico associato a fibromi ossificanti della mandibola o della mascella ed una aumentata incidenza (15%) di carcinomi della paratiroide. Possono inoltre associarsi il tumore di Wilms, la malattia policistica o amartomi del rene
[12,18,10,26,16,27,8]

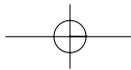
- L'IFAI è una forma di iperparatiroidismo primitivo familiare isolato che, a differenza delle MEN, è caratterizzato dall'esistenza della sola patologia paratiroidea in assenza di altre patologie endocrine. Può essere conseguente a mutazione del gene HRPT2, come accade per la sindrome da ITM o a mutazione del gene MEN1. Un altro locus implicato nella genesi di questa malattia, denominato HRPT3 è stato mappato sul cromosoma 2p14-p13.3.
- La IFI e la IPNS rappresentano patologie ereditarie di rara osservazione, causate, rispettivamente, da una mutazione eterozigote ed omozigote inattivante il recettore del Ca⁺⁺ (Calcium sensing receptor: CASR), e solitamente non associate ad altre sindromi da iperfunzione endocrina. Il CASR rappresenta il recettore di membrana citoplasmatica presente nelle cellule principali delle paratiroidi e nelle cellule dei tubuli renali, deputato a rilevare i livelli circolanti di Ca⁺⁺ plasmatico e a modulare sia la produzione di PTH sia l'escrezione renale di Ca⁺⁺ al variare del set-point calcemico (valore plasmatico corrispondente ad una secrezione emimassimale di PTH). Il CASR mutato in questi pazienti risponde in maniera anomala a livelli di Ca⁺⁺ plasmatico inferiori al set-point, causando un aumento stabile della calcemia attraverso la iperincrezione di PTH e la ridotta escrezione renale di Ca⁺⁺.

L'età di comparsa di queste forme eredo-familiari è in genere precoce, solitamente inferiore ai 20-25 anni, ben più precoce delle forme sporadiche riscontrabili solitamente intorno ai 50-55 anni^[30,15] e ciò è dovuto alla elevata penetranza della malattia paratiroidea (tab. I).

Malattia	Modalità di trasmissione	Gene responsabile	Mappatura cromosomica	Penetranza	Tumori associati
MEN I	AD	MEN1	11q13	Elevata penetranza (circa 90%), multighiandolare	Ipofisi, TEP
MEN IIA	AD	RET	10q21	Bassa penetranza (circa 20%), multighiandolare/adenoma	CMT, feocromocitoma
IFAI	AD	HRPT2	1q21-q32	Adenoma / multighiandolare	-
	AD	MEN1	11q13	Adenoma / multighiandolare	-
	AD	HRPT3	2p14-p13.3	Adenoma / multighiandolare	-
ITM	AD	HRPT2	1q21-q32	Tumori cistici delle paratiroidi; 15% di rischio di insorgenza di ca. paratiroideo	Tumori mascellari, lesioni renali (v. testo)
IFI	AD	CASR	3q13-21	Lieve iperplasia paratiroidea	-
IPNS	AR, AD	CASR	3q13-21	Marcata iperplasia paratiroidea	-

MEN= neoplasia endocrina multipla; ITM= sindrome da iperparatiroidismo associato a tumori mascellari; IFAI= iperparatiroidismo familiare isolato; IFI= ipercalcemia familiare ipercalcica; IPNS= Iperparatiroidismo neonatale severo; TEP= tumori endocrini pancreatici; CMT= carcinoma midollare della tiroide.

Tab. I. Iperparatiroidismo su base erodofamiliare, caratteristiche genetiche, epoca di presentazione ed aspetti clinici associati.



Basi molecolari dell'IPT ereditaria

Alcune anomalie genetiche responsabili della tumorigenesi nella paratiroide sono state dapprima proposte nel caso dell'adenoma solitario, la cui monoclonalità è stata dimostrata con lo studio della inattivazione del cromosoma X ^[2,24,20]. Questa lesione può, tuttavia, riconoscere una genesi multifattoriale, conseguente alla produzione ed accumulo di più tipi di mutazioni. Alla possibile mutazione iniziale (promuovente o l'attivazione di un proto-oncogene o la inattivazione di un gene onco-soppressore), si possono aggiungere successivamente altri eventi capaci di condizionare ed accelerarne la trasformazione neoplastica. Tra questi si ricordano l'attivazione di meccanismi aberranti di metilazione del DNA, mutazioni puntiformi, aberrazioni cromosomiche come delezioni o inserzioni o, ancora, riarrangiamenti con acquisizione o perdita di parti di cromosoma, come, ad es., PRAD1. Questo e il gene del PTH localizzato sul cromosoma 11 in posizione 11p15 ^[19,31], sono in particolare coinvolti nell'adenoma sporadico, mentre le lesioni ereditarie riconoscono altri meccanismi genetici.

Riassumiamo qui le principali anomalie genetiche coinvolte nella tumorigenesi paratiroidea sporadica ed ereditaria.

• Ciclina D1 / PRAD 1

Nel 40% circa dei pazienti con adenoma paratiroideo è evidenziabile un riarrangiamento monoallelico del gene che codifica per il PTH ^[2] con inversione pericentromerica del cromosoma 11. A seguito di tale mutazione, la porzione 5-terminale della sequenza regolatrice del gene del PTH, situato in 11p, a monte del gene della ciclina D1 (PRAD1), viene ad essere localizzata in 11q13 giustapposta al gene PRAD1 (fig. 1).

La iperespressione del gene PRAD1 provoca in tal modo una attivazione importante dei meccanismi di crescita e replicazione cellulare.

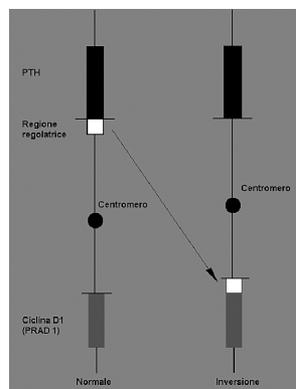
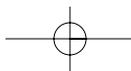


Fig. 1. Inversione pericentromerica del cromosoma 11 con apposizione della sequenza regolatrice del gene del PTH a monte del gene della Ciclina D1.



L'allele non interessato dal processo di riarrangiamento assicura all'elemento tumorale una normale produzione di ormone. Altri difetti genetici associati alla iperespressione del gene PRAD1 sono la perdita del cromosoma 1 (40%) e la perdita bi-allelica del gene del retinoblastoma.

- MEN1 (Gene oncosoppressore Menina)

Il gene MEN1 è localizzato sul cromosoma 11 in posizione q13 e comprende 10 esoni con una porzione di 1830 paia di basi codificante una proteina di 610 amminoacidi denominata menina.

La menina è una proteina in prevalenza nucleare, suscettibile di attivazione da parte di numerosi fattori tra i quali si ricordano principalmente il fattore di trascrizione 1 (JunD). La più frequente anomalia genetica riscontrabile negli adenomi paratiroidei in corso di MEN1 è la perdita di eterozigotità della porzione 11q. Le mutazioni del gene MEN1 sono state rilevate in circa il 27% degli adenomi sporadici delle paratiroidi ^[14,5,11, 20,29] e ciò rappresenta una buona evidenza che tale mutazione possa essere coinvolta anche nella tumorigenesi non familiare.

Questo gene, analogamente al gene Ciclina D1/PRAD1 è localizzato sul cromosoma 11 ma in posizione 11q13 ^[17], e posto a maggior distanza dal gene PRAD1.

Nella genesi di questa malattia i due alleli del gene menina risulterebbero coinvolti in tempi successivi per cui una prima mutazione, interessante il primo dei due alleli, sarebbe trasmessa con modalità dominante da uno dei genitori. La malattia quindi si manifesterebbe solo quando un secondo evento mutazionale renda inattivo l'altro allele sano.

Circa il 20% delle famiglie con MEN1 clinicamente accertata risultano negative alla ricerca della mutazione e ciò può riflettere l'esistenza di mutazioni di parti non ancora conosciute del gene MEN1 ^[4].

- MEN 2A

Mutazioni germinali del proto-oncogene RET, localizzato nella regione 10q11.2 in zona pericentromerica, sono state identificate in soggetti affetti da questa sindrome clinica. Il RET comprende 21 esoni ed è costituito da una porzione extramembrana ricca in cisteina, un dominio trans membrana ed una componente intracellulare con funzione tirosinchinasica. Mutazioni somatiche del gene RET (RET-PTC), sono responsabili della origine di molti carcinomi papillari sporadici della tiroide. Nel caso della MEN2, invece, la mutazione è germinale e dovuta alla modificazione di un amminoacido nella sequenza del gene. Le mutazioni responsabili della sindrome MEN 2A sono limitate agli esoni 10 ed 11 del gene e le tecniche dell'analisi mutazionale sono quelle utilizzate per la sua diagnostica genetica. In questi pazienti la mutazione del RET comporta l'attivazione del recettore a seguito della dimerizzazione o comunque della alterazione del substrato specifico della tiro-

sinchinasi. Nella MEN 2A la mutazione interessa il dominio extracellulare ricco in cisteina che viene sostituita solitamente dall'arginina (TGC → CGC) al codone 634. A differenza della MEN 1, l'IPT si ritrova associato solo nel 10-15% dei casi di MEN 2A e raramente ne è la sua prima manifestazione: inoltre è spesso più lieve o addirittura asintomatico^[21].

• IFI ed IPNS

E' stato dimostrato che il gene CASR mappa sul cromosoma 3 in 3q13.3-q21^[22]. Nei pazienti con IFI ed IPNS sono state dimostrate 2 mutazioni nella struttura del dominio N-terminale extracellulare del CASR ed 1 nel suo tratto intracellulare finale. Sono conosciute circa 40 diverse varianti alleliche caratterizzate da mutazioni puntiformi condizionanti singole sostituzioni aminoacidiche in diverse posizioni del gene (OMIM).

Quadri anatomico-patologici dell'iperplasia a cellule principali sporadica ed ereditaria

L'iperplasia primitiva a cellule principali sporadica (80% dei casi) o ereditaria (20%) è un processo iperplastico "de novo" che interessa tutte le ghiandole paratiroidei.

Si descrivono qui i problemi di interpretazione del quadro morfologico nella diagnostica intra- e postoperatoria.

Esame macroscopico

Nel referto diagnostico intraoperatorio e definitivo il Patologo riporta le caratteristiche macroscopiche salienti del campione accolto (misura, peso colore, consistenza, presenza di eventuali aree necrotiche).

L'esame è condotto secondo un protocollo che prevede la valutazione combinata di tutti i parametri utili a formulare una diagnosi di:

1. Ghiandola paratiroide normale
2. Ghiandola paratiroide iperplastica
3. Adenoma

I parametri macroscopici che orientano per un'adenoma/iperplasia sono il peso della ghiandola (>100 mg/ghiandola nel caso dell'iperplasia, <1 g per l'adenoma; peso normale: circa 30 mg/ghiandola), il colore (rosso scuro o mogano) e le dimensioni (variabile nel caso dell'adenoma con diametro massimo compreso da meno di 1 cm a diversi cm). Le caratteristiche microscopiche da valutare con attenzione sono il rapporto tra quota ghiandolare e tessuto adiposo stromale (rapporto atteso circa di 1:5 corrispondente ad un valore percentuale del 17-20%;) e la presenza di microvacuoli lipidici citoplasmatici nelle cellule parenchimali (fig. 2). La marcata diminuzione sia della quota stromale di tessuto adiposo sia dei lipidi intracellulari deve orientare sempre per un proces-

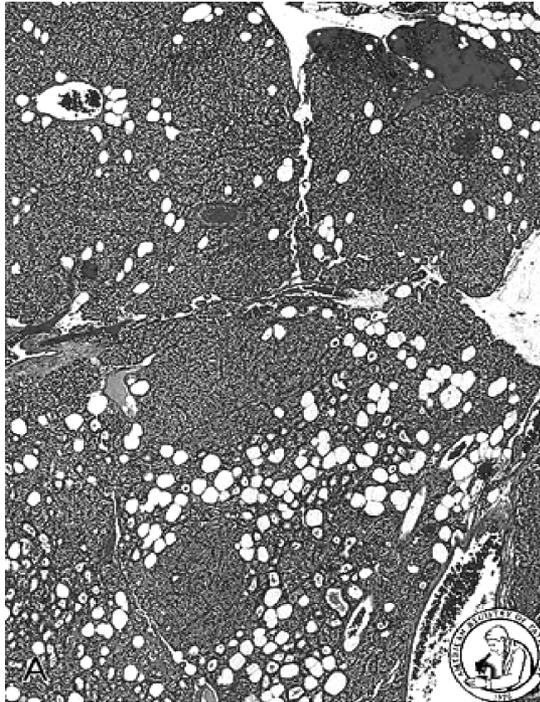


Fig. 2. Iperplasia: è evidente l'aumento del rapporto tra quota ghiandolare e stroma adiposo (> 1:5). AFIP Riproduzione autorizzata^[10]

so di iperplasia/adenoma ma può non essere conclusiva per differenziare un adenoma da una iperplasia.

La diagnosi finale a favore di un adenoma è legata alla evidenza di un residuo periferico di paratiroide normale o soppressa.

Non risulta sempre agevole, però, in sede di diagnosi estemporanea, evidenziare un residuo di ghiandola normale per la limitatezza del prelievo intraoperatorio di tessuto, per cui la diagnosi può essere solo di "PT ipercellulare compatibile con adenoma/ipерplasia".

Per questo motivo, in un contesto clinico dubbio tra iperplasia e adenoma (in un paziente ad esempio con iperplasia asimmetrica, non omogenea delle ghiandole) è sempre indispensabile eseguire una ispezione chirurgica accurata del collo con l'asportazione di una seconda ghiandola. In caso di adenoma, la seconda ghiandola risulterà di aspetto normale o soppressa.

In un contesto clinico che orienti invece per una iperplasia, è bene tenere sempre a mente la possibilità che una porzione esigua di parenchima iperplastico compresso alla periferia della ghiandola possa apparire normale creando una falsa impressione di adenoma (fig. 3).

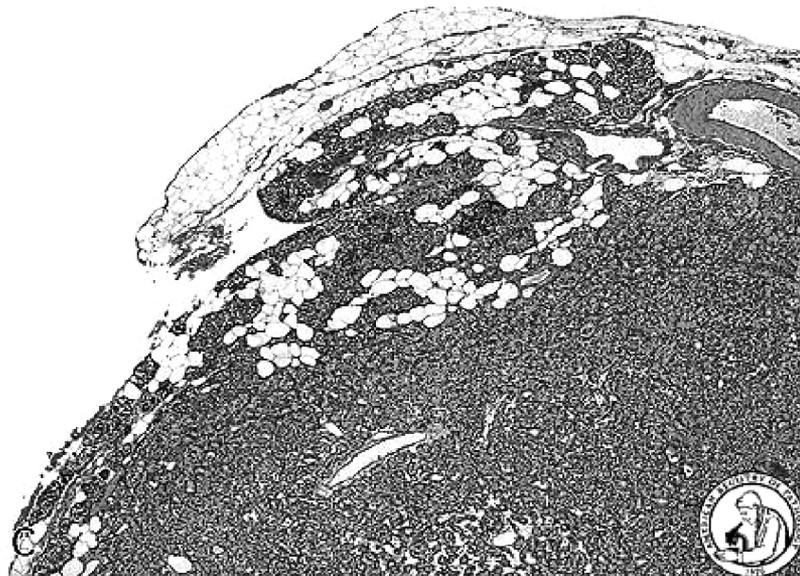


Fig. 3. Iperplasia: un'area periferica meno cellulare rispetto alla zona centrale può creare una falsa impressione di ghiandola normale. AFIP Riproduzione autorizzata ^[10]

Esame microscopico

L'entità dell'ingrandimento ghiandolare nei pazienti con IPT ereditaria è alquanto variabile e non sempre generalizzato: in uno studio svedese è stato registrato l'interessamento di sole due paratiroidi in più del 65% dei pazienti ^[1].

Sono descritti tre pattern fondamentali ^[3]:

1. Pattern "classico" con iperplasia omogenea delle 4 ghiandole.
2. Pattern pseudoadenomatoso con ingrandimento asimmetrico, da minimo a marcato delle ghiandole (fig. 4).
3. Pattern occulto con iperplasia evidente solo a livello microscopico.

L'elemento cellulare fondamentale e caratterizzante l'IPT familiare è la cellula principale, sebbene nel contesto di una stessa ghiandola o tra ghiandole diverse siano riscontrabili in varia proporzione anche altri tipi cellulari proliferanti (oncocitico, oncocitico transizionale e cellule chiare) ^[8]. Il tessuto adiposo stromale, come si è detto innanzi, è di solito marcatamente ridotto, ma è importante rammentare che può variare anche notevolmente da caso a caso: è possibile infatti osservare, seppur raramente, casi con aspetti di infiltrazione adiposa esuberante tra le cellule paratiroidee iperplastiche oppure, ancora, la presenza di piccoli aggregati di elementi paratiroidei iperplastici nel contesto di un tessuto adiposo stro-

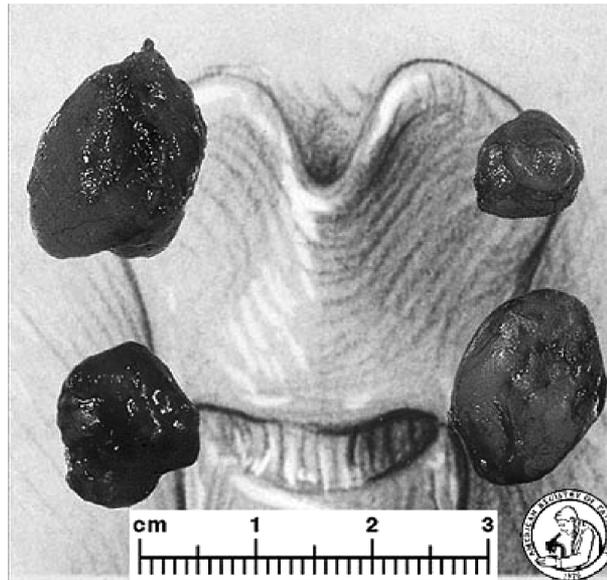


Fig. 4. Iperplasia ghiandolare con pattern asimmetrica. AFIP Riproduzione autorizzata ^[10]

male poco o nulla ridotto. Ai gradi estremi, una marcata ipertrofia adiposa della ghiandola (lipoipertrofia) può renderne difficoltosa o impedire del tutto la valutazione microscopica della iperplasia parenchimale o di un adenoma (lipoadenoma) in corso di esame intraoperatorio. In questo caso, in mancanza di una seconda ghiandola di raffronto, si può essere erroneamente indotti a concludere per un lipoma o per un quadro di ghiandola normale.

Il pattern di crescita cellulare può essere di tipo nodulare o diffuso. Nei pazienti portatori di MEN è solitamente osservabile un pattern di crescita nodulare. Sebbene il processo interessi di solito in maniera omogenea tutti gli elementi cellulari, non è infrequente osservare aspetti di iperplasia parenchimale irregolare, asimmetrica (fig. 3), con una rima periferica di tessuto paratiroideo iperplastico compresso ed un minimo residuo adiposo.

Questo reperto, ancora una volta, in assenza di una ghiandola di confronto, può far concludere erroneamente per adenoma ^[23].

L'indice di proliferazione cellulare è modesto (<1 mitosi per campo ad alto ingrandimento) e può essere riscontrabile anche un certo grado di polimorfismo nucleare che, in assenza di franchi aspetti di ipercromasia e di aspetti infiltrativi cellulari, non è di alcun significato diagnostico. L'indice di proliferazione misurato con la immunocolorazione per Ki-67 è basso (0.5-5,1% con valore medio del 2-3%), ma è bene tenere presente che i foci in attiva crescita possono mostrare aspetti indici proliferativi

superiori^[7]. A volte è possibile riscontrare aspetti di infiltrazione linfocitaria parenchimale con formazione di strutture follicolari che secondo alcuni Autori possono rappresentare un fenomeno di significato autoimmune. Alcune ghiandole possono presentare modificazioni microcistiche o cistiche parenchimali. Queste alterazioni possono riscontrarsi in forma isolata ma sono più frequenti e possono assumere gradi estremi nella forma associata a tumori fibrosi delle ossa mascellari (ITM).

Le indagini di immunocistochemica non aggiungono informazioni sostanziali ai fini della diagnosi né consentono di discriminare le varie forme eredofamiliari. Possono però essere indispensabili in quei casi che per la presenza di una eccessiva quantità di secreto eosinofilo intraghiandolare possono creare problemi differenziali con il parenchima tiroideo normale. Le ghiandole in pazienti con iperplasia presentano una evidente e diffusa positività per i marcatori PTH (fig. 5) cromogranina A, per le proteine del retinoblastoma e della Ciclina D1 e sono negative agli ormoni tiroidei.

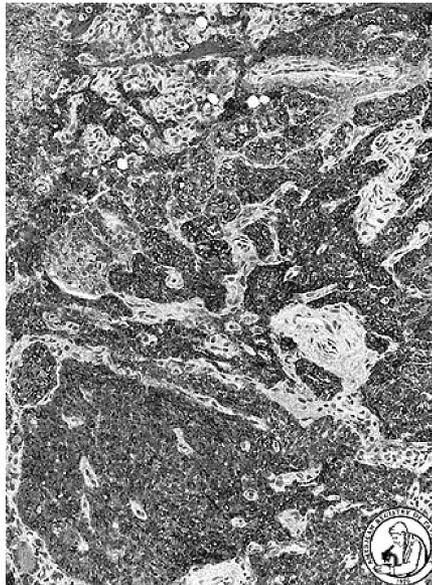


Fig. 5. Immunocolorazione per PTH evidenziante una diffusa positività degli elementi ghiandolari. AFIP Riproduzione autorizzata^[10]

Iperplasia a cellule acquose (water clear cell)

Questa rara forma non appare associata ad alcuna sindrome ereditaria^[7] ed è caratterizzata dall'ingrandimento a volte enorme (fino a 100 g) di tutte le ghiandole paratiroidei che appaiono bozzolute, racemose ed asimmetriche (fig. 6).

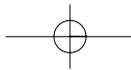


Fig. 6. Aspetti di crescita asimmetrica delle ghiandole paratiroidi nella iperplasia a cellule acquee. AFIP Riproduzione autorizzata^[10]

Il colore delle ghiandole è solitamente mogano con aree, al taglio, di aspetto cistico-morragico. Questa rara forma di iperplasia paratiroidea colpiva in passato (è pressoché scomparsa negli ultimi decenni) preferenzialmente soggetti anziani di sesso maschile con un quadro clinico e laboratoristico di ipercalcemia severa.

Le cellule costituenti questa forma di iperplasia paratiroidea mostrano un pattern di crescita prevalentemente diffuso, appaiono organizzate in strutture trabecolari o acinari e mostrano dimensioni maggiori rispetto alle cellule principali. I citoplasmi sono otticamente chiari, microvacuolati ed impartiscono alle cellule un aspetto vuoto. La colorazione al PAS è solitamente positiva e sensibile al pretrattamento con diastasi, dimostrando quindi la presenza intracitoplasmatica di glicogeno. Il nucleo appare alla periferia cellulare, è solitamente posto in prossimità del polo stromale e può essere multiplo (fig. 7).

La diagnosi differenziale, in questi casi, si pone principalmente con l'adenoma a cellule chiare con il quale l'iperplasia si differenzia per il fatto che una seconda ghiandola solitamente mostra gli stessi aspetti microscopici a cellule chiare. Ancora una volta, in caso di adenoma una seconda ghiandola apparirà microscopicamente normale.



154

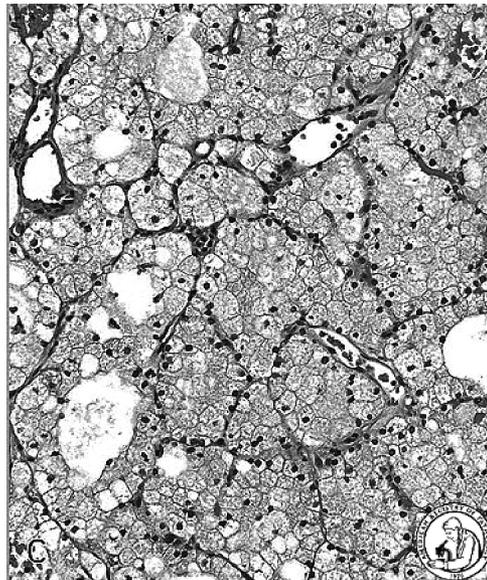
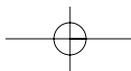
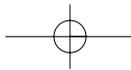


Fig. 7. Iperplasia a cellule acquose: le cellule hanno dimensioni maggiori rispetto alla iperplasia a cellule principali e mostrano citoplasmi ampi e chiari. AFIP Riproduzione autorizzata^[10]



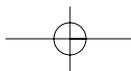
Bibliografia

- 1) Akerstrom G, Bergstrom R, Grimelius L et al. Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986; 10:696-702.
 - 2) Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Engl J Med* 1988; 318: 658-626.
 - 3) Black WC. Correlative light and electron microscopy in primary hyperparathyroidism. *Arch Pathol* 1969;88:225-41
 - 4) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A e coll. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12):5658-71.
 - 5) Carling T, Correa P, Hessman O, et al. Parathyroid MEN1 gene mutations in relation to clinical characteristics of nonfamilial primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 2960-2963.
 - 6) Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genetics*, 2002; 32, 676-680.
 - 7) Chan JKC. Thyroid and Parathyroid Cap. 44 in *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Christopher Fletcher Ed., Churchill Livingstone 2a edizione 2003.
 - 8) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Tumors of Endocrine Organs. In: *World Health Organization Classification of Tumors*, IARC press 2004:228-229.
 - 9) Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8097-101."
 - 10) Dinnen JS, Greenwood RH, Jones JH, et al. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *J Clin Pathol*, 1977; 30, 966-975.
 - 11) Farnebo F, The BT, Kytola S, Svensson A, et al. Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 2627-2630.
 - 12) Frayha RA, Nassar VH, Dagher F. & Salti, IS. Familial parathyroid carcinoma. *Leban Medical Journal*, 1972; 25, 299-309.
 - 13) Friedman E, Sakaguchi K, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type I. *N Engl J Med* 1989; 321: 213-8)
 - 14) Heppner C, Kester, MB, Debelenko, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nature Genetics*, 1997; 16, 375-378.
 - 15) Jorde R, Bonna KH & Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol*, 2000; 53, 1164-1169.
 - 16) Kakinuma A, Morimoto I, Nakano Y, et al. Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms' tumor. *Int Med*, 1994; 33, 123-126.
 - 17) Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332 : 85-7.
 - 18) Leborgne J, Le Neel J-C, Buzelin, F & Malvy P. Cancer familial des parathyroïdes: intérêt de l'angiographie dans le diagnostic des récurrences locoregionales-considerations a propos de deux cas. *Journal of Chirurgie Paris*, 1975 ; 109, 315-326.
-



156

- 19) Lloyd RV, Douglas BR, Young WF Jr. Endocrine Diseases in Atlas of Nontumor Pathology. First Series, Fascicle 1, 2002: 67-74.
 - 20) Miedlich S, Krohn K, Lamesch P et al. Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.*, 2000; 143, 47-54.
 - 21) Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. *J Intern Med.* 1995; 238(4):343-6
 - 22) Pollak MR, Brown EM, Chou Y-H W et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75: 1297-1303, 1993.
 - 23) Russel CF, Grant CS, Van Heerden JA. Hyperfunctioning, supernumerary parathyroid glands. An occasional cause of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:121-4.
 - 24) Shan L, Nakamura M, Nakamura Y, Inoue et al. Comparative analysis of clonality and pathology in primary and secondary hyperparathyroidism. *Virchows Archiv* 1997; 430, 247-251.
 - 25) Silverberg SJ & Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: still evolving? *J Bone Min Res*, 1997; 12, 856-862
 - 26) Streeten EA, Weinstein LS, Norton, JA et al. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75, 362-366.
 - 27) The 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, 4204-4211.
 - 28) Teh BT, Farnebo F, Twigg S, et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 2114-2120.
 - 29) Thakker RV, Bouloux P, Wooding C et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type I with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med* 1989; 321: 218-24.
 - 30) Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997; 126, 433-440.
 - 31) Zabel BU, Kronenberg HM, Bell GI, Shows TB. Chromosome mapping of genes on the short arm of chromosome 11: Parathyroid hormone gene is at 11p15 together with the genes for insulin, c-Harvey-ras I, and a-hemoglobin. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 39 : 200-5.
-



IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

A. SCAPINELLO

Definizione

Aumento della massa parenchimale delle paratiroidi dovuta ad una proliferazione delle cellule principali, ossifile ed ossifile transizionali di più ghiandole paratiroidi che avviene a seguito di una stimolazione nota per provocare un'ipersecrezione di ormone paratiroideo.

Cause

Numerose cause possono determinare un iperparatiroidismo secondario il cui comune denominatore è rappresentato dall'ipocalcemia. La più frequente è senz'altro l'insufficienza renale cronica.

Altre cause sono correlate ad una deficiente assunzione di vitamina D associata o meno a scarsa esposizione al sole (osteomalacia) o ad alterazioni del suo assorbimento intestinale e del suo metabolismo. Casi dovuti a difetto recettoriale periferico per il PTH sono anche ben documentati (pseudoiparatiroidismo).

CAUSE DI IPERPARATIROIDISMO CON FUNZIONALITÀ RENALE NORMALE	
Malattie gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrizione • Sindromi da malassorbimento • Operazioni di ampie resezioni gastro-digiali • Maldigestione (es. pancreatite cronica)
Alterazioni della Vitamina D3	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione dell'esposizione al sole con caduta della sintesi cutanea di vitamina D3 • Mancanza di Vitamina D3 nell'alimentazione
Alterazioni del 25(OH)D3	<ul style="list-style-type: none"> • Danno parenchimale epatico cronico • Colestasi cronica • Terapia antiepilettica di lunga durata
Alterazione del 1,25(OH)2 D3	<ul style="list-style-type: none"> • Difetto di sintesi • Difetto recettoriale

Clinica

Dolore e deformità ossee con l'aspetto dell'osteite fibrosa cistica, dell'osteomalacia e alterazioni simil-osteomalaciche da riduzione del turnover osseo, quest'ultime dovute a depositi di alluminio in pazienti dializzati da molto tempo. Possono riscontrarsi calcificazioni viscerali, dei tessuti molli e delle articolazioni che determinano quadri artrici importanti. Calcificazioni nella tonaca media delle arterie possono causare episodi di necrosi ischemica di cute, muscoli e grasso sottocutaneo (calcifilassi).

Esame macroscopico

Aumento di peso e taglia di tutte le ghiandole paratiroidi che varia a seconda dello stadio della malattia. Agli esordi l'ingrandimento è omogeneo con colorito giallognolo. Negli stadi avanzati si osserva una maggio-

re variabilità da ghiandola a ghiandola e alcune possono arrivare a dimensioni considerevoli (iperplasia asimmetrica come più frequentemente osservato nell'iperplasia primitiva). Il peso può variare da 120 a 6000 mg^[2,3].

Esame microscopico

Nelle fasi iniziali si osserva generalmente una forma di iperplasia diffusa caratterizzata da una riduzione degli adipociti ed un concomitante aumento delle cellule parenchimali disposte variamente in ampi lembi solidi, acini, cordoni e/o trabecole. Nelle fasi avanzate è invece di frequente riscontro un pattern di iperplasia nodulare costituito da una proliferazione solida - organoide di cellule principali, oncocitiche ed oncocitiche intermedie senza interposizione di cellule stromali adipose.

L'aumento dei depositi di glicogeno determina la vacuolizzazione della cellula principale che costituisce l'elemento citologico più tipico dell'iperparatiroidismo secondario mentre il contenuto di lipidi intracellulare è diminuito. Non si osservano evidenti atipie citologiche tranne nei casi di malattia molto avanzata in cui si possono riscontrare un discreto pleomorfismo citologico ed occasionali mitosi.

I focolai di iperplasia nodulare sono talora delimitati da una capsula fibrosa e possono presentare aree di emorragia, flogosi cronica e fibrosi al loro interno^[2,3].

Il passaggio dalla forma diffusa a quella nodulare si accompagna in genere ad un aumento del peso delle paratiroidi e all'insorgenza di refrattarietà al trattamento farmacologico convenzionale istituito per controllare il livello di PTH.

Immunoistochimica

Può essere documentata con anticorpi specifici su tessuto fissato in formalina, una diminuzione del recettore calcium-sensing^[4] e del recettore per la vitamina D (VDR) nelle cellule principali, cui si associa una contemporanea ipoespressione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti che regolano negativamente il ciclo cellulare, p21 e p27^[6,7].

Può concomitare una iperespressione di ciclina D1 (dato peraltro più frequente nell'adenoma paratiroideo e da taluni autori considerato utile nella diagnosi differenziale). Queste alterazioni sono in genere più evidenti nelle forme di iperplasia nodulare che nell'iperplasia diffusa^[6,7].

Genetica

Studi di ibridazione genomica comparata hanno evidenziato nelle lesioni di iperplasia nodulare di pazienti uremici alterazioni geniche clonali plurime. Le più frequenti sono rappresentate da perdita di 1p33, 20q, 16p, monosomie 19 e 22 o guadagno di 13q21, 6q12-21, 5q11-22^(1,5).

La presenza di queste alterazioni suggerisce la natura monoclonale neo-

plastica dell'iperplasia nodulare paratiroidea in corso di uremia e questo dato, insieme alla riduzione dei recettori calcium-sensing e della vitamina D, giustifica la refrattarietà al trattamento farmacologico convenzionale.

Bibliografia

- 1) Aucella F, Morrone L, Stallone C, Gesualdo L. The genetic background of uremic secondary hyperparathyroidism *J Nephrol.* 2005;18:537-547.
 - 2) DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. Secondary Hyperparathyroidism. In: Tumors of Parathyroids, Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 6, 1993: 85-92.
 - 3) Lloyd R.V., Douglas B.R., Young W.F. Secondary Hyperparathyroidism. In: Endocrine Diseases, Atlas of Nontumor Pathology. First Series, Fascicle 1, 2002: 74-83.
 - 4) Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:253-264.
 - 5) Santamaria I, Alvarez-Hernandez D, Cannata-Andia JB. Genetics and molecular disorders in severe secondary hyperparathyroidism: Lesson from RNA and Microarray studies. *JN* 2005;18:469-473.
 - 6) Schachter PP, Ayesh S, Matouk I, Schneider T, Czerniak A, Hochberg A. Differential expression of kinase genes in primary hyperparathyroidism. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:126-130.
 - 7) Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism *Kidney International* 2002;62:1196-1207.
-
-

L'IPERPARATIROIDISMO TERZIARIO

C. DAVOLI

In caso di IPTt le paratiroidi mostrano (95% dei casi) sia vari gradi di iperplasia diffusa o più spesso plurinodulare (fig.1), sia parenchima apparentemente normale, con predominanza di cellule principali, numerose cellule ossifile e un aumento da 10 a 40 volte della massa ghiandolare ^[1,2]. Fenomeni regressivi (emorragia e fibrosi) sono frequenti. Molto più di rado, l'adenoma o il carcinoma ^[3] possono manifestarsi come IPTt.

L'esame immunoistochimico per il PTH mostra un'ampia gamma di intensità di colorazione, da negativa a debole a forte e da focale a diffusa, nel parenchima iperplastico di ghiandole diverse e nell'ambito della stessa ghiandola, indipendentemente dal tipo cellulare. Aree a morfologia apparentemente normale mostrano solo focale positività, da debole a moderata. Ne consegue come il dato più appariscente in caso di IPTt sia l'estrema variabilità tanto morfologica quanto funzionale delle ghiandole, come dimostrato dall'immunoreazione al PTH. Inoltre, il minor grado di reattività del parenchima apparentemente normale al PTH può esprimere la soppressione della sintesi ormonale, con il ritorno alla morfologia normale di una pre-esistente iperplasia diffusa, per effetto dell'iperfunzione autonoma da parte dei noduli ^[1].

Lo stimolo alla proliferazione monoclonale dell'iperplasia nodulare sembra riconoscere, oltre alla sovraespressione di PRAD1/cyclin D1 a causa del riarrangiamento del gene PTH, altri meccanismi genetici non ancora chiariti ^[4].

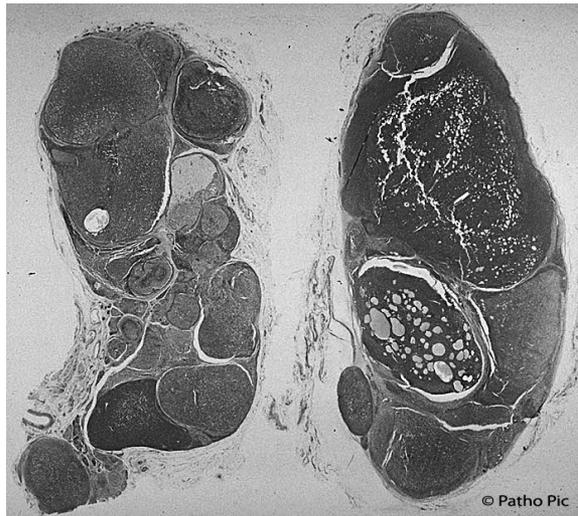


Fig.1. Iperplasia multinodulare della paratiroide in IPTt. - foto: © Patho Pic

Bibliografia

- 1) Harach HR, Jasani B. Parathyroid hyperplasia in tertiary hyperparathyroidism: a pathological and immunohistochemical reappraisal. *Histopathology* 1992 Dec;21(6):513-9.
 - 2) Krause MW, Hedinger CE. Pathologic study of parathyroid glands in tertiary hyperparathyroidism. *Hum Pathol.* 1985 Aug;16(8):772-84.
 - 3) Sherlock DJ, Newman J, Holl-Allen RT. Parathyroid carcinoma presenting as tertiary hyperparathyroidism. *Postgraduate Medical Journal*, 1985, Vol 61, 243-244.
 - 4) Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K et al. Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney international* (1999) 55, 1375-1383.
-

LESIONI RARE DELLE GHIANDOLE PARATIROIDI

A. RIZZO

Pseudoparatiroidismo

Per pseudoiperparatiroidismo (o sindrome ipercalcemica associata a neoplasia extraparatiroidea) si intende una condizione di ipercalcemia paraneoplastica in assenza di estensive metastasi scheletriche^[1,2].

Sebbene i primi studi suggerissero una secrezione ectopica di PTH, oggi il mediatore più accreditato come responsabile di tale sindrome è la cosiddetta proteina correlata con l'ormone paratiroideo (PTH-RP)^[1].

Il gene per tale proteina è localizzato sul cromosoma 12 e codifica 3 proteine attraverso "splicing" alternati di RNA messaggero. La PTH-RP ha un peso molecolare di 16-17000 dalton: la sua porzione amminoacidica N terminale mostra una notevole analogia con l'ormone paratiroideo. Essa viene secreta da neoplasie ma anche in condizioni fisiologiche da tessuti normali quali la PT, i cheratinociti, la ghiandola mammaria, la placenta.

La sua azione si esplica attraverso un legame con i recettori per il PTH e la sua infusione in ratti causa ipercalcemia. Nei pazienti con tale sindrome si osserva intenso riassorbimento osseo ed aumento dell'assorbimento tubulare di calcio.

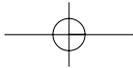
Clinicamente, si può osservare anche un modico stato ipertensivo, probabilmente legato all'azione di aumentata secrezione di ormoni steroidei da parte del surrene mediata dal PTH-RP.

Le neoplasie più frequentemente associate a tale sindrome sono i carcinomi renali, i carcinomi squamosi del tratto respiratorio superiore ed inferiore^[3,5], i carcinomi a cellule transizionali della pelvi renale e della vescica, i carcinomi squamosi della vulva e della vagina. Inoltre, anche i carcinomi a piccole cellule e a cellule chiare dell'ovaio così come occasionalmente gli epatocarcinomi e i feocromocitomi possono essere responsabili di tale sindrome, mentre in età pediatrica l'associazione più frequente è con i tumori di Wilms e con il rhabdomyosarcoma.

La produzione paraneoplastica di PTH (il c.d. iperparatiroidismo ectopico) è una rarità ed è stato descritto in un paziente con timoma^[4].

Bibliografia

- 1) Insogna KL. Humoral hypercalcemia of malignancy. The role of parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 779-94.
 - 2) Mundy GR. Hypercalcemic factors other than parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18: 795-806.
 - 3) Omenn GS, Roth SI, Baker WH. Hyperparathyroidism associated with malignant tumors of non parathyroid origin. *Cancer* 1969, 24:1004-11.
 - 4) Rizzoli R, Pache JC, Didierjean L, Burger A, Bonjour JP. A thymoma as a cause of true ectopic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(2): 580-83.
 - 5) Skrabanek P, McPartlin J, Powell D. Tumor hypercalcemia and "ectopic hyperparathyroidism". *Medicine (Baltimore)* 1980, 59: 262-82.
-



164

METASTASI

Definizione

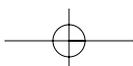
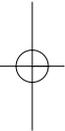
Neoplasie che coinvolgono la paratiroide attraverso la diretta estensione da strutture contigue o come risultato di diffusione linfatica o ematogena.

Aspetti clinici

Generalmente i pazienti con metastasi sono asintomatici. Se la massa è di dimensioni rilevanti possono insorgere disfagia e dolore. L'ipoparatiroidismo è eccezionalmente raro^[1]. Le neoplasie che più frequentemente metastatizzano in paratiroide sono quelle della mammella, della cute (melanoma), polmone, rene e tessuti molli.

Bibliografia

- 1) Horwitz CA, Myers WP, Foote FWJr. Secondary malignant tumors of the parathyroid glands. Report of two cases with associated hypoparathyroidism. Am J Med 1972; 52: 797-808.



PARATIROIDITI

Si parla di paratiroidite quando è presente un diffuso infiltrato di linfociti nelle paratiroidi. Si tratta di una condizione assai rara, che può insorgere in pazienti con ipoparatiroidismo o con iperplasia primitiva a cellule principali.

Essa rappresenta un processo autoimmune^[1,3]. In letteratura, la casistica è esigua: anticorpi anti tessuto paratiroideo sono stati rilevati in 28 pazienti su 78 (38%) con ipoparatiroidismo primitivo^[3].

Istologicamente si osservano gruppi di cellule linfoidi, talora ad impronta follicolare, tra i nidi di cellule paratiroidee. Si possono inoltre osservare plasmacellule e fibrosi, in rari casi con distruzione parziale di parenchima.

Sebbene la paratiroidite autoimmune si associ più frequentemente a ipoparatiroidismo, in letteratura esistono alcune segnalazioni in cui essa si associa ad iperplasia della PT^[4].

Entrambi i pazienti riportati da Bondeson^[1] presentavano iperplasia della paratiroide, con presenza di un denso infiltrato ricco in linfociti e plasmacellule e con segni focali di distruzione parenchimale. In uno studio più recente^[2], la paratiroide si presentava ingrandita con aspetti compatibili con iperplasia, cui si associava la presenza di piccole cisti: istologicamente, si osservavano linfociti talora a pattern follicolare e plasmacellule, con alterazione della normale architettura ghiandolare.

Bibliografia

- 1) Bondeson AG, Bondeson L, Ljungberg O. Chronic parathyroiditis associated with parathyroid hyperplasia and hyperparathyroidism. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 211-215.
- 2) Chetty R, Forder MD. Parathyroiditis associated with hyperparathyroidism and branchial cysts. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 348-50.
- 3) Eisenbarth GS, Jackson RA. The immunoendocrinopathy syndromes. In Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992: 1555-66.
- 4) Vaizey CJ, Ali M, Gilbert JM. Chronic parathyroiditis associated with primary hyperplastic hyperparathyroidism. *J R Soc Med* 1997; 90: 336-337.

166

PARATIROMATOSI

La paratiromatosi viene definita come la presenza di piccoli nidi di cellule paratiroidi nei tessuti molli del collo e del mediastino.

La diagnosi differenziale con l'iperplasia può essere assai difficoltosa, in quanto tali nidi possono ingrandirsi durante l'iperplasia primitiva o secondaria^[1].

In uno studio 3 dei 40 pazienti con iperplasia primitiva a cellule principali presentavano paratiromatosi: tali nidi possono essere responsabili della persistenza o dell'iperparatiroidismo recidivante dopo PTX subtotale eseguita per iperplasia a cellule principali^[1,2].

Pazienti con ghiandole paratiroidi soprannumerarie possono presentare rischio di iperparatiroidismo recidivante se non vengono rimosse durante l'atto operatorio.

La paratiromatosi è probabilmente il risultato della stimolazione di residui embrionari di cellule paratiroidi in individui con iperparatiroidismo primitivo.

Bibliografia

- 1) Fitko R, Roth SI, Hines JR, Roxe DM, Cahill E. Parathyromatosis in hyperparathyroidism. *Human Pathol* 1990, 21:234-7.
 - 2) Reddick RL, Costa JC, Marx SJ. Parathyroid hyperplasia and parathyromatosis (letter). *Lancet* 1977, 1: 549.
-

CITOLOGIA DELLE LESIONI PARATIROIDEE

E. GERARDI

Le ghiandole paratiroidee, a causa delle piccole dimensioni e della localizzazione profonda, non sono così accessibili come la tiroide all'aspirazione.

I pazienti con segni e sintomi di iperparatiroidismo non vengono perciò investigati preoperatoriamente con la FNA, dal momento che è sufficiente la sola ecografia a confermare un ingrandimento della PT^[23].

Tuttavia le tecniche di imaging falliscono nella identificazione delle ghiandole paratiroidee quando sono normali, a causa delle piccolissime dimensioni (2-4 mm circa) di queste e del pattern strutturale simile al tessuto tiroideo^[10].

Inoltre, dal punto di vista sonografico, le lesioni paratiroidee, nel caso in cui siano intratiroidee, possono mimare noduli tiroidei oppure, quando si trovano lungo il decorso dell'arteria carotidea comune o del nervo ricorrente possono mimare linfonodi^[22].

La FNA trova allora la sua maggiore indicazione diagnostica nel caso di ghiandole paratiroidee normali o ingrandite in sede ectopica^[10].

Un'altra indicazione è rappresentata dalla diagnosi differenziale delle cisti paratiroidee con quelle tiroidee^[18].

La FNA preoperatoria è stata utilizzata da pochi autori (la maggior parte degli articoli sono basati su singoli case report o coorti di campioni di aspirati eseguiti sul pezzo operatorio giunto a fresco) e l'origine paratiroidea viene stabilita solo nel 55% dei casi degli aspirati^[14].

Responsabile di questa scarsa specificità è la notevole difficoltà della diagnosi differenziale con le cellule follicolari della tiroide.

Al contrario, nella fase intraoperatoria la citologia mediante touch imprints viene spesso usata per identificare tessuto paratiroideo e differenziarlo da quello tiroideo, dal grasso, o dal tessuto linfoide [23].

Paratiroide Normale^[26]

La paratiroide è costituita da cellule principali e cellule ossifile, da stroma fibroso e da una variabile quantità di tessuto adiposo.

Le cellule principali attive e inattive e le cellule ossifile rappresentano diversi stadi funzionali dello stesso tipo di cellula.

Le cellule principali hanno bordi cellulari ben definiti, cromatina nucleare uniforme, citoplasma pallido o lievemente eosinofilo ricco di lipidi e glicogeno nella fase inattiva, depleto di queste sostanze nella fase secretiva.

Il delicato citoplasma è fragile e tende alla rottura, dando origine alla presenza di numerosi nuclei nudi che conferiscono all'aspirato un aspetto linfoide.

Le cellule ossifile compaiono dopo la pubertà ed aumentano con l'età;

sono più grandi delle cellule principali ed hanno un abbondante citoplasma granulare eosinofilo; non è ancora stata identificata la causa che ne promuove lo sviluppo.

Nella PT normale dell'adulto solo il 20% delle cellule risulta attivo ^[16].

Una PT è definita normale in base ai seguenti criteri ^[29]:

- 1) La singola ghiandola pesa circa 30 mg;
- 2) Il grasso stromale occupa più del 50% della ghiandola (la quantità di grasso è maggiore negli anziani e negli obesi e la distribuzione di grasso varia all'interno della singola ghiandola e tra le ghiandole della stessa persona) e comprime le cellule epiteliali a formare trabecole ramificate;
- 3) Presenza di abbondante grasso intracellulare nelle cellule principali.

Cisti Paratiroidi

Le cisti paratiroidi sono inusuali ed interessano donne di mezza età con un rapporto donne: uomini di 2,5: 1. Di solito variano da 1-6 cm e sono asintomatiche se non quando raggiungono grandi dimensioni o sono localizzate al mediastino e producono dispnea e paralisi del nervo ricorrente ^[3,26].

All'aspirazione producono un liquido limpido acquoso con una elevata concentrazione di PTH, a differenza delle cisti tiroidee, che contengono colloide che conferisce un colorito bruno all'aspirato e caratterizzato da elevati livelli di ormoni tiroidei.

Occasionalmente anche il fluido delle cisti paratiroidi può essere di colorito bruno e questa caratteristica macroscopica associata con la somiglianza morfologica delle cellule di alcuni adenomi paratiroidi può portare ad una diagnosi sbagliata di neoplasia follicolare. Però l'uniformità, la piccola taglia e il citoplasma poco definito, insieme con la stretta coesione dei piccoli clusters cellulari, sono suggestivi per l'origine paratiroidi ^[18].

Iperplasia, Adenoma e Carcinoma delle Paratiroidi

Secondo alcuni autori è possibile distinguere l'iperplasia delle paratiroidi dall'adenoma sulla base delle caratteristiche citologiche: negli adenomi rispetto all'iperplasia le cellule sono più pleomorfe e sono organizzate in microfollicoli ^[14,19], mentre la diagnosi di iperplasia viene suggerita dalla presenza di cellule adipose e dalla commistione di più tipi cellulari, anche se il criterio del monomorfismo cellulare non aiuta nel caso dell'iperplasia a carico di un solo tipo cellulare ^[23].

Altri autori giudicano invece non fattibile dal punto di vista citologico neppure la distinzione tra tessuto normale, iperplasia, adenoma e carcinoma ^[10]. È di fondamentale importanza confrontare la cellularità della ghiandola asportata con altre ghiandole per differenziare l'iperplasia dall'adenoma.

Anche la distinzione tra adenoma e carcinoma è pure difficile perché criteri come l'invasione della capsula, dei vasi o degli organi adiacenti, l'aumento dell'attività mitotica sono solo istologici^[23].

Ad ogni modo si può fare diagnosi citologica di carcinoma delle paratiroidi quando l'aspirato è abbondantemente cellulato, contiene cellule marcatamente pleomorfe, con mancanza di coesione, marcata anaplasia, mitosi atipiche e necrosi^[8,13,15] e se il quadro citologico viene inquadrato in un appropriato setting clinico:

- a) Valori più elevati di calcio sierico: 15 mg % (V.N: 8,1-10,5 mg %);
- b) Valori di PTH :10,2 volte i valori normali, mentre nei casi benigni 2,8 (V.N: 0-55 pg/ml);
- c) Massa cervicale palpabile.

Diagnosi differenziale con la tiroide normale e le lesioni tiroidee

Dai dati pubblicati nella letteratura meno recente si era tratta la conclusione che le lesioni paratiroidi non potevano essere distinte dalle lesioni tiroidee sulla base della sola FNA^[1,2].

Studi più recenti hanno suggerito che non esiste un criterio diagnostico unico, ma è bensì la combinazione delle caratteristiche citologiche che aiuta a distinguere le lesioni paratiroidi da quelle tiroidee.

Negli strisci, caratteristiche come l'anisocariosi, i nuclei nudi, la sovrapposizione e il molding nucleare suggeriscono l'origine paratiroidi dell'aspirato. (fig. 1 e 2)

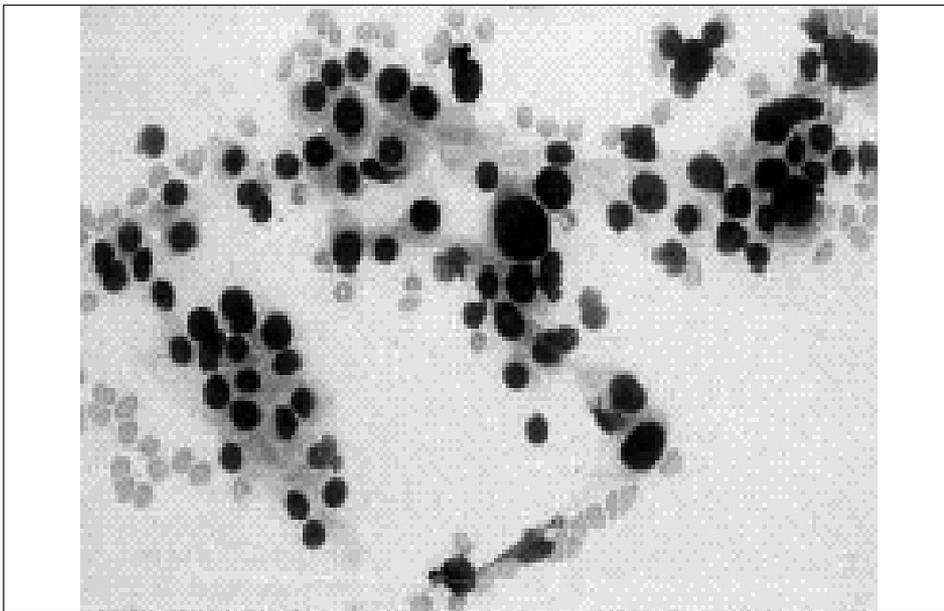
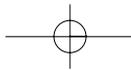


Fig. 1. FNA di paratiroidi normale. (Ref.2) Permission pending.



170

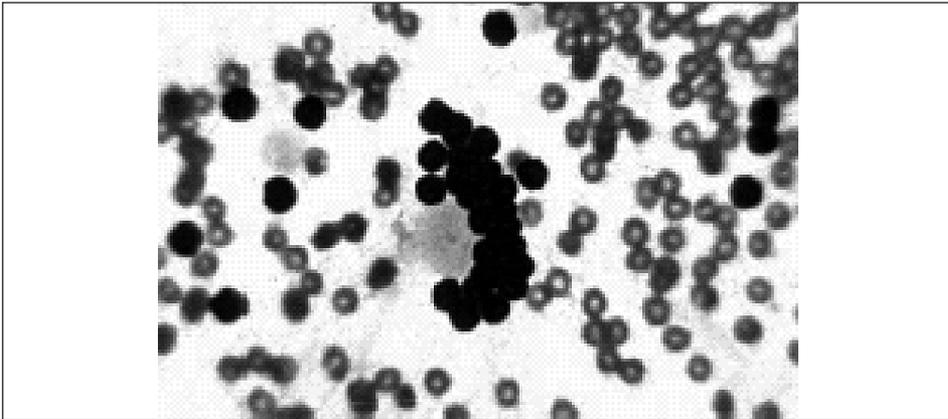
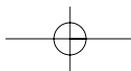


Fig. 2. Sovrapposizione e moulding nucleare sono caratteristici della FNA delle paratiroidi. (Ref.2) Permission pending.

Negli agoaspirati della tiroide, invece, i lembi cellulari sono monostratificati ed organizzati ad alveare. Alcuni autori hanno invece suggerito che sono le caratteristiche del fondo cellulare che aiutano nella diagnosi differenziale. Kini et al.^[17] ed Abati et al.^[1] hanno concluso che materiale simil-colloide e i macrofagi sono specifici delle cellule di origine tiroidea, anche se sono stati trovati secondo Tseng et al.^[27] nel 24% e 9% circa degli agoaspirati senza che nessuno di questi fosse stato intratiroideo. Se quindi si sospetta una lesione paratiroidea, al momento dell'aspirazione dovrebbero essere eseguiti ulteriori strisci, concentrati o inclusi, per la determinazione immunoistochimica del PTH, della tireoglobulina, della cromogranina ed un dosaggio del livello di PTH sul fluido aspirato. Nell'eventualità di non avere sufficiente materiale citologico per allestire un preparato per l'immunoistochimica, è possibile comunque eseguire la colorazione su preparati già colorati tenendo presente che l'immunoistochimica quando è positiva è solo confermatrice, mentre invece se è negativa ci può essere un falso negativo a causa del deterioramento degli antigeni che si verifica quando vengono disidratati preparati già colorati [5, 7, 11, 12, 14, 17, 18, 20, 21, 24, 25]

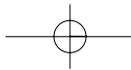
Le lesioni paratiroidee possono nei preparati citologici, essere confuse più comunemente con^[1,2,4,7,17]:

Neoplasie papillari della tiroide	per la presenza di strutture simili a <u>papille</u>
Neoplasie follicolari della tiroide	Per le cellule organizzate in <u>pattern microfollicolare</u>
Neoplasie a cellule di Hürtle della tiroide	Per la presenza di <u>cellule ossifile</u>
Noduli adenomatosi della tiroide	Per la presenza di <u>materiale proteinoaceo simil-colloide</u> nel fondo (che si colora con il Rosso Congo)
Tiroiditi linfocitarie	Per la presenza dei <u>nuclei nudi</u> delle cellule principali che assomigliano a linfociti ^[4,9,15]



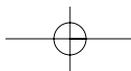
Bibliografia

- 1) Abati A, Skarulus M, Shawker T, Solomon D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions: a morphological and immunocytochemical approach. *Hum Pathol* 1995; 26: 338-343
 - 2) Absher KJ, Truong L, Khurana KK, Ramzy I. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls. *Head & Neck* Feb 2002: 157-164
 - 3) Alvi A, Myssiorek D, Wasserman P. Parathyroid cyst: current diagnostic and management principles. *Head & Neck* Jul/Aug 2006: 370-373
 - 4) Auger M, Charbonneau M, Huttner I. Unsuspected intrathyroidal parathyroid adenoma: mimic of lymphocytic thyroiditis in fine-needle aspiration specimens- a case report. *Diagn Cytol* 1999; 21 (4): 276-279
 - 5) Bergenfelz A, Forsberg L, Hederstrom E, Ahren B. Preoperative localization of enlarged parathyroid glands with ultrasonically guided fine needle aspiration for parathyroid hormone assay. *Acta Radiol* 1991; 32: 403-405
 - 6) Coates G, Pearman K, Holl-Allen RJ. Recurrent nerve palsy due to parathyroid cyst. *Intl Surg* 1991; 76: 192-193
 - 7) Davey DD, Glant MD, Berger EK. Parathyroid cytopathology. *Diagn Cytopathol* 1986; 2: 76-80.
 - 8) de la Garza S, de la Garza EF, Batres FH. Functional parathyroid carcinoma: cytology, histology, and ultrastructure of a case. *Diagn Cytopathol* 1985; 1: 232-235
 - 9) DeLellis RA. Tumors of the parathyroid glands. Fascicle 6, Series 3 Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology, 1993
 - 10) Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. <http://www.cytojournal.com/content/3/1/6>:
 - 11) Friedman M, Shimaoka K, Lopez CA, Shedd DP. Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needles smears. *Acta Cytol* 1983; 27: 337-340.
 - 12) Gooding GAW, Clark OH, Stark DD, Moss AA, Montgomery CK. Parathyroid aspiration under ultrasound guidance in the postoperative hyperparathyroid patient. *Radiology* 1985; 155: 193-196.
 - 13) Guazzi A, Gabrielli M, Guadagni G. Cytologic features of a functioning parathyroid carcinoma: a case report. *Acta Cytol* 1982; 26: 709-13
 - 14) Halbauer M, Crepinko I, Tomc Brazc H, Simonovic I. Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of ultrasonically enlarged parathyroid glands. *Acta Cytol* 1991, 35: 728-35
 - 15) Holmquist N. Fine needle aspiration of parathyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1998, 18: 192-198
 - 16) Johannessen JV. Parathyroid glands. In : Johannessen JV, ed. *E microscopy in human medicine*. Vol.10. New York: McGraw Hill, 1981:111
 - 17) Kini U, Shariff S, Thomas JA: Ultrasonically guided fine needle aspiration of the parathyroid. A report of two cases. *Acta Cytol* 1993; 37: 747-751
 - 18) Layfeld L. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytol* 1991; 35:447-450
 - 19) Liu F, Gnepp DR, Pisharodi LR. Fine needle aspiration of parathyroid lesions. *Acta cytol* 2004; 48: 133-36
-



172

- 20) Lowhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear: a review of 60 cases, *Acta Cytol* 1974; 18:192-197.
 - 21) Marco V, Carrasco M-A, Marco C, Bauza A. Cytomorphology of a mediastinal parathyroid cyst: report of a case mimicking malignancy. *Acta Cytol* 1983; 27: 688-692
 - 22) Moreau JF: Parathyroid glands: in *Ultrasonography of the neck*. Edited by: Bruneton JN. New York: Springer; 1987: 101-129
 - 23) Ramzy I: *Clinical cytopathology and aspiration biopsy*. McGraw-Hill 2001 : 380-381
 - 24) Saks BA, Pallotta JA, Cole A, Hurwits. Diagnosis of parathyroid adenomas: efficacy of measuring parathormone levels in needle aspirates of cervical masses. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1223-1226.
 - 25) Silverman JF, Khazanie PG, Norris HT, Fore WW. Parathyroid hormone (PTH) assay of parathyroid cysts examined by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 776-780
 - 26) Sternberg SS: *Diagnostic surgical pathology*. Vol. 1: 416 ed RavenPress 1989
 - 27) Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions. A review of 72 cases. *Acta Cytol* 2002;46:1029-1036
 - 28) Winkler B, Gooding GAW, Montgomery CK, Clark OH, Arnaud C. Immunoperoxidase confirmation of parathyroid origin of ultrasound-guided fine needle aspirates of the parathyroid glands. *Acta Cytol* 1987; 31:40-44.
 - 29) Yao K, Singer FR, Roth SI, Sassoon A, Ye C, Giuliano AE. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metabol*, July 2004, 89 (7): 3208-3213.
-



TERAPIA MEDICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO E DELL'IPERCALCEMIA

M. MARCHETTI

Medicina Interna - Bassano del Grappa

La terapia medica dell'Iperparatiroidismo Primitivo comprende due capitoli:

- 1) il medical management della malattia primitiva
- 2) il medical management dell'ipercalcemia.

MEDICAL MANAGEMENT DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Una quota di pazienti affetti da Iperparatiroidismo Primitivo andranno incontro al medical management e non alla terapia d'elezione cioè quella chirurgica⁽³⁻⁴⁾. I motivi sono molteplici, in particolare le controindicazioni alla chirurgia e il rifiuto dei pazienti all'intervento. Vi sono poi i soggetti con Iperparatiroidismo Asintomatico che, in accordo a quanto stabilito dal Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism del 2002, non hanno indicazione chirurgica, ma dovranno sottostare ad un periodico follow-up⁽⁵⁻⁶⁾. Sono i pazienti asintomatici, cioè senza storia di nefrourolitiasi, di episodi di ipercalcemia, di danno osseo radiologicamente documentato, senza manifestazioni neuropsichiche, con età superiore a 50 anni, con calcemia normale o lievemente aumentata (<1 mg rispetto al valore massimo del range di normalità), non ipercalcicurici (calciuria < 400 mg/24 ore), non osteoporotici (T-score > -2,5 in tutte le sedi), con adeguata funzionalità renale.

Il medical management comprende indicazioni generali, dieta e terapia farmacologica: fosfato, bifosfonati, estrogeni, SERM (modulatori selettivi dei recettori estrogenici) ed inibitori dell'ormone paratiroideo.

Indicazioni generali

Il Panel del 2002 ha stabilito che i pazienti non sottoposti a terapia chirurgica devono comunque seguire un follow-up stretto (calcemia ogni 6 mesi, densitometria ossea ogni anno). Devono essere istruiti a rimanere sempre ben idratati e ad evitare l'assunzione di diuretici tiazidici.

È opportuno inoltre che non vi sia una prolungata immobilizzazione che può esser responsabile di un aumento della calcemia e della calciuria.



174

Dieta

Il management dietetico dell'iperparatiroidismo primitivo è stato a lungo area di controversia. Spesso ai pazienti viene suggerito di limitare l'introito di calcio con la dieta per non peggiorare l'ipercalcemia.

E' noto peraltro che una dieta a basso contenuto di calcio può indurre ad un aumento dei livelli di PTH nei soggetti normali.

Attualmente si può suggerire la liberalizzazione dell'introito alimentare di calcio a 1000 mg/die se i livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ non sono aumentati, ma esso deve essere rigidamente controllato se i livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sono elevati ⁽⁵⁾.

FARMACI

Fosfato

Il fosfato orale può ridurre il calcio serico riducendo il suo assorbimento intestinale e i livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Possiede inoltre un'azione antirassorbitiva. Ma il fosfato orale ha una scarsa tolleranza gastrointestinale, aumenta seppur lievemente il PTH e a lungo termine può dare calcificazioni dei tessuti molli. Tutto ciò ha limitato l'uso prolungato del fosfato orale nella terapia dell'iperparatiroidismo Primitivo.

Bifosfonati

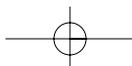
I bifosfonati sono concettualmente validi nella terapia dell'iperparatiroidismo Primitivo perchè sono agenti antirassorbitivi con un effetto complessivo di riduzione del turnover osseo. Sebbene non abbiano effetto diretto sulla secrezione di PTH, possono ridurre i livelli serici e urinari di calcio. L'etidronato non ha mostrato effetti. Il clodronato riduce il calcio serico e urinario ma ha effetto transitorio. L'alendronato aumenta la densità ossea a livello spinale e femorale mentre non sono segnalate modificazioni a livello del radio. Nessuna variazione è stata riscontrata a livello di concentrazione di calcio e PTH. Il residronato riduce il calcio serico e urinario come pure l'escrezione di idrossiprolina mentre aumenta la concentrazione di PTH.

Al momento attuale l'unico bifosfonato con una potenziale applicazione nell'iperparatiroidismo Primitivo è l'alendronato ⁽⁹⁾.

Estrogeni e SERM (modulatori selettivi dei recettori estrogenici)

Secondo alcuni autori, nelle donne in menopausa affette da iperparatiroidismo Primitivo, l'azione antirassorbitiva può esser regolata dagli estrogeni, attraverso il rilascio locale di citokine bone-resorbing, che sono state trovate elevate ⁽⁷⁾.

Raloxifene, un modulatore selettivo dei recettori estrogenici (SERM), può avere un uso potenziale nell'iperparatiroidismo Primitivo nella donna in menopausa.



È stato dimostrato che, seppur di poco, riduce le concentrazioni sieriche di calcio ed i markers di turnover osseo.

Inibitori dell'Ormone Paratiroideo

L'approccio farmacologico più specifico all'Iperparatiroidismo Primitivo è quello di inibire la sintesi e la secrezione del paratormone (PTH) dalle ghiandole paratiroidee.

L'interesse è ora diretto verso quei composti che agiscono sui recettori calcium-sensing delle cellule paratiroidee. L'aumento del calcio extracellulare attiva i recettori calcium-sensing, capaci a loro volta di attivare una G-protein. Questa stimola una via atta ad aumentare i livelli di concentrazione di calcio intracellulare. Il risultato finale è l'inibizione della secrezione di PTH ⁽¹⁾.

Molecole che mimano l'effetto del calcio extracellulare, alterando l'affinità del calcio per i recettori, possono attivare gli stessi recettori e inibire la funzione delle cellule paratiroidee.

L'R-568 è stato il primo calcio-mimetico studiato: aumenta il calcio citoplasmatico e riduce la secrezione di PTH in vitro. Esso inibisce anche la secrezione di PTH in donne dopo la menopausa e affette da Iperparatiroidismo Primitivo.

Una seconda generazione di ligandi, in particolare il cinacalcet, è attualmente oggetto di studio come terapia medica dell'Iperparatiroidismo Primitivo. Il farmaco è già in uso nell'Iperparatiroidismo Secondario in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico. Alcuni studi hanno mostrato chiaramente che cinacalcet normalizza il calcio sierico nella maggior parte dei pazienti affetti da mild iperparatiroidismo. Curiosamente la concentrazione di PTH diminuisce ma non ai livelli di norma.

Il cinacalcet può diventare un'utile alternativa alla paratiroidectomia in alcuni pazienti affetti da Iperparatiroidismo Primitivo ⁽⁸⁾.

MEDICAL MANAGEMENT DELL'IPERCALCEMIA

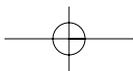
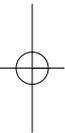
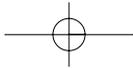
L'iperparatiroidismo Primitivo è la seconda causa più comune di ipercalcemia nella popolazione generale, preceduta dalla condizione di ipercalcemia neoplastica. L'ipercalcemia è abitualmente causata da un eccessivo riassorbimento osseo causato dagli osteoclasti e quindi i farmaci che inibiscono tale azione rappresentano la terapia fondamentale dell'ipercalcemia. Un rapido trattamento dell'ipercalcemia è indicato quando i livelli serici di calcio sono significativamente elevati o se il paziente accusa sintomi attribuibili all'ipercalcemia, specialmente alterazioni dello stato mentale. Nei pazienti con mild ipercalcemia, che non sono sintomatici, il trattamento può essere ritardato o può non essere necessario. L'attuale terapia dell'ipercalcemia si avvale sostanzialmente dei bifosfonati associati ad idratazione con o senza diuresi forzata. In pazienti selezionati si possono usare calcitonina, glucocorticoidi, gallio nitrato, dialisi o combinazioni di tali terapie. Nella maggior parte dei casi i pazienti con severa ipercalcemia sono estremamente disidratati.

Una rapida somministrazione di soluzioni saline isotoniche riduce i livelli serici di calcio nella maggior parte dei pazienti ed è generalmente indicata una particolare attenzione nei pazienti affetti da insufficienza renale o scompenso cardiaco. Poiché l'ipercalcemia severa è nella maggior parte dei casi associata ad un accelerato riassorbimento osseo, la terapia endovenosa con bifosfonati deve essere somministrata assieme alla reidratazione. L'inizio dell'azione dei bifosfonati necessita circa di 24-48 h e comunque il massimo effetto non si verifica prima di alcuni giorni. I bifosfonati attualmente in uso endovenoso sono: etidronato (ben tollerato ma il meno efficace), pamidronato e zoledronato (il più potente)⁽²⁾. La terapia con calcitonina riduce generalmente i livelli serici di calcio da 1 a 3 mg/dl entro poche ore ed è utile in pazienti con severa ipercalcemia. L'effetto della terapia con calcitonina è generalmente a vita breve perché si sviluppa rapidamente tachifilassi⁽¹¹⁾.

Nei pazienti in ipercalcemia con pericolo di vita immediato va valutata l'opportunità di trattamento dialitico.

Bibliografia

- 1) Leslie J. De Groot. Primary Hyperparathyroidism. In: Endocrinology Fifth Edition 2006 Elsevier 1145-1147.
 - 2) Leslie J. De Groot. Medical Management of Hypercalcemia In: Endocrinology Fifth Edition 2006 Elsevier 1567-1575.
 - 3) Bilezikian J P. Primary hyperparathyroidism In: Favus MJ (ed), Fourth Edition. Primer on the Metabolic Bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 187.
 - 4) Potts, J. T. Parathyroid hormone: past and present J. Endocrinol. 2005;187:311-325.
 - 5) Bilezikian J.P.et al. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. NEJM 2004; 350;17: 1746-1751.
 - 6) Silverberg SJ et al. Primary Hyperparathyroidism: 10-year corse with or without parathyroid surgery NEJM 1999; 341: 1249-1255.
 - 7) Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary Hyperparathyroidism J Bone Miner Res 17: 146-149, 2002.
 - 8) Silverberg SJ et al. Short term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium receptor agonist in Prmary hyperparathyroidism. NEJM 1997; 307 1506-1510.
 - 9) Hassani S et al. Alendronate therapy of primary hyperparathyroidism Endocrinologist 11:459-464, 2001.
 - 10) Bilezikian J P. Management of acute hypercalcemia NEJM 1992; 307 1196-1203.
-
-



TERAPIA CHIRURGICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, SECONDARIO E TERZIARIO

F. BAGATELLA¹, A. CAROGGIO², E. GAIO¹

¹ Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto (TV) - ² C.D.I., Milano

Iperparatiroidismo primario (PHPT)

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) può essere conseguenza di una neoplasia paratiroidea benigna (adenoma singolo o doppio, 85%) o di una iperplasia multighiandolare (sporadica, familiare o nel contesto di una MEN, 14%) o di una neoplasia maligna (carcinoma, 1%). Il trattamento del carcinoma paratiroideo sarà argomento di un capitolo a parte. L'iperparatiroidismo primario è la terza endocrinopatia, ma spesso è sottostimata perché nel 75-80% dei casi è asintomatica o paucisintomatica¹. È compito dell'endocrinologo riconoscere la malattia ed identificare il processo morboso che la sostiene mediante lo studio clinico, la diagnosi sierologica e strumentale (ecografica, scintigrafica, radiografica) e pianificare l'iter terapeutico, come descritto nei capitoli precedenti. Il chirurgo, sulla base dell'inquadramento già effettuato, dovrà concordare col paziente e l'endocrinologo eventuali altri accertamenti finalizzati alla caratterizzazione della morfologia, struttura, dimensioni, unicità o molteplicità della lesione, la sua localizzazione e i suoi rapporti con le strutture adiacenti, atti a stabilire la strategia chirurgica più appropriata. L'indicazione alla terapia chirurgica si basa classicamente sui criteri stabiliti dal National Institute of Health (NIH) in collaborazione con il National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases, nel corso della consensus conference del 1990², rivista successivamente nel 2002³ (tab. A).

Tali criteri sono stati ampiamente criticati, in quanto escludono molteplici sintomi fisici e neuropsicologici molto comuni nel PHPT che spesso traggono grande giovamento dalla chirurgia⁴. In considerazione, dunque, di questa obiezione, del rischio di complicanze cardiovascolari e neuropsicologiche nei pazienti con PHPT non trattato⁵, dell'impossibilità di prevedere quali pazienti con iperparatiroidismo (HPT) asintomatico mostreranno un'evoluzione della malattia e delle difficoltà intrinseche di un follow-up a lungo termine di questi pazienti, nella "Position Statement" sul PHPT del 2005⁶ è stato proposto di contemplare il trattamento chirurgico in "tutti i pazienti asintomatici che abbiano speranza di vita ragionevolmente lunga, privi di un elevato rischio anestesiologicalo".

180

Calcemia marcatamente elevata (1 mg/dL al di sopra del normale, vale a dire >11.5 mg/dL).
Anamnesi positiva per un episodio di ipercalcemia a rischio di vita
Clearance della creatinina ridotta del 30% rispetto a soggetti normali della stessa età
Calciuria delle 24 ore marcatamente elevata (>400 mg/dL)
Nefrolitiasi
Età inferiore ai 50 anni
Osteite fibroso cistica
Riduzione sostanziale della massa ossea determinata da misurazioni dirette (massa ossea in qualsiasi sede < 2 deviazioni standard rispetto al valore atteso per sesso, età e gruppo etnico)
Sintomatologia neuromuscolare: debolezza prossimale documentata, atrofia, iperreflessia

Tab. A. Criteri NIH per la paratiroidectomia nell'iperparatiroidismo primitivo

L'asportazione chirurgica di un tumore paratiroideo o l'exeresi subtotale o totale delle paratiroidi patologiche in pazienti con iperparatiroidismo risulta il solo trattamento efficace in grado di normalizzare la secrezione di PTH e il livello della calcemia in maniera duratura¹. L'atteggiamento aggressivo nei confronti dell'iperparatiroidismo asintomatico è stato accettato anche nel corso della Consensus Conference della Società Francese di Endocrinologia del 2006⁷, nel corso della quale si è ribadito che il trattamento medico è più costoso della chirurgia, che la chirurgia rimane il trattamento di riferimento in quanto garantisce la guarigione, con una qualità di vita migliore, con necessità di minori controlli e, cosa più importante, la mortalità dei pazienti operati aumenterebbe meno rispetto ai pazienti non operati. Viene pertanto raccomandato l'intervento chirurgico come prima intenzione anche nel PHPT asintomatico, con esclusione dei pazienti in completo benessere o non consenzienti ovvero a rischio per precarie condizioni generali.

Naturalmente la chirurgia in una patologia benigna paucisintomatica deve poter disporre di interventi con mortalità nulla e minima morbilità. Va segnalato che il termine "asintomatico" è indefinito, in quanto comprende spesso pazienti con sintomatologia sfumata, aspecifica, caratterizzata da sonnolenza, affaticamento, confusione mentale, psicosi, poliuria, ecc., con frequenti (45%) alterazioni ossee, che di rado viene messa in relazione all'HPT in persone anziane. Questo HPT asintomatico saltuariamente evolve verso segni clinici specifici ma trova nella chirurgia, generalmente, la risoluzione dei disturbi segnalati.⁶

L'utilità della risoluzione chirurgica dell'HPT è confermata anche dall'osservazione di Hedbäck e Odén⁵, secondo i quali lo stato di salute dei pazienti curati chirurgicamente è significativamente migliore.

La chirurgia è di fatto l'unica terapia definitiva per i pazienti affetti da PHPT.

La letteratura riporta il successo nel controllo chirurgico del PHPT da adenoma nel 95-99% dei casi, nelle mani di chirurghi esperti⁸. La persistenza di ipercalcemia dopo adenomectomia paratiroidea è generalmente attribuita ad una parziale exeresi dell'adenoma o ad una malattia multighiandolare (adenoma doppio, multiplo, iperplasia multighiandolare), o ad una malattia paratiroidea localizzata in sede ectopica cervicale o mediastinica o in una ghiandola sovranumeraria.

La storia della chirurgia dell'iperparatiroidismo può essere suddivisa in tre fasi distinte in base all'estensione ed alle tecniche dell'esplorazione chirurgica.

La prima, che si colloca idealmente tra il 1925, quando Felix Mandl eseguì a Vienna la prima paratiroidectomia, e la seconda metà degli anni '70, consiste in una cervicotomia classica per l'esplorazione bilaterale della loggia tiroidea, l'identificazione di almeno quattro paratiroidi e l'exeresi della/e ghiandola/e patologica/he. Il successo "atteso" dell'intervento è intorno al 90%.

La seconda, caratterizzata dall'avvento delle tecniche di localizzazione preoperatoria del parenchima paratiroideo iperfunzionante e dallo sviluppo della diagnosi istologica intraoperatoria, attraverso un accesso ridotto (mini-cervicotomia) limita l'esplorazione al lato indicato dall'imaging e l'exeresi chirurgica alla ghiandola patologica e ad un frammento dell'altra ghiandola omolaterale per differenziare al congelatore un adenoma da una malattia multighiandolare. Questa fase copre convenzionalmente un arco temporale di una quindicina d'anni (sino all'inizio anni '90), quando fu introdotto nella pratica clinica il dosaggio rapido intraoperatorio del PTH (IOPTH) a conferma del successo chirurgico che arriva a superare il 98%.

La terza fase rappresenta una vera alternativa alla chirurgia "convenzionale" perché si trasforma in una tecnica endoscopica più o meno videoassistita e/o radioguidata che "mira" esclusivamente il "target" dell'imaging valutando il successo dell'intervento con IOPTH.

Iperparatiroidismo primario da adenoma paratiroideo

Partendo dall'osservazione che almeno l'80-90% dei pazienti con PHPT hanno un adenoma paratiroideo solitario (che interessa una paratiroide inferiore nel 75% dei casi, una paratiroide superiore nel 15% ed una ghiandola ectopica nel 10%), è stato proposto ed elaborato da Tibblin et al.⁹ e da Wang¹⁰ il concetto di un approccio chirurgico mirato^{11, 12}. La chirurgia "mirata", pur mantenendo una percentuale di cura del 95-98%,

presenta minori rischi di complicanze (ipocalcemia postoperatoria, paralisi cordali e sanguinamento) essendo chirurgicamente meno invasiva¹¹. Tali rischi sono ridotti anche nel caso di revisione chirurgica per recidiva, in quanto la chirurgia viene in questo caso focalizzata sul lato non ancora esplorato^{12, 13}. Vantaggi secondari, ma comunque da non sottovalutare considerato il significativo impatto sul paziente, sarebbero la ridotta dimensione della cicatrice chirurgica, la minore durata dell'intervento e della degenza ed il più rapido recupero funzionale¹²⁻¹⁴.

L'intervento "mirato" è derivato dall'approccio "convenzionale", la cui prima evoluzione è stata l'accesso ridotto (minicervicotomia)¹⁵, può avvalersi di tecniche endoscopiche più o meno videoassistite e/o radioguidate. E' diventato via via più popolare tra i chirurghi a dispetto di iniziali esitazioni ad abbandonare la tradizionale esplorazione bilaterale, tant'è che oggi il 57-70% dei pazienti viene operato con queste metodiche⁶.

Questa evoluzione è stata principalmente legata al miglioramento delle indagini strumentali (ecografia ad alta risoluzione, agoaspirato ecoguidato con esame citologico e determinazione del PTH sul liquido di lavaggio, scintigrafia con doppio indicatore o in doppia fase, uso di gamma-probe dopo somministrazione di composti radioattivi), che hanno consentito di identificare con maggior precisione la lesione, all'utilizzo della TC, RMN con contrasto e SPECT nell'ectopia mediastinica, all'impiego di nuovi strumenti chirurgici per la dissezione e l'emostasi, all'uso del microscopio, dell'endoscopio, della videocamera e alla possibilità di determinare rapidamente durante l'intervento chirurgico il PTH orientando l'operatore sulla radicalità dell'intervento.

La concordanza delle informazioni (sede, dimensione, unicità, molteplicità) ottenute con le diverse metodiche di imaging fornisce in mani esperte un potere predittivo positivo di circa il 97% e costituisce dunque una solida base per la chirurgia focalizzata^{14, 16}. Va tenuto presente, però, che l'evidenza di un singolo adenoma alle indagini strumentali non esclude completamente la presenza di un secondo adenoma o di una iperplasia multighiandolare (falsi negativi) che sfuggono a tali indagini per le ridotte dimensioni delle ghiandole⁶.

L'utilizzo del dosaggio intraoperatorio del PTH (IOPTH) può ridurre il rischio di lasciare una seconda o una terza ghiandola patologica, anche se il tasso di falsi positivi nell'adenoma doppio può essere non inferiore al 50% per la verosimile inibizione del secondo adenoma da parte di quello più voluminoso e la sua attivazione con apice secretivo a qualche giorno dall'intervento¹⁴.

Da quanto sopra esposto sulla chirurgia del PHPT da adenoma non emerge, a tutt'oggi, un'unica strategia operatoria che rimane legata alla preferenza ed all'esperienza del chirurgo, alle tecnologie di imaging ed alla disponibilità del IOPTH⁶.

Le varie strategie dell'intervento in cervicotomia "open" sono:

- L'exeresi dell'adenoma con esplorazione macroscopica dell'altra ghiandola omolaterale;
- L'exeresi dell'adenoma con biopsia dell'altra ghiandola omolaterale;
- L'exeresi dell'adenoma con esplorazione macroscopica di tutte le ghiandole;
- L'exeresi dell'adenoma con biopsia di tutte le ghiandole.

Con l'affinamento della diagnostica preoperatoria in grado di fornire, secondo Frasoldati⁶, "un potere predittivo positivo che si avvicina al 100%" sulla localizzazione e caratterizzazione della lesione, la chirurgia convenzionale sta lasciando il campo ad interventi chirurgici diversi, essenziali, mirati, sempre meno traumatici, adattati al paziente, alla sede della lesione paratiroidea e all'attitudine del chirurgo.

Essi comprendono:

- Interventi monolaterali "mirati" in cervicotomia o con minicervicotomia;
- Interventi endoscopici più o meno videoassistiti per via mediana o laterale;
- Interventi radioguidati.

Iperparatiroidismo primario (PHPT) da patologia multighiandolare (MGD)

L'iperplasia primitiva delle ghiandole paratiroidi (MGD) è definita come una proliferazione delle cellule paratiroidi, con conseguente aumento del peso ghiandolare, in più ghiandole senza uno stimolo riconosciuto¹⁷. Tale evenienza può manifestarsi in maniera sporadica, familiare o nell'ambito di una MEN.

L'esplorazione bilaterale in cervicotomia con identificazione di almeno quattro ghiandole paratiroidi e la rimozione parziale, subtotale o totale del tessuto patologico è la procedura chirurgica di scelta quando si sospetti una patologia multighiandolare, oppure quando l'imaging preoperatorio non sia conclusivo¹². La chirurgia bilaterale resta necessaria in una quota significativa di pazienti che si aggira intorno al 20-40%⁶. L'esplorazione di tutte le ghiandole paratiroidi è il modo migliore per identificare quelle patologiche, compito in cui il giudizio e l'esperienza del chirurgo risultano fondamentali. Secondo Gross e Wax¹² l'esplorazione bilaterale routinaria permette anche un risparmio economico, evitando la necessità di costose indagini preoperatorie che talora possono addirittura risultare fuorvianti. Il compito delle tecniche di imaging rimane quello di evidenziare e localizzare le ghiandole iperfunzionanti sia nella sede classica che ectopica per facilitare il chirurgo nel reperimento delle lesioni, riducendo i tempi chirurgici e il traumatismo operatorio. Ma, come segnala anche Frasoldati in questa Relazione, l'iperparatiroidismo da iperplasia multighiandolare costituisce un limite significativo per la diagnosi scintigrafia ed ecografia.

La sensibilità per entrambe le metodiche risulta infatti in questi casi

approssimativamente dimezzata rispetto a quanto si osserva nell'adenoma paratiroideo singolo. Anche le altre tecniche di imaging (TC e/o RMN) risultano gravate da una ridotta sensibilità (40-55%).

Non risulta però sempre facile, anche per chirurghi esperti, identificare le ghiandole patologiche. Sebbene la maggior parte di essi definisca anomala una ghiandola di peso superiore a 65 mg non c'è a tutt'oggi una metodica affidabile per misurare il peso della ghiandola in situ, prima che venga asportata¹⁶.

L'aiuto che può essere fornito dall'istologia intraoperatoria è anch'esso inconsistente perchè l'accuratezza diagnostica nella distinzione tra adenoma ed iperplasia si è rivelata molto scarsa¹⁸. D'altro canto il volume della ghiandola ed il suo aspetto istologico non sono sempre criteri infallibili per individuare il tessuto patologico, visto che alcune ghiandole macroscopicamente ipertrofiche e microscopicamente patologiche non risultano in realtà iperfunzionanti^{14, 16}. Infine, anche il dosaggio intraoperatorio del paratormone (IOPTH) risulta meno sicuro nei pazienti con MGD in confronto con una patologia monoghiandolare (SGD).

La chirurgia della malattia multighiandolare è subordinata alla sua patogenesi che sostiene forme di HPT di gravità diversa, moderato come quello nell'adenoma doppio, nell'iperplasia multipla sporadica, più severo nelle forme familiare, neonatale, della MEN 1 e MEN 2.

Pertanto, le opzioni chirurgiche sono le seguenti:

- Paratiroidectomia parziale, limitata esclusivamente alle ghiandole macroscopicamente patologiche;
 - Paratiroidectomia subtotale ^{3/4} o ^{7/8}. L'intervento consiste nell'exeresi completa di tre ghiandole con la conservazione della quarta ^{3/4}, oppure con la sua amputazione ^{7/8}. La scelta ricade sulla ghiandola macroscopicamente meno patologica, in modo da mantenere un residuo (pari a 40-50 mg) con buon peduncolo vascolare. La ghiandola conservata viene annotata scrupolosamente nel protocollo chirurgico e marcata con clip metallica e ancorata con sutura non riassorbibile al parenchima tiroideo limitrofo per un'agevole identificazione in caso di reintervento per recidiva dell'iperparatiroidismo;
 - Paratiroidectomia totale con resezione bilaterale dell'apofisi cefalica del timo e del tessuto adiposo periparatiroideo, senza/con autotrapianto. L'intervento con autotrapianto contestuale di 6-8 frammenti parenchimali pari a circa 60 mg nel muscolo brachioradiale del braccio non dominante ha il rischio di una crescita incontrollabile dell'innesto causa di recidiva dell'iperparatiroidismo molto problematica per la difficoltà tecnica alla sua exeresi chirurgica radicale. Viene solitamente preferito l'intervento con autotrapianto differito di parenchima paratiroideo crio-conservato in caso di comparsa di ipoparatiroidismo severo, persistente.
-

La resezione chirurgica inizia solo dopo aver identificato obbligatoriamente tutte le ghiandole per la scelta della strategia chirurgica più appropriata con verifica del risultato terapeutico mediante la determinazione intraoperatoria del paratormone (IOPTH – vedi capitolo relativo).

Nel caso in cui non sia possibile identificare tutte e quattro le ghiandole, bisogna procedere con una dissezione più ampia nel tentativo di trovare la ghiandola mancante in sede ectopica. Qualora anche questa ricerca non dia esito positivo, vanno asportate le tre ghiandole identificate. L'esplorazione mediastinica non va eseguita in questo momento ma rinviata a un tempo successivo, dopo la verifica della persistenza dell'iperparatiroidismo ed un nuovo studio di imaging.

Nell'iperparatiroidismo da MEN il programma chirurgico va modulato in base alle altre neoplasie endocrine.

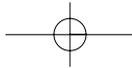
Iperparatiroidismo secondario/terziario (SHPT/THPT)

L'iperparatiroidismo secondario (SHPT) è la condizione clinica che consegue all'ipersecrezione di PTH che compensa uno stato ipocalcémico cronico, come avviene nell'insufficienza renale cronica, nelle sindromi da malassorbimento, nel deficit di vitamina D.

L'iperparatiroidismo terziario (THPT) rappresenta l'evoluzione del SHPT tutte le volte che le paratiroidi si svincolano completamente dai meccanismi di controllo della secrezione del PTH diventando del tutto autonome. Il trattamento chirurgico di queste forme è indicato, come esposto nel relativo capitolo, nei pazienti in dialisi, privi di importanti controindicazioni generali quando le altre terapie falliscono.

L'indicazione chirurgica, generalmente di competenza nefrologica, si basa su un mosaico di parametri: di laboratorio (aumento del PTH, della fosfatasi alcalina, ipo-ipercalcemia, iperfosforemia), clinici (prurito, dolori ossei, calcifilassi), radiologici (segni di riassorbimento sottoperiosteale). L'incidenza media è di 0.67-1.4 caso/anno nei pazienti non candidati a trapianto renale^{19, 20}, del 10-30% di pazienti con più di 10 anni di emodialisi²¹.

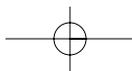
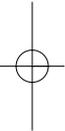
Le procedure chirurgiche maggiormente accreditate nelle forme secondarie sono la paratiroidectomia subtotale e la paratiroidectomia totale senza/con autotrapianto^{19, 21, 22}. L'osservazione che l'intervento subtotale mantenga un volume parenchimale paratiroideo che può prospetticamente divenire iperplastico comportando una recidiva, ha stimolato numerosi recenti studi sulla paratiroidectomia totale senza autotrapianto. I risultati a medio termine di questa procedura sembrano essere paragonabili²⁰ o migliori²² rispetto a quelli della paratiroidectomia subtotale. De Luca segnala invece in questa Relazione che la paratiroidectomia totale può condizionare lo sviluppo di una malattia adinamica dell'osso che predispone al deposito di calcio in sede extrascheletrica. L'incidenza di HPT persistente è dell'ordine del 15-26%^{20, 22}. Va considerata comunque l'e-



186

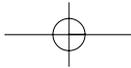
ventualità di una recidiva nonostante l'asportazione di tutte e 4 le ghiandole paratiroidee, spiegabile attraverso l'iperplasia di residui paratiroidei microscopici o di paratiroidee soprannumerarie²⁰. E' difficile, comunque, in questi pazienti quantificare il successo chirurgico considerato che spesso le anomalie biochimiche associate alla patologia paratiroidea vengono normalizzate dalla dialisi²³.

Anche la determinazione dei livelli intraoperatori di paratormone (IOPTH) al fine di valutare la rimozione di tutto il parenchima paratiroideo iperfunzionante in questi pazienti risulta meno affidabile perché la normalizzazione dei livelli di PTH viene raggiunta raramente prima di giorni o settimane dopo la chirurgia²³. La spiegazione del fatto che il PTH degradi a velocità differenti a seconda della causa originaria dell'iperplasia è sconosciuta, ma va probabilmente messa in relazione alla combinazione di insufficienza renale e modificazioni metaboliche indotte (forse un aumento dell'emivita del PTH)²³.



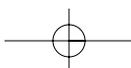
Bibliografia

- 1) The American Association of Clinical Endocrinologist and the American Association of Endocrine Surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005; 11: 49-54.
 - 2) Consensus development conference statement. *J Bone Miner Res* 1991; 6: S9-S13.
 - 3) Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353-61.
 - 4) Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PHG, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. Are they too limited? *Ann Surg* 2004; 239: 528-35.
 - 5) Hedbäck G, Odén A. Persistent disease after surgery for primary hyperparathyroidism: the long-term outcome. *Eur J Endocrin* 2004; 150: 19-25.
 - 6) Frasoldati A. "Position statement" sull'iperparatiroidismo primitivo. *AME News Giugno* 2005.
 - 7) Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry JF et al. Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptotique. Consensus d'experts de la SFE. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 7-12.
 - 8) Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
 - 9) Tibblin S, Bondesson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195: 245-52.
 - 10) Wang CA. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Curr Prob Surg* 1985; 22: 1-50.
 - 11) Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. A prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002; 236: 543-51.
 - 12) Gross ND, Wax MK. Unilateral and bilateral surgery for parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 799-817.
 - 13) Baliski CR, Stewart JK, Anderson DW, Wiseman SM, Bugis SP. Selective unilateral parathyroid exploration: an effective treatment for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2005; 189: 596-600.
 - 14) Farnebo LO. Primary hyperparathyroidism. Update on pathophysiology, clinical presentation and surgical treatment. *Scand J Surg* 2004; 93: 282-7.
 - 15) Caroggio A. La chirurgia delle ghiandole paratiroidi. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002; 22: 1-13.
 - 16) Lee JA, Inabet WB III. The surgeon's armamentarium to the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol* 2005; 89: 130-5.
 - 17) Pellitteri PK, Sofferan RA, Randolph GW. Surgical management of parathyroid disorders. In: Cummings W et al., Cummings otolaryngology head & neck surgery, fourth edition, Elsevier Mosby 2005, Philadelphia, USA.
 - 18) Irvin GL, Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000; 284: 934-6.
-



188

- 19) Rashed A, Fahmi M, ElSayed M, Aboud O, Asim M. Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar. *Transplant Proceed* 2004; 36: 1815-7.
- 20) Saunders RN, Karoo R, Metcalfe MS, Nicholson ML. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J* 2006; 81: 255-8.
- 21) Tominaga Y. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Med Sci* 1999; 317: 390-7.
- 22) Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J Surg* 2006; 30: 743-51.
- 23) Pellitteri PK. Directed parathyroid exploration: evolution and evaluation of this approach in a single-institution review of 346 patients. *Laryngoscope* 2003; 113:1857-69.



TECNICA CHIRURGICA PER VIA CERVICOTOMICA ("OPEN")

A. CAROGGIO¹, F. BAGATELLA², E. GAIO²

¹C.D.I. - Milano; ²Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto - Treviso

Anestesia

Nella tecnica chirurgica "open" si usa solitamente l'anestesia generale con intubazione oro- o nasotracheale.

Preparazione all'intervento

Il paziente viene posto supino sul tavolo operatorio con un sostegno sottoscapolare per favorire l'iperestensione del capo e l'esposizione ottimale della loggia tiroidea.

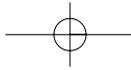
La cute del collo e del torace superiore viene detersa con una soluzione antisettica prima di procedere alla preparazione del campo operatorio. Una volta completato il posizionamento e la preparazione del paziente, si può eventualmente sollevare leggermente il tronco per facilitare il ritorno venoso dell'area, minimizzando così il sanguinamento intraoperatorio.

Cervicotomia

L'incisione chirurgica, disegnata preventivamente sulla cute con penna dermatografica o filo di sutura seguendo, ove possibile, una piega naturale della cute, viene tracciata trasversalmente, centrata sulla linea mediana, approssimativamente 2-3 cm al di sopra della fossetta del giugulo e deve comprendere cute, tessuti sottocutanei e platysma. La sua estensione può variare a seconda della preferenza del chirurgo o del tipo di esplorazione programmata, ma generalmente non supera il margine mediale dei muscoli sternocleidomastoidei (fig. 1).

Naturalmente sarà più estesa quando alla patologia paratiroidea si associa un gozzo voluminoso che deve essere sollevato per esporre le aree paratiroidi, oppure nella patologia multighiandola che richiede l'esplorazione chirurgica di tutte le paratiroidi. In tal caso si confeziona un lembo miocutaneo superiore (fig. 2), separando il platysma dalla fascia cervicale superficiale che riveste i muscoli retti ventrali, facendo attenzione a non ledere le vene giugulari anteriori che discendono verticalmente dalla regione sovraioidea al giugulo dentro uno sdoppiamento della fascia cervicale superficiale.

La dissezione, eseguita con lama fredda o elettrobisturi, viene facilitata



190

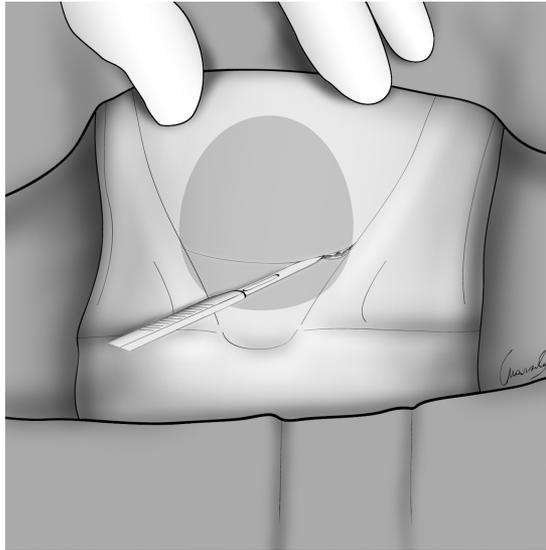


Fig. 1. Incisione

traendo verso l'alto il lembo con una mano e distendendo i piani sottostanti con le dita dell'altra. Allo stesso modo si confeziona il lembo miocutaneo inferiore, procedendo verso il basso fino alla fossetta del giugulo. La dissezione dei lembi miocutanei superiore ed inferiore è finalizzata all'esposizione della linea alba cervicale sufficiente a garantire il cor-

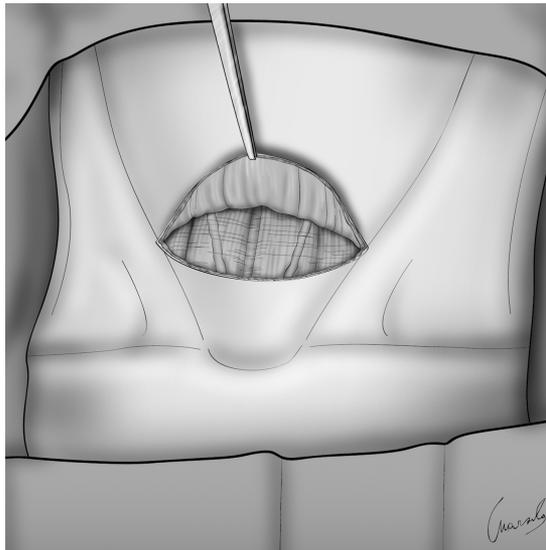


Fig. 2. Sollevamento del lembo miocutaneo superiore

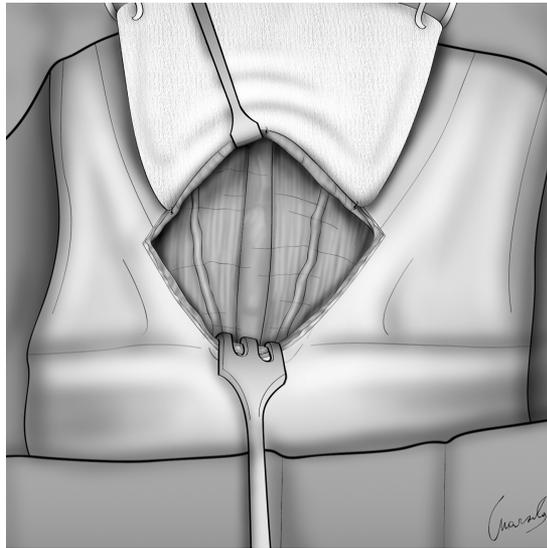


Fig. 3. Esposizione della linea alba

retto accesso alla loggia tiroidea attraverso la divaricazione laterale dei muscoli retti ventrali (fig. 3)¹.

A questo punto il successivo percorso chirurgico dipende dal tipo di intervento programmato in relazione alla patologia².

Intervento monolaterale

L'esplorazione monolaterale è indicata nell'iperparatiroidismo primario (PHPT) da supposto adenoma singolo con localizzazione preoperatoria della lesione.

I tempi iniziali dell'intervento sono quelli dell'intervento di tiroidectomia.

Si incide verticalmente la linea alba cervicale (fig. 4) e procedendo in senso laterale dal margine mediale del muscolo sternojoideo si sollevano i muscoli retti dalla capsula tiroidea (fig. 5).

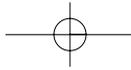
La dissezione segue lo spazio cellulare peritiroideo che rappresenta il piano di clivaggio chirurgico avascolare dell'intervento di tiroidectomia (fig. 6).

Di norma non è necessaria la sezione trasversa dei muscoli retti, se non è richiesta da una concomitante voluminosa ipertrofia tiroidea. In questo caso la sezione dovrà essere alta per rispettare i rami motori dell'ansa dell'ipoglosso che raggiungono il terzo medio dei muscoli.

La vena tiroidea media, invece, rappresenta il più delle volte un ostacolo alla dissezione e dovrà essere legata e sezionata (fig. 7).

A questo punto il lobo tiroideo può essere mobilizzato e lussato medialmente (fig. 8).

Nella manipolazione della tiroide è importante non ledere i vasi capsula-



192

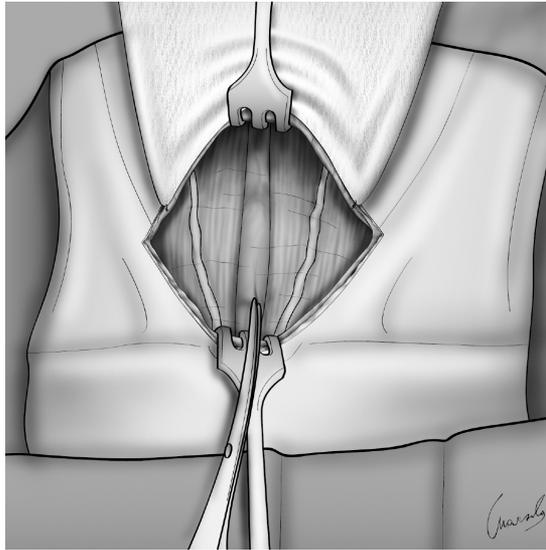


Fig. 4. Incisione della linea alba

ri per non infarcire i tessuti peritiroidei ed ostacolare l'identificazione delle paratiroidi "il cui colore è significativo solo in campo perfettamente esangue", come segnala Miani³. In caso di emorragia si dovrà provvedere all'emostasi con coagulatore bipolare ed a irrigare il campo con soluzione fisiologica. Questi tempi operatori sono generalmente sufficienti per

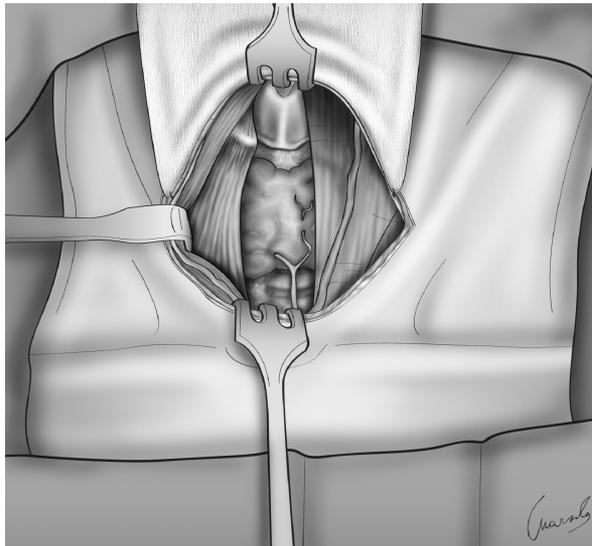
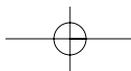


Fig. 5. Esposizione della ghiandola tiroide



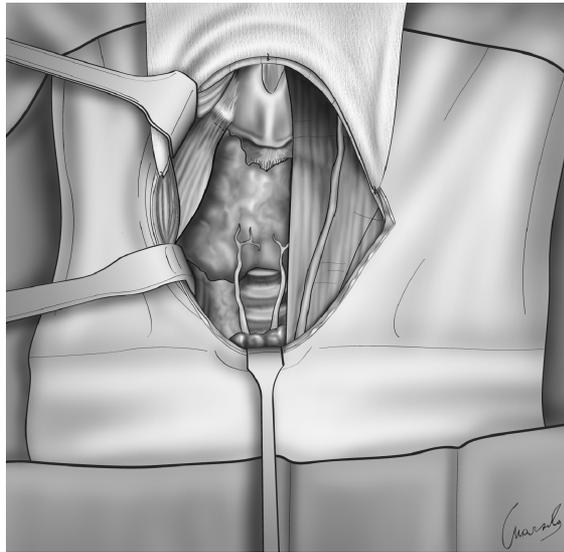


Fig. 6. Scollamento dei muscoli retti dalla tiroide

esporre l'area di dispersione più frequente delle ghiandole paratiroidi, circostante il margine postero-laterale del lobo tiroideo, l'arteria tiroidea inferiore, il nervo laringeo inferiore ed il polo inferiore della ghiandola. In caso di necessità l'esposizione della loggia tiroidea potrà essere estesa in alto fino all'arteria tiroidea superiore od oltre, indietro fino al fascio

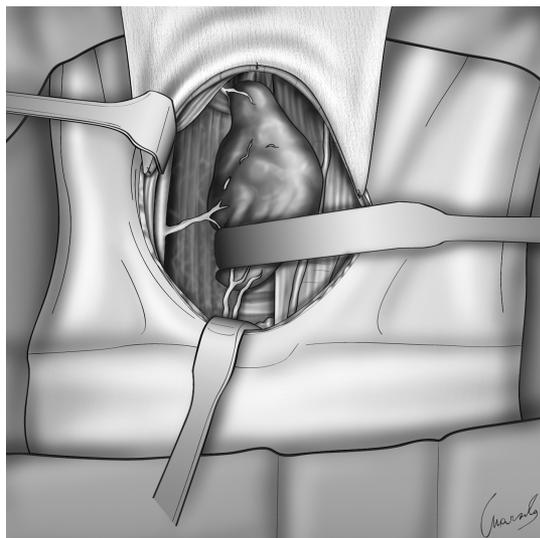
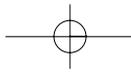


Fig. 7. Esposizione della vena tiroidea media



194

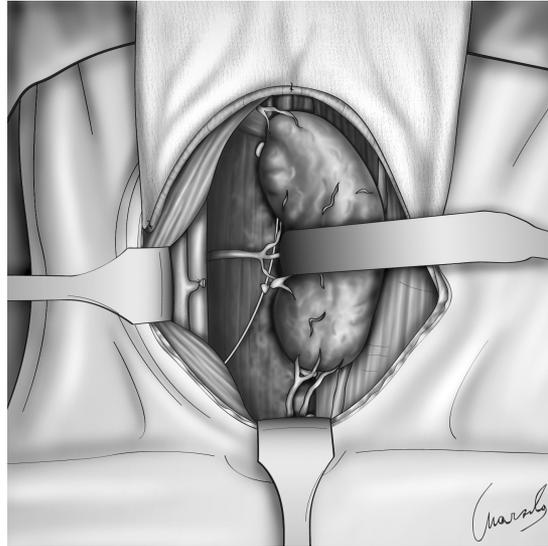


Fig. 8. Medializzazione del lobo tiroideo

neuro-vascolare, in basso fino allo stretto toracico superiore, medialmente alla superficie posteriore del lobo tiroideo.

Per esporre l'area delle paratiroidi si può anche utilizzare una via di accesso laterale tra il margine mediale del muscolo sternocleidomastoideo e quello laterale del muscolo sternoioideo: questa via però, viene generalmente usata nell'intervento di revisione per HPT persistente o ricorrente (vedi capitolo relativo).

Una volta guadagnato l'accesso all'area indicata dall'imaging, vanno individuati subito i due reperi essenziali della chirurgia delle paratiroidi: l'arteria tiroidea inferiore ed il nervo laringeo inferiore (fig. 9).

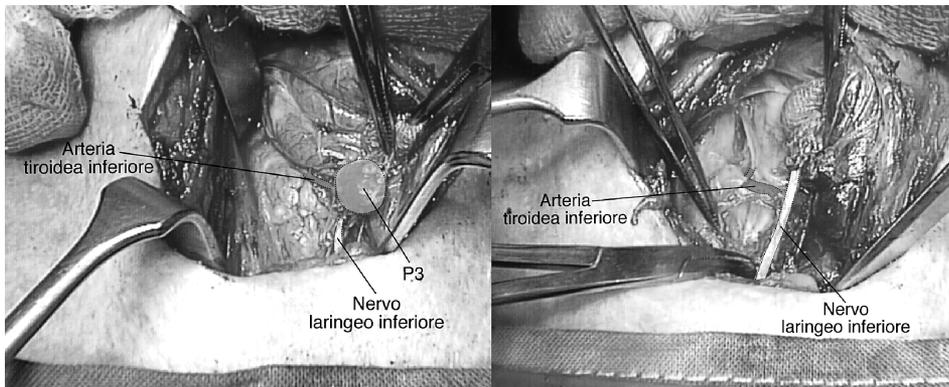


Fig. 9. Exeresi dell'adenoma

La sistematica identificazione del nervo è la procedura più idonea per evitare di danneggiarlo.

Non vi sono regole precise per la sua identificazione. Il nervo può essere ricercato in basso, al suo ingresso nel collo, posterolateralmente al polo inferiore della tiroide, tra la carotide e l'esofago, più lateralmente a destra per il decorso più laterale e obliquo, a lato della trachea, oppure più medialmente a sinistra per il suo decorso più mediano e verticale. Per agevolare la sua identificazione si allarga lo spazio compreso tra l'asse vascolo-nervoso e la trachea.

Una volta individuato, la dissezione del tronco nervoso in alto o in basso dipende dalle necessità del caso. La preparazione del nervo può avvenire anche dall'alto partendo dal suo incrocio con l'arteria tiroidea inferiore, una volta isolata la stessa. L'arteria tiroidea inferiore va ricercata lateralmente alla sua emergenza, dorsalmente alla carotide comune, e quindi seguita fino alla tiroide. La posizione dell'arteria viene facilmente individuata per la sua pulsazione lungo il suo decorso trasversale, perpendicolare al tronco arterioso carotideo.

L'arteria suddivide lo spazio retrotiroideo in due aree, sopra- e sottovascolare, dove generalmente si collocano rispettivamente le paratiroidi superiore ed inferiore. I rami di divisione dell'arteria possono agevolare l'identificazione delle ghiandole che essa vascolarizza. Il suo isolamento deve essere molto cauto per non traumatizzare il nervo laringeo inferiore che ha variabilissimi rapporti col vaso. L'identificazione del nervo e dell'arteria consente di condurre i successivi tempi chirurgici con la massima sicurezza.

Se l'imaging preoperatorio indica la paratiroide patologica a livello del polo inferiore della tiroide, come accade il più delle volte (75%), la ricerca verrà focalizzata inferiormente all'arteria tiroidea inferiore e ventralmente al nervo, nel triangolo aperto in basso delimitato dal margine posterolaterale del polo tiroideo inferiore e dal nervo laringeo inferiore, mentre una localizzazione più alta condurrà all'esplorazione al margine postero-laterale della ghiandola, cranialmente all'arteria e dorsalmente al nervo.

Una localizzazione più bassa, verso lo stretto toracico superiore, indirizza infine la ricerca allo spazio paratracheale compreso tra polo inferiore della tiroide e il corno del timo limitato postero-lateralmente dal nervo laringeo inferiore (legamento tireotimico).

Generalmente l'adenoma, se di grosse dimensioni, viene identificato agevolmente sul margine postero-laterale della tiroide in prossimità dell'arteria tiroidea inferiore e del nervo laringeo inferiore, talora palpatoriamente all'interno del tessuto cellulare lasso. Altre volte il tumore può adagiarsi sulla capsula tiroidea simulando un nodulo tiroideo, oppure occultarsi, se di piccole dimensioni, nel tessuto cellulare lasso ed essere scambiato per un linfonodo.

La sua identificazione è facilitata dalle caratteristiche macroscopiche proprie dell'adenoma. Innanzitutto il colore, che può variare dal marrone chiaro, al rosso scuro, al giallo ocre, nettamente diverso da quello decisamente più roseo del linfonodo e simile al colore del parenchima tiroideo. Talora, le suffusioni emorragiche sottocapsulari e fenomeni necrotici possono conferire al tumore un aspetto mazzato. Infine, l'evidenza di un ilo vascolare, assente nel linfonodo, conferma l'identità della ghiandola patologica.

La dissezione del tumore lungo il piano di clivaggio che lo separa dalle strutture limitrofe è generalmente agevole: solo di rado, sono presenti aderenze legate a fenomeni flogistici regressivi. In ogni caso è fondamentale evitare la frammentazione della lesione per non disseminare il campo con cellule neoplastiche.

Piccole emorragie vengono agevolmente arrestate con coagulazione bipolare, ma sempre a distanza di sicurezza dal nervo, mentre un sanguinamento più importante può verificarsi se il tumore è aderente alla capsula tiroidea: in tal caso la dissezione deve procedere con estrema cautela nel piano di clivaggio tra le due strutture che è sempre presente. L'arteria nutritiva del tumore va coagulata o legata con filo sottile prima di sezionarla. Una volta asportata la ghiandola patologica, si valuta il risultato terapeutico con il dosaggio intraoperatorio del paratormone (IOPTH) (se disponibile): la ricerca delle altre ghiandole prosegue solo nei casi in cui il livello ormonale non raggiunge il valori di normalità (vedi capitolo relativo). In mancanza di questa metodica, l'orientamento attuale è quello di identificare l'altra ghiandola omolaterale e di biopsarla per l'istologia estemporanea solo se macroscopicamente patologica.

Nel caso di mancato reperimento della ghiandola patologica, ovviamente, l'esplorazione dovrà essere estesa al lato controlaterale, come nell'intervento bilaterale.

Intervento bilaterale

L'esplorazione bilaterale è indicata nell'iperplasia multighiandolare sporadica, familiare o nel contesto di una MEN, nell'iperparatiroidismo secondario e terziario e nei casi con imaging preoperatorio dubbio o non significativo.

Per queste patologie si possono scegliere quattro tipi di intervento:

- La paratiroidectomia parziale
- La paratiroidectomia subtotale ($3/4$ o $7/8$)
- La paratiroidectomia totale con o senza autotrapianto.

I tempi sono gli stessi descritti nell'intervento monolaterale, condotto dai due lati in modo da esporre l'intera area paratiroidea sempre con l'individuazione dei due reperi anatomici fondamentali della chirurgia paratiroidea e cioè l'arteria tiroidea inferiore ed il nervo laringeo inferiore.

Prima di procedere all'exeresi del tessuto patologico il chirurgo deve indi-

viduare ed esporre almeno quattro ghiandole paratiroidi. Non c'è una strategia univoca nella ricerca delle ghiandole che vengono inizialmente ricercate nella loro sede tipica.

Essendo le paratiroidi, di norma, circondate da tessuto adiposo, qualsiasi lobulo di grasso nella loro sede tipica deve essere accuratamente ispezionato ed eventualmente aperto attraverso l'incisione della sottile fascia che lo riveste ed esercitando una leggera pressione perimetrale in modo da far eventualmente "emergere" la ghiandola patologica: la valutazione delle sue caratteristiche macroscopiche, come già sottolineato precedentemente, è fondamentale per la sua distinzione dal tessuto adiposo, tiroideo e linfonodale.

Nel corso della ricerca e dell'isolamento è fondamentale preservare l'integrità del peduncolo vascolare di tutte le ghiandole.

Una volta individuate ed esposte le quattro ghiandole, prima di procedere all'exeresi viene scelta quella da conservare in base alla morfologia macroscopica meno patologica, escludendo ghiandole di volume superiore ad 1 cm³ e di aspetto nodulare, alla posizione, che deve essere facilmente raggiungibile in caso di revisione chirurgica, ed al peduncolo vascolare che, come detto, deve essere accuratamente rispettato.

Individuata la ghiandola che soddisfa tutti questi criteri, la si conserva in toto se di aspetto e volume normali (paratiroidectomia ³/₄). In caso contrario si riduce la ghiandola sino ad ottenere un volume residuo pari a quello di una ghiandola normale (40-50 mg), ben vascolarizzato, evitando ogni manovra emostatica per controllare piccole emorragie residue (paratiroidectomia ⁷/₈)⁴. Solo dopo aver accertato che la porzione ghiandolare lasciata è ben vascolarizzata si potrà procedere all'asportazione delle altre tre, sempre ponendo attenzione a non frammentarle per evitare la disseminazione del campo operatorio.

La ghiandola conservata viene marcata con clip metallica e fissata con sutura non riassorbibile al parenchima tiroideo adiacente allo scopo di facilitarne l'identificazione in caso di reintervento. L'intera procedura dovrà poi essere dettagliatamente riportata nel protocollo chirurgico.

Le paratiroidi asportate vanno inviate in parte al laboratorio di anatomia patologica per l'esame istologico ed in parte alla banca tessuti per la criopreservazione che renda disponibile un volume adeguato di parenchima da re-impiantare in caso di ipoparatiroidismo severo persistente. L'autotrapianto immediato dopo paratiroidectomia totale (tecnica di Wells), che consiste nell'inserimento di frammenti di parenchima ghiandolare, pari a circa 60 mg, in tasche ricavate nel muscolo brachioradiale del braccio non dominante è una procedura pressoché abbandonata per il rischio di una iperplasia "tumor-like" dell'impianto, causa di iperparatiroidismo ricorrente, estremamente difficile da controllare chirurgicamente.

Nel caso in cui non sia stato possibile identificare le quattro ghiandole nella loro posizione ortotopica, è necessario procedere con una disse-

zione più ampia dell'area paratiroidea esplorando le sedi di dispersione e di ectopia. E' importante che il chirurgo sappia quale ghiandola manca all'appello in modo da ricercarla nei siti più probabili con un piano organizzato di ricerca attraverso l'esplorazione ragionata e sequenziale sia delle sedi di ectopia congenita, sia di quelle di ectopia acquisita.

Entrambe le ghiandole, ma più frequentemente le inferiori, possono essere ectopiche su base congenita e trovarsi in posizione più alta o più bassa dell'usuale per difetto o eccesso di migrazione.

Al contrario, la variazione di sede acquisita per patologia (migrazione) coinvolge prevalentemente la paratiroide superiore. Pertanto se l'esplorazione iniziale ha identificato solo tre ghiandole, prima di estendere la ricerca della ghiandola mancante è indispensabile stabilire l'identità di quelle reperite per evitare la dissezione estensiva di aree improprie.

Se manca la paratiroide superiore, la sua ricerca si concentra inizialmente, con l'aiuto della palpazione, nell'area paraviscerale dorsale, dall'apice del lobo tiroideo sino all'entrata nel mediastino, seguendo il solco tracheo-esofageo davanti alla fascia prevertebrale. In caso di insuccesso si passa all'esplorazione dell'area retroviscerale e, in particolari situazioni anatomiche, richiede un'adeguata mobilitazione del polo ghiandolare superiore, a volte, con l'emostasi selettiva del suo peduncolo vascolare. In sequenza, la ricerca si sposta al fascio neurovascolare, allo spazio paraviscerale e quindi al lobo tiroideo omolaterale esplorando attentamente dapprima la sua superficie, dove la paratiroide può trovarsi compresa all'interno della capsula ed infine, dopo rivalutazione delle immagini eco-tomografiche, all'interno del lobo, palpando il parenchima ed eventualmente incidendolo in corrispondenza di un reperto sospetto, ma evitando comunque una tiroidectomia parziale indiscriminata che comporta anche il rischio di devascularizzare l'altra paratiroide omolaterale, a meno che non vi sia la certezza di una localizzazione intraparenchimale ovvero una concomitante patologia tiroidea.

Se invece manca la paratiroide inferiore, si seguirà il percorso della migrazione embrionale della ghiandola, dall'angolo della mandibola al mediastino, lungo il legamento tirotimico, dapprima ricercandola in quell'area peritracheale compresa tra il polo inferiore della tiroide, il giugulo e il nervo laringeo inferiore, occupata da tessuto adiposo, linfonodi, residui timici e vasi, e poi in alto aprendo la guaina vascolare, per esplorare il fascio neuro-vascolare, in particolare, il bulbo carotideo, l'origine dell'arteria tiroidea superiore e il nervo vago.

La dissezione trans-cervicale del timo viene eseguita per via smussa estraendo delicatamente attraverso lo stretto toracico superiore tutto il volume parenchimale possibile, previa emostasi dei vasi tiroidei inferiori. Talora, per identificare una paratiroide intratimica può essere utile seguire le diramazioni dell'arteria tiroidea inferiore da cui deriva il suo peduncolo vascolare. Qualora la ricerca della quarta ghiandola non abbia dato

esito positivo verranno asportate le tre ghiandole identificate con crioconservazione di parte del parenchima paratiroideo da re-impiantare in caso di necessità. In questo tempo non deve, invece, essere eseguita l'esplorazione mediastinica attraverso sternotomia ma, eventualmente, differita ad un tempo successivo dopo ripetizione di un accurato studio di localizzazione (scintigrafia, RM e/o TC con contrasto) e previa conferma dell'iperparatiroidismo persistente.

L'esplorazione bilaterale con identificazione delle quattro ghiandole rappresenta ancora il "gold standard" nei casi con localizzazione preoperatoria inconclusiva.

Al contrario, nel PHPT da adenoma singolo (80 ~ 85%), l'affinamento delle tecniche di imaging e la determinazione intraoperatoria del paratormone (IOPTH) hanno concluso l'era dell'esplorazione bilaterale ed aperto quella dell'intervento monolaterale mirato attraverso un accesso mininvasivo, endoscopico +/- videoassistito o radioguidato.

Chiusura della ferita

Dopo aver completato l'intervento, il campo operatorio viene lavato ripetutamente con soluzione fisiologica per l'accurato controllo dell'emostasi. In base all'estensione della dissezione, si posiziona eventualmente un drenaggio in aspirazione e si avvicinano i muscoli prelaringei e le fasce cervicali sulla linea mediana (fig. 10).

La ferita chirurgica viene ricostruita in due piani, con materiale riassorbibile in profondità e con sutura intradermica da rimuovere in VIII giornata.

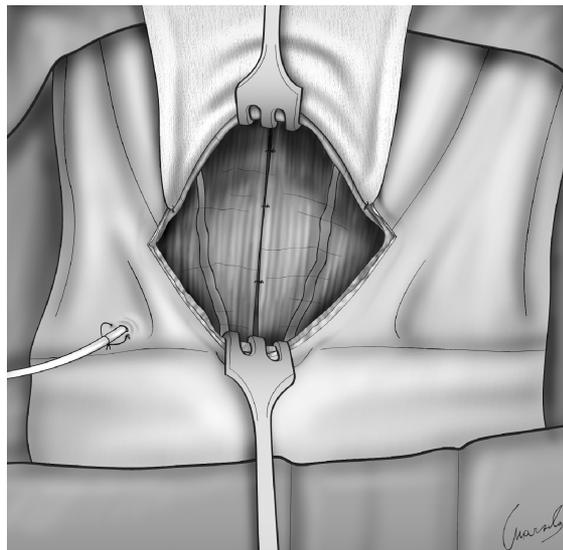
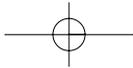


Fig. 10. Drenaggio e sutura



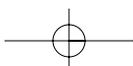
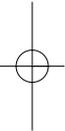
200

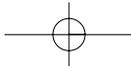
Follow-up

Il risultato terapeutico viene valutato in base alla normalizzazione dei valori di calcemia, fosforemia e del livello del PTH controllati nel post-operatorio e prima della dimissione con affidamento del paziente all'endocrinologo o al nefrologo per il follow-up nel medio e lungo periodo.

Nei pazienti operati per iperparatiroidismo secondario/terziario (SHPT/THPT), può manifestarsi nell'immediato postoperatorio una ipocalcemia sintomatica che deve essere corretta immediatamente. In questi casi, la valutazione dei livelli di calcio ionizzato pertanto va fatta ogni 4-6 ore nei primi giorni e, a seguire, per due volte al giorno fino alla stabilizzazione dei livelli di calcemia.

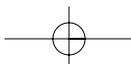
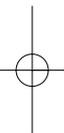
Per il trattamento medico di questi pazienti si rimanda ai capitoli specifici della relazione.

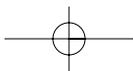
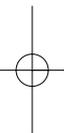
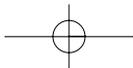




Bibliografia

- 1) Dozois RR, Beahrs OH. Surgical anatomy and technique of thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 647-61.
- 2) Randolph GW. Surgery of the thyroid and parathyroid glands, first edition, Saunders 2002, Philadelphia, USA.
- 3) Miani P, Santi G, Mazzer G, Zilli M. Embriologia e anatomia delle ghiandole paratiroidei. In: Miani P, editor. *La chirurgia delle paratiroidei. I Relazione. Atti del IX convegno di aggiornamento AO.O.I. Udine, 14-15 Settembre 1985.* pp. 21-30.
- 4) Pellitteri PK, Sofferman RA, Randolph GW. Surgical management of parathyroid disorders. In: Cummings W et al., *Cummings otolaryngology head & neck surgery*, fourth edition, Elsevier Mosby 2005, Philadelphia, USA.





PARATIROIDECTOMIA ENDOSCOPICA E MINI-INVASIVA VIDEO-ASSISTITA

P. MICCOLI, G. MATERAZZI, CE. AMBROSINI

Dipartimento di Chirurgia - Università di Pisa

Introduzione

Il primo approccio endoscopico alle ghiandole paratiroidi è stato descritto da Michel Gagner nel 1996.

In seguito sono stati descritti altri accessi che impiegavano l'insufflazione di CO₂ o la trazione dall'esterno: altre procedure diffuse sono l'accesso laterale proposto da J. F. Henry e l'accesso centrale senza insufflazione proposto da P Miccoli. Di seguito descriveremo questo accesso centrale che consente, quando necessaria, una esplorazione bilaterale del collo. La localizzazione pre-operatoria e l'impiego di un dosaggio rapido del paratormone (qPTHa) sono adottati di routine per facilitare la procedura endoscopica, ma nessuno dei due è strettamente necessario. La strumentazione chirurgica è riutilizzabile.

Tecnica

Il paziente è in posizione supina; il collo non viene iperesteso per evitare la riduzione dello spazio operatorio al di sotto dei muscoli pretiroidei. La pelle, coperta da una pellicola trasparente, è pronta per consentire una eventuale conversione alla cervicotomia tradizionale. Viene praticata una incisione trasversale di 15mm 2cm sopra il giugulo, il grasso sottocutaneo ed il platisma sono accuratamente incisi evitando anche il minimo sanguinamento. La linea alba viene aperta longitudinalmente per non più di 3-4 cm. I muscoli pretiroidei del lato in cui si suppone si trovi l'adenoma sulla base degli esami strumentali preoperatori, vengono gentilmente retratti con un piccolo divaricatore convenzionale; un secondo divaricatore è posizionato direttamente sulla tiroide, che viene trazionata medialmente e verso l'alto. La dissezione del lobo dai muscoli pretiroidei è completamente eseguita sotto visione diretta.

A questo punto un endoscopio da 30°, 5mm di diametro, viene introdotto attraverso l'incisione, vengono inoltre inseriti degli strumenti chirurgici molto sottili (spatole atraumatiche di varia forma, aspiratori foggiate a spatola, pinze e forbici di tipo otorinolaringoiatrico) e da questo momento in poi tutto l'intervento viene condotto esclusivamente sotto visione endoscopica.

Sono necessari almeno tre chirurghi per l'esecuzione della procedura video-assistita: l'operatore (che utilizza una spatola per la dissezione), il primo aiuto (che tiene l'endoscopio e una spatola-aspiratore) e infine il secondo aiuto (che mantiene aperto il campo operatorio mediante piccoli divaricatori): quest'ultimo prende posizione dietro la testa del paziente. Il primo passo della dissezione endoscopica è la sezione della vena media, che può essere effettuata sia tra clips (clips vascolari da 5mm) che mediante bisturi ad ultrasuoni. A questo punto il campo operatorio è completamente esposto (l'arteria carotide lateralmente, il piano vertebrale posteriormente e il solco tireo-tracheale medialmente) e l'esplorazione mediante piccole spatole atraumatiche può iniziare.

E' importante sottolineare che l'esplorazione comincia prima dal lato in cui si suppone si trovi l'adenoma sulla base delle indagini pre-operatorie, ma l'esplorazione bilaterale può essere effettuata attraverso l'incisione centrale semplicemente cambiando la posizione dei piccoli divaricatori. La magnificazione endoscopica consente una facile identificazione delle strutture importanti del collo e, in particolar modo, del nervo laringeo ricorrente (fig. 1).

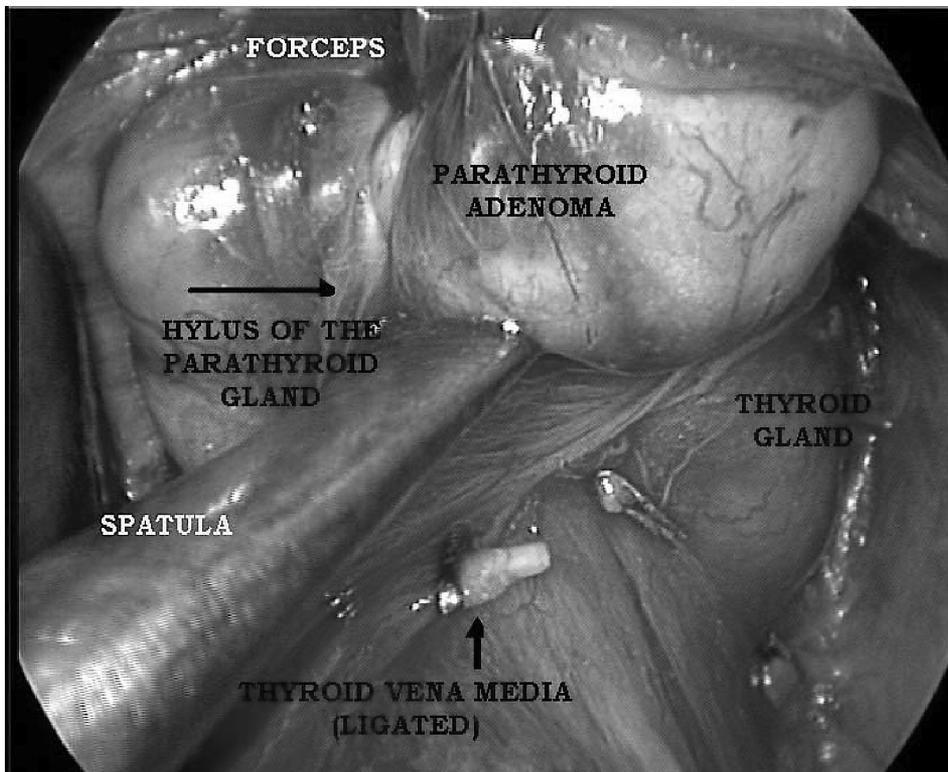


Fig. 1. Visione endoscopica del campo operatorio

L'utilizzo della coagulazione elettrica monopolare o del bisturi ad ultrasuoni è rimandato almeno finchè il nervo laringeo ricorrente, che solitamente giace subito sotto o sopra la ghiandola paratiroide, non viene visualizzato. Una volta che l'adenoma è stato individuato, una manipolazione gentile ed accurata è obbligatoria. La ghiandola deve essere escissa senza rompere la sua capsula per evitare il rischio di diffusione delle cellule paratiroidi con conseguente rischio di paratiromatosi. Di solito non è necessaria alcuna emostasi durante la dissezione dell'adenoma. Successivamente, quando l'ilo della ghiandola è stato raggiunto e completamente isolato, i vasi possono essere chiusi con due clips vascolari convenzionali da 5mm o con il bisturi ad ultrasuoni. Alla fine l'adenoma viene rimosso ed estratto attraverso l'incisione che viene poi chiusa mentre il chirurgo attende il risultato del dosaggio rapido del paratormone (qPTH).

Non è necessario nessun drenaggio ma sosteniamo che la linea alba non vada chiusa troppo stretta per poter meglio valutare eventuali sanguinamenti precoci. Nella nostra casistica abbiamo registrato un caso di emorragia due ore dopo la fine dell'intervento, dovuta ad un dislocamento delle clips vascolari dalla vena media. La pelle è chiusa semplicemente con della colla.

La procedura può essere eseguita anche in anestesia locoregionale con sedazione del paziente mediante realizzazione di un blocco cervicale bilaterale profondo ed infiltrazione della sede dell'incisione chirurgica con anestetico locale.

Risultati

La nostra esperienza consta di 618 pazienti operati a partire dal Febbraio 1997. L'età media è di 52.2 anni (20-87). Il rapporto maschi femmine è di 4:1. Il tempo operatorio medio è stato: 30.1 (range 10-180) minuti. Negli ultimi 300 interventi questo tempo è stato ridotto a 25 minuti.

In 20 casi, una resezione tiroidea video-assistita è stata effettuata nello stesso intervento per la presenza di patologia tiroidea concomitante (noduli microfollicolari, piccoli tumori papillari): una lobectomia tiroidea in 17 casi e una tiroidectomia totale in 3 casi. In 45 casi la MIVAP è stata eseguita sotto anestesia loco-regionale (blocco cervicale). In 31 casi è stata eseguita una esplorazione cervicale bilaterale videoassistita. La conversione alla cervicotomia tradizionale è stata necessaria in 38 pazienti (6,1%). Le cause della conversione sono state: malattia multi-ghiandolare in 3 casi, esplorazione negativa in 17 casi (in 6 di questi l'adenoma non è stato trovato neppure dopo la conversione), lesione intra-tiroidea in 4 casi, sospetto intraoperatorio di carcinoma della paratiroide in 1 caso (confermato dall'esame estemporaneo e per questo trattato anche con lobectomia), fallimento del dosaggio intraoperatorio del PTH in un caso e 12 casi di dissezione difficile.

I pazienti generalmente sono stati dimessi il giorno successivo l'intervento dopo un'attenta valutazione dei sintomi clinici dell'ipocalcemia e un dosaggio della calcemia. Quattro paralisi del nervo ricorrente sono state confermate a 6 mesi dall'intervento. Abbiamo registrato un sanguinamento post-operatorio che ha imposto di rioperare il paziente due ore dopo il primo intervento. Durante la revisione dell'emostasi è stato riscontrato il dislocamento di una clip applicata alla vena media. Sono state registrate 18 ipocalcemie post-operatorie transitorie.

In uno studio prospettico randomizzato⁽⁶⁾ di confronto tra la paratiroidectomia video-assistita e la cervicotomia tradizionale nel trattamento dell'iperparatiroidismo Primario (IPP), abbiamo riscontrato che il risultato estetico (valutato con una scala verbale) è stato molto migliore dopo la paratiroidectomia video-assistita. Lo stesso studio ha mostrato che i pazienti sottoposti a MIVAP denunciavano un minor dolore post-operatorio. ($P < 0.05$).

Nell'intera casistica, a parte i tre casi di esplorazione negativa già menzionati, abbiamo registrato 4 casi di persistenza di iperparatiroidismo dovuti ad un fallimento del dosaggio rapido intraoperatorio del paratormone (falsi positivi). Di questi pazienti tre presentavano un secondo adenoma nel lato opposto a quello della prima operazione, e uno una resezione incompleta dell'adenoma. Sono stati tutti e quattro trattati con successo con una seconda MIVAP.

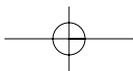
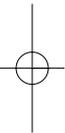
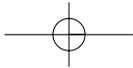
Discussione

Il tempo operatorio medio e la frequenza delle complicanze dimostrano chiaramente che questo approccio, così come altre tecniche mini-invasive, può con successo confrontarsi con la chirurgia tradizionale nel trattamento dell'iperparatiroidismo primario. I vantaggi di un accesso centrale come quello descritto da noi sono rappresentati fundamentalmente dalla possibilità di trattare anche concomitanti patologie tiroidee su entrambi i lati; inoltre quando è necessaria una esplorazione bilaterale evita un secondo taglio: questo può avvenire sia quando sia presente un secondo adenoma nel lato opposto sia quando l'esplorazione di un lato risulti negativa a dispetto della positività delle indagini strumentali pre-operatorie. La percentuale di conversione è intorno al 6% e potrebbe apparire alta soprattutto se confrontata con quella della tiroidectomia video-assistita⁽⁷⁾; le ragioni della conversione tuttavia sono spesso collegate a specifici problemi dell'IPP (esplorazioni negative o lesione intratiroidea) piuttosto che a fallimenti della tecnica.

Infine la presenza di un IPP persistente in 7 casi non dovrebbe sorprendere dal momento che la stessa percentuale è presente anche nella chirurgia tradizionale ad ulteriore riprova che l'approccio mini-invasivo non è soltanto fattibile ma anche assolutamente affidabile in termini di percentuale di successo.

Bibliografia

- 1) Gagner M. Endoscopic parathyroidectomy (letter). *Br. J Surg* 1996; 83:875
 - 2) Henry JF, Raffaelli M, Jacobone M, Volot F. Video-assisted parathyroidectomy via the lateral approach vs conventional surgery in the treatment of sporadic primary hyperparathyroidism. *Surg Endosc* 2001 Oct 15 (10): 1116-9.
 - 3) Miccoli P, Cecchini G, Conte M, et al. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 429-430.
 - 4) Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998; 8: 189-194.
 - 5) Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* 1999; 126: 1117-22.
 - 6) Gauger PG, Reeve TS, Delbridge LW Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy *Br. J Surg* 1999; 86: 1563-66
 - 7) Miccoli, P., Berti, P., Raffaelli, M., Conte, M., Materazzi, G., Galleri, D. Minimally invasive video assisted thyroidectomy *Am J Surg.* 2001, 181 (6): 567-570.
 - 8) Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North A.* 2000 Sep; 29 (3): 479-502. Review.
-





LA CHIRURGIA MINIINVASIVA OPEN E RADIOGUIDATA DELLE PARATIROIDI

G. GASPARRI, G. FELLETTI, P. MARTINO, S. MUZIO, L. NATI,
E. RAGGIO, S. VIGNA.

*Divisione Universitaria di Chirurgia Generale, Direttore: Prof. Guido Gasparri
Orbassano - Torino*

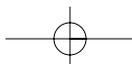
Introduzione

Molti anni sono passati da quando Mandl nel 1925 fece il primo intervento di paratiroidectomia su di un conduttore di tram viennese^(1,2). Un evidente progresso da allora si è verificato in tutti i campi chirurgici ed anche in quello paratiroideo si sono presentate novità tecnologiche in grado di rendere sempre più precisa ed affidabile questa chirurgia.

Si è passati infatti da interventi tradizionali con una incisione di 8-10 cm dal margine di uno sternocleidomastoideo all'altro con esplorazione sistematica bilaterale del collo ed identificazione di tutte le ghiandole, asportazione dell'adenoma(i) e biopsia di una paratiroide apparentemente normale ad interventi sempre più "mirati"; tutto questo malgrado gli ottimi risultati ottenuti in mani esperte dagli interventi, cosiddetti "tradizionali". L'approccio tradizionale ha rappresentato per anni il gold standard di questa chirurgia: i risultati erano eccellenti, con una percentuale iniziale di successo del 99%, una morbilità molto bassa ed una mortalità operatoria vicina allo zero^(3,4). In una importante serie di 2224 casi raccolta da molti reparti chirurgici da Henry e Denizot per l'Associazione Francese di Chirurgia nel 1991, le paralisi ricorrenti furono l'1,5%, l'ipoparatiroidismo, nel trattamento dell'adenoma singolo, l'1,8%, e la mortalità lo 0,6%⁽⁵⁾.

Già Tibblin nel 1982⁽⁶⁾ propose degli approcci mirati e limitati ad un lato ma l'incertezza degli esami di localizzazione preoperatoria e la mancanza del dosaggio rapido intraoperatorio del Paratormone (ioPTH), fecero dimenticare questa tecnica dalla maggior parte dei chirurghi endocrini. Questa metodica non fu pertanto considerata affidabile ed una Consensus Conference sull'iperparatiroidismo (IPT) del 1991 stabilì che gli esami pre-operatori raramente erano indicati nei pazienti alla loro prima esplorazione cervicale⁽⁷⁾.

L'avvento di migliori indagini di localizzazione strumentale preoperatoria (scintigrafia con sestamibi, ecografia con sonde sensibili), ma soprattutto l'utilizzo dell'ioPTH, unitamente alle tecniche videoscopiche, hanno



portato i chirurghi ad eseguire sempre più una chirurgia miniinvasiva^(8,9,10). Non è compito di questo lavoro descrivere metodiche validissime come la chirurgia videoscopica e soprattutto quella videoassistita^(11,12,13); si puntualizzeranno invece alcuni aspetti della chirurgia miniinvasiva open e della chirurgia radioguidata^(14,15,16).

Materiali e metodi

Si porterà l'esperienza maturata dal 1975 presso la III° Divisione Universitaria di Chirurgia Generale, ASO San Giovanni Battista della città di Torino e dal 2004 presso la Divisione Universitaria di Chirurgia Generale, ASO San Luigi, Orbassano (Torino): si tratta di 1037 pazienti operati. Ci si soffermerà particolarmente sulle paratiroidectomie fatte in questi ultimi 10 anni (1996-2006): 787 casi operati.

La chirurgia miniinvasiva open è stata praticata in 389 pazienti (49,4%), mentre la radioguidata in 10 pazienti (1,2%).

Nel dettaglio, prima dell'intervento, tutti i pazienti in prediagnosi per una chirurgia mininvasiva, sono stati sottoposti ad una scintigrafia ad alta risoluzione con sestamibi secondo la tecnica "double phase" o del "wash out". I pazienti sono stati studiati a 5 ed a 120 minuti dopo l'iniezione di 99mTc-sestamibi (555-740 MBq). È stata successivamente eseguita una scansione mediastinica. Con la tecnica del wash out i pazienti sono stati invitati a ritornare per completare l'esame dopo 4 o 5 ore. Le immagini sono considerate positive in caso di presenza di accumulo di radiofarmaco indicante tessuto paratiroideo anormale. Contemporaneamente il radiologo ha eseguito un'ecografia cervicale ed i due esami sono stati confrontati per ottenere un'accuratezza diagnostica molto alta.

La tecnica operatoria della chirurgia mininvasiva open contempla un'incisione mediana di 1,5-2 cm, circa 2 cm al di sopra dell'incisura giugulare dello sterno. Essenziale è l'utilizzo di occhiali ad ingrandimento di almeno 2,5; essi oltretutto offrono una visione tridimensionale. Eventualmente si può utilizzare una luce fredda frontale ed una telecamera per poter permettere ad eventuali osservatori di seguire passo passo l'intervento. Si sottolinea come lo strumentario sia simile a quello che si utilizza in chirurgia tradizionale e pertanto i costi sono assai limitati.

Divaricati sulla linea mediana i muscoli pretiroidei si inizia l'isolamento per via smussa del lobo tiroideo dal lato in cui la concordanza di scintigrafia con sestamibi ed ecografia ha evidenziato la presenza della paratiroide patologica. I reperi essenziali, come nell'intervento tradizionale, sono l'arteria tiroidea inferiore ed il nervo ricorrente. Si divide così il campo in due e si inizia a ricercare l'adenoma superiore in un cerchio di 2,5 cm di diametro, profondamente, al di sopra dell'ingresso dei rami terminali dell'arteria stessa nella tiroide. L'adenoma inferiore va ricercato in un cerchio analogo, ma più alto sul lobo, sottostante all'arteria. Se non si reperiscono adenomi la ricerca va estesa alle sedi ectopiche, zone in cui

più facilmente si nascondono ghiandole in posizioni anomale: per le superiori nel mediastino posteriore lungo l'esofago, per le inferiori nel mediastino anteriore all'interno o in prossimità dei lobi timici.

Individuato ed asportato l'adenoma si controlla il buon esito dell'intervento con il dosaggio dell'ioPTH. Si è soliti fare un prelievo all'induzione e un secondo prelievo 10 minuti dopo l'asportazione dell'adenoma, riservandosi un terzo prelievo dopo 20 minuti se non si è sicuri dell'esito favorevole. Questa è la metodica che nella nostra esperienza ha dato i migliori risultati.

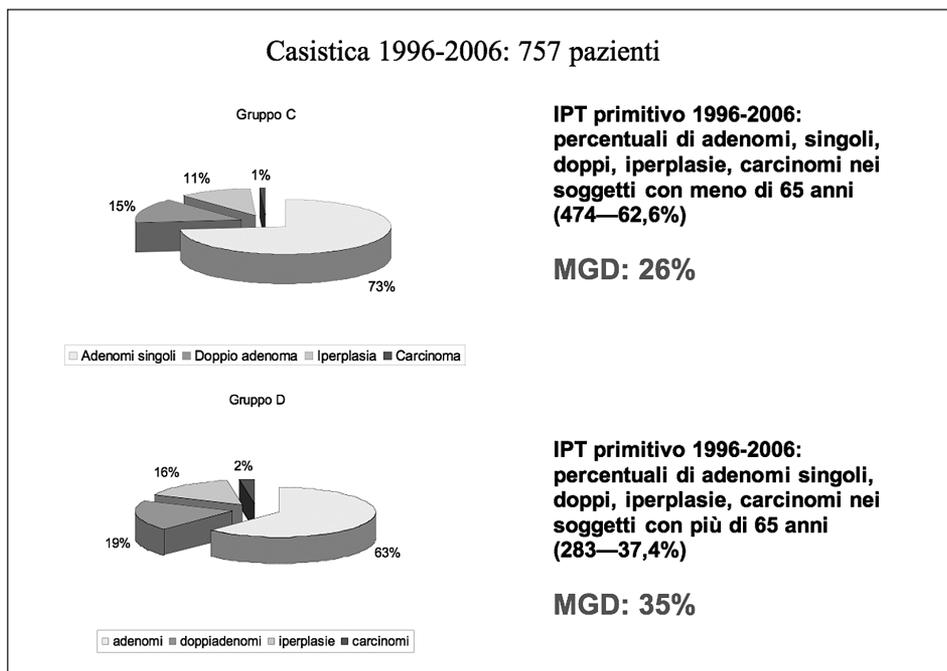
Nell'attesa dell'ioPTH si può identificare anche l'altra paratiroide e, se del caso, la si può biopsiare.

La chirurgia radioguidata, altra tecnica che ben si può adattare alla chirurgia miniinvasiva, necessita dell'esecuzione, due ore prima dell'intervento, di una somministrazione di sestamibi (indubbiamente in pazienti in cui una precedente scintigrafia abbia evidenziato una elettiva captazione). I tempi devono essere rispettati rigorosamente per cui il paziente dopo 2 ore è portato in sala operatoria per l'intervento. Si controlla con la sonda la sede del picco più elevato di captazione ed in questa sede, sia in anestesia locale che generale, si pratica una piccola incisione di 1-2 cm e si asporta l'adenoma. Si controlla successivamente che non vi siano altre aree di ipercaptazione. L'ioPTH è utile per dare una maggiore certezza di aver definitivamente risolto la patologia paratiroidea.

Risultati

La chirurgia mininvasiva open monolaterale non può essere praticata in tutti i casi: la concordanza della scintigrafia con sestamibi e dell'ecografia, fatte, secondo noi, dallo stesso medico nucleare, consente con una discesa dell'ioPTH superiore al 50% (meglio se vi è un rientro nei limiti della norma) di non esplorare l'altro lato del collo e quindi di poter essere "assolutamente mininvasivi". La discordanza o la negatività di questi esami, soprattutto con una discesa del PTH ma non con una sua normalizzazione, impongono, a nostro avviso, una esplorazione bilaterale con l'identificazione di tutte le ghiandole. Sono questi infatti i casi in cui con più facilità si evidenziano delle patologie multighiandolari (MGD), intendendosi con questa sigla i doppi adenomi, le iperplasie asimmetriche, le iperplasie di tutte le ghiandole, a volte con paratiroidi sovranumerarie. Come si può osservare nella tabella I la percentuale di MGD sale con l'età e nell'ultimo periodo della nostra esperienza giunge, nei soggetti con più di 65 anni, al 35% (26% nei soggetti con meno di 65 anni).

Purtuttavia, anche in questi casi si può fare una miniinvasiva open bilaterale, con accesso quindi sempre limitato. Solo nei casi particolarmente complessi con localizzazioni ectopiche, nei reinterventi o per la concomitanza di uno struma con la necessità di praticare una associata tiroidectomia totale, occorre ricorrere ad una incisione "tradizionale" di 8-10 cm.



Tab. 1. Percentuali di adenomi singoli e di MGD nei pazienti operati dal 1996 al 2006

Nella nostra casistica degli ultimi 10 anni la perfetta concordanza di ecotomografia e scintigrafia con sestamibi si è evidenziata in 155 casi su 787 (19,6%) e la percentuale di successo dell'intervento è risultata essere prossima al 100%. In due casi l'ioPTH è stato però indispensabile per evitare di lasciare un secondo adenoma che avrebbe causato una persistenza di malattia se avessimo considerato soddisfacente la caduta del 50%. In 37 casi gli esami hanno evidenziato una MGD e l'accesso mininvasivo bilaterale con l'utilizzo dell'ioPTH ha permesso di portare i pazienti a guarigione. In un terzo gruppo in cui non vi erano queste premesse (198 casi, 25,1%, ecotomografia positiva ma scintigrafia negativa o falsa ed analogamente ecografia negativa o falsa e scintigrafia positiva) si è fatta ugualmente una chirurgia mininvasiva open ma con approccio bilaterale. In questi casi una MGD si è evidenziata in 59 pazienti (29,7%) e l'ioPTH si è rivelato indispensabile in tutti questi casi sia per reperire le ghiandole patologiche in eccesso sia per non prolungare l'intervento dopo la rimozione dell'adenoma singolo.

La tecnica miniinvasiva open permette quindi, a nostro avviso, con relativa facilità, una esplorazione bilaterale, senza necessità di allungare l'incisione iniziale. Indubbiamente è facile estendere, di fronte a difficoltà che a volte possono sopraggiungere, l'incisione sino a 8-10 cm.

Il tempo operatorio per la tecnica MIP anche con esplorazione bilaterale è intorno ai 45 minuti, massimo 60 minuti, la degenza postoperatoria di 24-48 ore. Non si ritiene opportuno praticare questa chirurgia, almeno al momento attuale, in regime di Day Surgery, per le problematiche legate all'andamento della calcemia (hungry bone syndrome, ipoplasia delle paratiroidi residue con lenta loro ripresa funzionale, alterazioni individuali del set point del calcio).

Un controllo della calcemia ogni 12 ore per 24-48 ore ci permette di impostare una corretta terapia domiciliare postoperatoria; i pazienti sono ricontrollati ambulatoriamente dopo 5-6 giorni senza il rischio di fastidiose parestesie o di crisi tetaniche.

Come già accennato precedentemente l'unico reale svantaggio di questa chirurgia, che peraltro richiede come tutte le tecniche miniinvasive una curva di apprendimento (almeno una ventina di interventi per via tradizionale), è la difficoltà per i medici presenti in sala di poter vedere chiaramente tutti i passaggi per la piccola incisione. E' indispensabile l'utilizzo di una telecamera per poter condividere la tecnica. Una volta appresa, però, essa è di facile esecuzione in qualsiasi centro chirurgico con lo strumentario tradizionale.

Discorso alquanto diverso per la chirurgia radioguidata. Esulando dai problemi protezionistici presenti in alcuni centri e dalla necessità di avere tempi certi di sala operatoria (oltretutto è utile la presenza in sala del medico nucleare, situazione che a volte può essere difficile da ottenere), essa è sicuramente un'alternativa che può essere interessante.

Purtuttavia nella nostra esperienza, considerati anche gli ottimi risultati delle altre tecniche miniinvasive, riteniamo che la chirurgia radioguidata possa essere utile nei reinterventi cosiddetti "difficili", quando la recidiva può essere attribuibile alla presenza di metastasi di un carcinoma paratiroideo, ad una ghiandola verosimilmente intratiroidea o quando vi sia il sospetto di una paratiroidiomasia da rottura dell'adenoma. Questo approccio è stato fatto da noi in soli 10 casi: 3 primi interventi con successo (troppo pochi però per trarne delle conclusioni esaurienti) e 7 reinterventi. In 3 di essi la presenza di tessuto paratiroideo diffuso ha reso difficile l'asportazione completa ma sicuramente ha dato un valido aiuto nell'identificare le isole captanti in sede cervicale.

Conclusioni

In conclusione si può dire come tutte le tecniche miniinvasive rappresentino un ottimo approccio all'IPT primitivo, purchè correttamente condotte da chirurghi esperti. Gli esami preoperatori, scintigrafia con sestamibi ed ecotomografia, sono essenziali per l'esecuzione di queste tecniche e quando sono concordanti si può praticare una chirurgia mirata e monolaterale. L'uso dell'ioPTH aggiunge poche notizie utili in questi casi (si ricorda però che si può avere un 1% di insuccessi), per cui noi rite-

niamo che anche con una percentuale di insuccessi così esigua esso possa essere utile. La concordanza di ecotomografia e scintigrafia con sestamibi unita all'ioPTH sono le condizioni essenziali per poter proporre la chirurgia minivasiva open monolaterale, come pure la chirurgia videoscopica, videoassistita o radioguidata; si può così offrire ai pazienti la stessa probabilità di guarigione data da un intervento tradizionale.^(10,17,18,19,20)

Nei casi in cui questa concordanza non esista si ritiene indispensabile ricorrere ad una esplorazione bilaterale che può essere effettuata anche con una miniincisione, meglio, a nostro avviso, per la sua praticità, con un approccio open. Il dosaggio dell'ioPTH è assolutamente indispensabile in questi casi.

La chirurgia minivasiva open è di facile esecuzione, naturalmente dopo una adeguata curva di apprendimento, consente di effettuare un'esplorazione bilaterale e di utilizzare uno strumentario tradizionale e poco costoso. La possibilità di utilizzare una telecamera rende l'intervento visibile a tutti. L'unico reale svantaggio è il dolore postoperatorio senz'altro più evidente nella chirurgia open che non in quella videoscopica o videoassistita. I tempi dell'intervento e la degenza sono simili in tutti i tipi di chirurgia miniinvasiva.

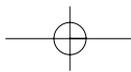
La chirurgia radioguidata, considerate le difficoltà organizzative, nella nostra esperienza deve essere riservata alle recidive.

La chirurgia con approccio tradizionale rimane utile nei reinterventi, nelle localizzazioni ectopiche "difficili", quando vi è la necessità di praticare contemporaneamente una tiroidectomia totale.⁽²¹⁾

Un accenno anche all'interpretazione della caduta dell'ioPTH: è sufficiente la caduta del 50% dei valori iniziali per poter essere certi della buona riuscita dell'intervento? Quando vi è una concordanza tra scintigrafia ed ecografia preoperatorie la risposta è sì, anche se l'esperienza del chirurgo rimane essenziale nel valutare come procedere con l'esplorazione per evitare anche quell'1% di insuccessi. Attenzione ai casi in cui la scintigrafia suggerisce l'ipotesi di una malattia multighiandolare. In questi pazienti è necessario ottenere un rientro del PTH nella norma^(22,23,24,25,26,27,28,29).

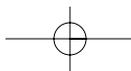
Bibliografia

- 1) Thompson NW. The history of hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 5-21.
 - 2) Taylor S. History of hyperparathyroidism. In: Rothmund M, Wells SA (eds.). *Parathyroid Surgery*. Basel: S. Karger AG, 1986; 1-12.
 - 3) Aun F, Egdahl RE. Surgical treatment of hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1977; 1: 721-30.
 - 4) Granberg PO, Cedermark B, Farnebo LO, Hamberger B. Surgery for primary hyperparathyroidism: indications, intraoperative decision-making and results. In: Rothmund M, Wells SA (eds.). *Parathyroid Surgery*. Basel: S. Karger AG, 1986; 93-105.
 - 5) Henry JF, Denizot A. Cervicotomie première pour hyperparathyroidisme primaire. In: Barbier J, Henry JF (eds.). *L'hyperparathyroidisme primaire*. Paris: Springer-Verlag, 1991; 75-98.
 - 6) Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195: 245-52.
 - 7) National Institutes of Health Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-7.
 - 8) Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997; 122: 1107-14.
 - 9) Irvin G.L., Deriso G.T. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay, *Am. J. Surg.*, 1994, 168: 466.
 - 10) Siperstein A., Berber E., Mackey R., Alghoul M., Wagner K., Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism, *Surgery*, 2004; 136(4): 872-80.
 - 11) Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck. An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* 1998; 12: 202-6.
 - 12) Miccoli P., Pinchera A., Cecchini G., Conte M., Bendinelli C., Vignali E., Picone A., Marcocci C. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 1997; 20: 429-430.
 - 13) Henry JF, Sebag F, Maweja S, Hubbard J, Misso C, Da Costa V, et al. Video-assisted parathyroidectomy in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Chir* 2003; 128: 379-84.
 - 14) Prager G., Passler Ch., Scheuba R., Udelsman R., Gasparri G. e Niederle B. Minimally invasive open parathyroidectomy, *Acta Chir. Austriaca*, 1999 ; 31, 221-226.
 - 15) Lumachi F, Iacobone M, Favia G. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy *Ann Ital Chir* 2003; 74: 413-6.
 - 16) Norman J. Endoscopic versus radioguided parathyroidectomy: *Surgery* 1998; 124; 118-120.
 - 17) Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2003; 134: 1038-42.
-



216

- 18) Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, Duh QY, Kebebew E, Clark OH. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 739-46.
 - 19) Carneiro-Pla D.M., Solorzano C.C., Irvin G.L. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring, *J. Am. Coll. Surg.*, 2006; 202(5):715-22.
 - 20) Gawande A.A., Monchik J.M., Abruzzese T.A., Iannuccilli J.D., Ibrahim S.I., Moore F.D. Jr. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies, *Arch. Surg.*, 2006; 141(4):381-4.
 - 21) Ogilvie J.B., Clark O.H. Parathyroid surgery : we still need traditional and selective approaches, *J. Endocrinol. Invest.*, 2005; 28(6):566-9.
 - 22) Carneiro D.M., Solorzano C.C., Irvin G.L. Recurrent disease after limited parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism, *J. Am. Coll. Surg.*, 2004; 199(6):849-53.
 - 23) Nilsen F.S., Haug E., Heidemann M., Karlsen S.J. Does rapid intraoperative parathyroid hormone analysis predict cure in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism? A prospective study, *Scand. J. Surg.*, 2006; 95(1): 28-32.
 - 24) Gomez-Palacios A., Taibo M.A., Gutierrez M. T., Gomez P., Gomez-Zabala J., Barrios B., Escobar A., Iturburu I. Intraoperative intact parathyroid hormone determination as a predictive factor of hyperparathyroidism resolution, *Cir. Esp.*, 2006; 79(2): 114-9.
 - 25) Gasparri G., Camandona M., Mengozzi G., Raggio E., Mulas M., Vigna S., Dei Poli M. Qu'est-ce que l' introduction du dosage peropératoire de la PTH a changé dans les stratégies chirurgicales des hyperparathyroïdismes ?. e-mémoires de l' Académie Nationale de Chirurgie, 2004 ; 3(2) :26-29.
 - 26) Emmolo I., Corso H.D., Borretta G., Visconti G., Piovesan A., Cesario F., Borghi F. Unexpected results using rapid intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism, *World J. Surg.*, 2005 ; 29(6):785-8.
 - 27) Phillips I.J., Kurzawinski T.R., Honour J.W. Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery, *Ann. Clin. Biochem.*, 2005; 42(6): 453-8.
 - 28) Miccoli P. Parathyroid surgery: we only need a minimal surgical approach, *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28, 566.
 - 29) Weber K.J., Misra S., Lee J.K., Wilhelm S.W., Decresce R., Prinz R.A. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success, *Surgery*, 2004; 136(6):1154-9.
-



IL CARCINOMA PARATIROIDEO

A. PROCACCINI¹, U. VARRONE², L. URBANI¹

¹Otorinolaringoiatria - Rieti; ²Clinica ORL, Università "La Sapienza" - Roma

Il carcinoma della paratiroide è un tumore maligno che origina dalle cellule parenchimali delle ghiandole paratiroidei ⁽¹⁵⁾.

La sua *incidenza* è stimata essere compresa tra lo 0,5 ed il 4% dei tumori paratiroidei. Schantz e Castelman hanno stimato un'incidenza del 4% (20 casi su 487)⁽¹⁷⁾, Pelizzo e coll. riportano un'incidenza del 3,59% ⁽¹²⁾, Chang YJ et Al. del 4,7% (5); non è stata riscontrata prevalenza di sesso al contrario dell'adenoma paratiroideo che è più frequente nel sesso femminile ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²²⁾. Il picco di incidenza della malattia è tra la terza e la sesta decade di vita ⁽¹⁷⁾.

Anatomia patologica

La diagnosi istologica di carcinoma paratiroideo è difficile essendo l'aspetto istopatologico simile all'adenoma. Non è esclusa la coesistenza del carcinoma paratiroideo con l'iperplasia a cellule principali e l'adenoma, talvolta presenti in forme familiari. Macroscopicamente, un tumore paratiroideo dovrebbe indurre il sospetto di carcinoma se al taglio si presenta di consistenza dura e con intensa reazione fibrosa (fig. 1).

Le dimensioni, che possono variare tra 1,5 e 6 cm di diametro, ed il peso, tra 1,5 e 27 g, non rappresentano criteri indicativi.

Microscopicamente, come descritto da Schantz e Castelman, gli aspetti istologici che almeno in parte distinguono il carcinoma dall'adenoma sono:

- attività mitotiche (fig. 2);
- spesse bande trabecolari (fig. 3);
- invasione capsulare e vascolare (fig. 4).

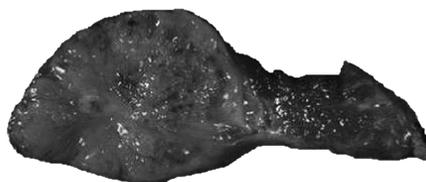
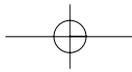


Fig. 1. Reperto macroscopico di carcinoma della paratiroide superiore destra.



218

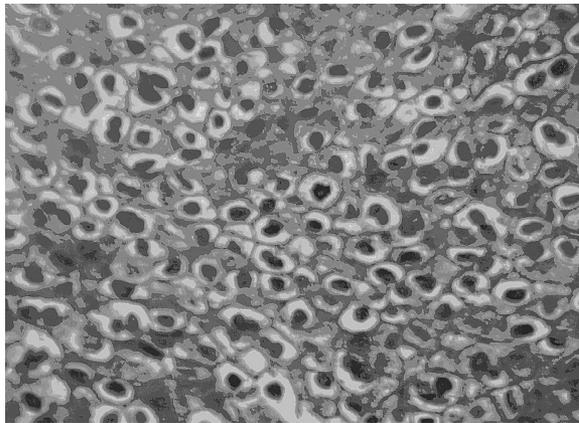


Fig. 2. Figure mitotiche.

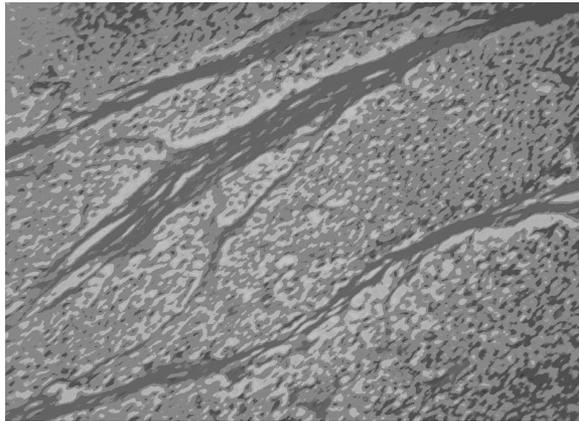


Fig. 3. Bande fibrose dividono il tumore in lobuli.

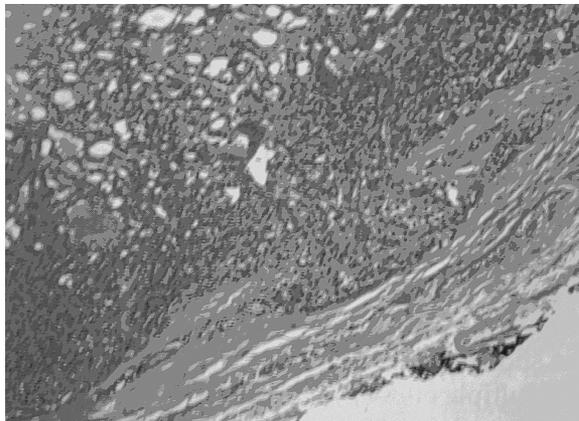
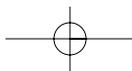


Fig. 4. Invasione capsulare.



L'*attività mitotica* è presente in circa l'80% dei carcinomi paratiroidei e tuttavia può manifestarsi anche nell'iperplasia e negli adenomi. Pertanto, come unico rilievo, non può essere considerata elemento indicativo di neoplasia maligna⁽¹⁷⁾.

L'*architettura trabecolare* è molto caratteristica e può presentarsi con struttura simil-rosette od avere un pattern diffuso (sheet) da cui si estendono bande di connettivo denso, presenti nel 90% dei casi descritti da Schantz e Castelman⁽¹⁷⁾. Le bande di collagene relativamente acellulare suddividono la neoplasia in compartimenti di aspetto e dimensioni irregolari. Anche la presenza delle bande fibrose non è specifica del carcinoma, potendosi riscontrare nelle lesioni adenomatose ed iperplastiche.

Criterio morfologico estremamente utile ai fini diagnostici è invece l'*invasione capsulare*, presente in oltre il 60% dei casi. L'infiltrazione può limitarsi alla capsula ovvero estendersi ai tessuti molli circostanti (muscolo scheletrico, tiroide, strutture nervose) con aspetto digitato attraverso le fibre collagene capsulari. Quest'ultimo aspetto consente di distinguere l'infiltrazione capsulare vera dai clusters di cellule che occasionalmente possono essere riscontrati nella capsula degli adenomi e che configurano una pseudoinvasione.

L'invasione vascolare si evidenzia in circa il 10-15% dei casi e risulta particolarmente evidente nella spessa capsula tumorale ma, per essere significativa, non è sufficiente la sola presenza dell'embolo neoplastico; esso infatti, all'interno del vaso, deve mostrare aderenze alla parete almeno per un breve tratto.

Il citoplasma delle cellule carcinomatose può apparire relativamente chiaro ovvero eosinofilo e granulare. Quest'ultimo aspetto indica un possibile viraggio in senso oncocitico nelle cellule tumorali configurando la variante oncocitica del carcinoma paratiroideo⁽¹¹⁾.

Sono stati descritti rari casi di carcinoma a cellule ossifile⁽¹⁰⁾ tipicamente negativi alla citochina CK14 contrariamente agli adenomi i quali, peraltro, in genere evidenziano, rispetto ai carcinomi, bassa espressione di Ki-67 (indice di proliferazione) ed elevata di p27⁽¹⁵⁾.

La diagnosi differenziale fra carcinoma delle paratiroidi ed adenoma, come è evidente da quanto descritto, è difficoltosa per gli aspetti istologici comuni. Generalmente, il carcinoma si presenta di dimensioni maggiori dell'adenoma, di consistenza dura e con segni di infiltrazione dei tessuti circostanti. In caso di carcinoma paratiroideo non funzionante si può incorrere nella diagnosi errata di carcinoma tiroideo follicolare o midollare; in tal caso, una reazione positiva per il paratormone stabilisce la diagnosi di carcinoma paratiroideo così come una reazione positiva alla tireoglobulina e negativa all'ormone paratiroideo depone per carcinoma follicolare della tiroide⁽¹¹⁾.

Studi genetici hanno riscontrato che il danno allelico del gene Rb è presente in variabile proporzione nei carcinomi paratiroidei ma solo eccezionalmente negli adenomi e che la presenza di aneuploidia è associata ad un decorso clinico aggressivo.

Infine, la mutazione somatica e germinale del gene HRPT2, che codifica per una proteina di 531 aminoacidi, la parafibromina, è responsabile di iperparatiroidismo ereditario e della "sindrome del tumore della mandibola" ed è stata dimostrata in un'alta percentuale di casi di carcinoma paratiroideo. Il gene HRPT2 è stato localizzato sul cromosoma 1q25; recenti studi identificano la parafibromina nell'RNA polimerasi II e nel complesso PAF1, prendendo parte nella trascrizione e nel modellamento cromatinico. La mutazione germinale del HRPT2 è stata dimostrata in 14 casi su 24 di HPT-JT (*HyperParaThyroidism-Jaw Tumor Syndrome*) e 6 dei 14 presentavano carcinoma della paratiroide (43%). La mutazione somatica è stata riscontrata in 4 casi su 4 di carcinoma sporadico delle paratiroidi ed in 5 casi su 5 di HPT-JT ⁽⁸⁾⁽²³⁾⁽¹⁹⁾.

Sintomatologia ed iter diagnostico

Il carcinoma paratiroideo, *clanicamente*, si manifesta con la comparsa di una tumefazione cervicale palpabile, non dolente né dolorabile e senza linfoadenopatie latero-cervicali precoci. Occasionalmente, in caso di infiltrazione peritumorale, può essere presente una disfonia. In fasi avanzate di malattia può comparire disfagia dolorosa.

E' pressoché costante un notevole rialzo dei livelli sierici di calcio oltre i 15 mg/dl nonché del PTH sopra 1000 pg/ml. Sia pur raramente, tuttavia, il carcinoma paratiroideo si presenta in forma non funzionante, simulando un tumore tiroideo. Sono state descritte anche forme caratterizzate da calcemia normale e PTH elevato ⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹¹⁾.

Il carcinoma paratiroideo è associato nel 73% dei casi a malattie scheletriche quali l'osteite fibroso-cistica con fratture patologiche spontanee e nel 26% a litiasi renale. Shane e Bilezikian hanno riscontrato che il 55% dei pazienti affetti da carcinoma paratiroideo presenta diminuita funzione renale, con iperazotemia e clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min, e patologia pancreatica ⁽¹⁸⁾.

La localizzazione preoperatoria di ghiandole paratiroidi patologiche è stata per molto tempo motivo di ampio dibattito. Essa, infatti, era ritenuta da alcuni Autori indispensabile, da altri del tutto superflua considerando sufficiente un'accurata esplorazione chirurgica bilaterale del collo.

I progressi tecnologici degli ultimi anni hanno determinato un significativo miglioramento della accuratezza diagnostica, seppur con un incremento dei costi. Attualmente, le indagini di elezione sono rappresentate dalla scintigrafia e dall'ecografia, mentre la SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli), la TC e la RMN risultano di maggiore utilità nello studio dell'estensione tumorale.

La *scintigrafia* è la metodica di scelta per la localizzazione delle paratiroidi iperfunzionanti, anche se non esistono radiofarmaci specifici per il tessuto paratiroideo ed è necessario utilizzare alcuni artifici tecnici quali la somministrazione di un doppio tracciante con successiva sottrazione di immagine. La tecnica è stata ampiamente illustrata nel capitolo relativo.

L'*ecografia* è una tecnica che ha il vantaggio di non essere invasiva, di essere a costo relativamente basso e di essere ripetibile, pur essendo fortemente operatore-dipendente. La sensibilità varia tra il 30% ed il 70%, in base all'esperienza dell'ecografista; la specificità invece è molto bassa. Nell'ambito delle neoplasie maligne delle paratiroidi essa non offre alcun supporto diagnostico al di là dei dati relativi alle dimensioni della ghiandola patologica, alla sua topografia ed ai rapporti con le strutture circostanti viscerali e vascolari. L'accuratezza diagnostica aumenta quando l'ecografia è eseguita in associazione ed a completamento dell'esame scintigrafico, con sensibilità superiore al 95%; tale associazione, infatti, in caso di dubbie aree di iperfissazione alla scintigrafia, permette di differenziare tra origine tiroidea e paratiroidea. Il color-doppler evidenzia la vascolarizzazione intraparenchimale. Tuttavia tutti gli elementi suddetti sono comuni nelle lesioni benigne e maligne.

L'impiego della tecnica *SPECT*, fornendo informazioni di tipo tridimensionale sulla profondità della lesione e sui rapporti topografici con le strutture anatomiche circostanti, si è rivelata utilissima nei casi in cui concompita una patologia nodulare tiroidea e nelle localizzazioni ectopiche altrimenti di difficile esplorazione (in mediastino o nello spazio retroesofageo)⁽⁴⁾.

La *TC* e la *RMN* vedono il loro utile impiego nello studio dell'estensione tumorale e dell'eventuale infiltrazione dei tessuti molli circostanti oltre che nelle localizzazioni ectopiche mediastiniche del carcinoma paratiroideo, evento raro ma possibile.

L'*FNAB (citologia agoaspirativa)* è ritenuta da alcuni Autori sconsigliabile nel sospetto di carcinoma paratiroideo per la possibile disseminazione delle cellule tumorali⁽⁷⁾. A tal proposito, noi riteniamo questa una eventualità alquanto improbabile; piuttosto, è da porsi il quesito se tale indagine sia in questa patologia realmente utile, stante la notevole difficoltà riscontrata spesso dal patologo nel differenziare le cellule neoplastiche paratiroidi da quelle tiroidee. Un aiuto, in questo senso, può aversi dal contestuale riscontro-dosaggio del PTH nel fluido ottenuto dall'agoaspirazione.

Per la trattazione estensiva delle metodiche diagnostiche citate in questo capitolo si rinvia alle sezioni specifiche della relazione.

Prognosi

La prognosi del carcinoma paratiroideo è strettamente legata alla estensione locale della malattia al momento della diagnosi, alla radicalità chirurgica del primo intervento ed alla comparsa di una recidiva locale entro i primi due anni dal trattamento. Quest'ultima evenienza condiziona una evoluzione infausta. A questo proposito Schantz e Castelman, in uno studio condotto su 70 pazienti affetti da carcinoma paratiroideo, hanno verificato che, su 10 pazienti con recidiva locale entro due anni, nove sono deceduti per malattia e che, su otto pazienti con recidiva oltre i due anni, i deceduti sono stati tre⁽¹⁷⁾.

Più in generale, i dati riportati riguardo il follow-up a 5 anni sono che il 50% dei pazienti risultano deceduti, il 13% sono vivi con persistenza di neoplasia ed il 37% è esente da malattia⁽¹⁷⁾. Wang e Ganz, in un loro studio condotto su 28 pazienti, hanno evidenziato che 14 di essi (50%), trattati con una resezione in blocco, presentavano una recidiva entro i 3 anni successivi all'intervento⁽²²⁾.

Per quanto riguarda le localizzazioni secondarie, Shane e Bilezikian hanno riportato⁽¹⁷⁾ che il 35% dei pazienti con carcinoma paratiroideo mostrava metastasi e che i distretti più frequentemente colpiti erano:

- i polmoni (40%);
- la catena linfatica laterocervicale (30%);
- il fegato (10%).

Altre sedi meno frequentemente colpite sono l'osso, la pleura ed il pericardio. In assenza di segni evidenti di recidiva le metastasi possono essere sospettate in caso di persistente ipercalcemia o progressivo incremento dei livelli di PTH⁽²⁰⁾. In casi selezionati può essere eseguito il trattamento chirurgico anche dei siti metastatici con impiego del dosaggio intraoperatorio del PTH rapido.

Strategia terapeutica

Il trattamento di elezione del carcinoma delle paratiroidi è chirurgico ed è rappresentato dalla paratiroidectomia semplice solo nel caso di tumori di piccole dimensioni con assenza di segni di invasione capsulare all'esame istologico intraoperatorio. In tutti gli altri casi è indicata la resezione in blocco della neoplasia, del lobo tiroideo e della paratiroide omolaterale sana, dei linfonodi ricorrentiali e del comparto centrale, del timo omolaterale quando identificato. Lo svuotamento linfatico laterocervicale è indicato nei casi cN+. Una resezione chirurgica incompleta espone ad un altissimo rischio di recidiva loco-regionale.

Il controllo intraoperatorio della radicalità dell'exeresi può essere praticato attraverso il dosaggio intraoperatorio del PTH con l'impiego del PTH rapido o con l'utilizzo della gamma-camera previa iniezione, due ore

prima dell'intervento, di tracciante radioattivo. Tali tecniche sono particolarmente indicate nelle forme di carcinoma paratiroideo ricorrente⁽¹³⁾.

Il carcinoma paratiroideo è considerato un tumore radioresistente⁽⁷⁾. Nonostante ciò, ci sono studi che evidenziano il possibile beneficio della *radioterapia adiuvante* nel controllo delle recidive locali⁽³⁾. Al contrario, esperienze riguardo la *chemioterapia adiuvante* non mostrano un allungamento della sopravvivenza⁽¹⁴⁾.

E' stato descritto di recente in letteratura⁽²⁾ un trattamento con immunoterapia anti-PTH realizzata tramite immunizzazione, eseguita ripetutamente, con frammenti di PTH umano intatto e modificato e di PTH bovino, in un paziente con metastasi polmonari multiple da carcinoma paratiroideo asportato chirurgicamente otto anni prima. Tale trattamento non convenzionale ha dimostrato una notevole efficacia, consentendo di ottenere una normalizzazione ormonale e biochimica (riduzione a valori normali od ai limiti superiori della norma del PTH sierico ed a valori normali del calcio sierico totale e ionizzato) ed una regressione del tumore (riduzione delle dimensioni delle metastasi polmonari del 39-71%). Tali risultati terapeutici si sono mantenuti stabili in un follow-up di 24 mesi.

Pertanto, l'immunoterapia anti-PTH sembra possedere una discreta efficacia e merita di essere sperimentata su un numero più elevato di pazienti, potendosi ipotizzare un suo ruolo non solo nei carcinomi paratiroidi recidivanti o metastatici ma anche nelle forme primitive come terapia adiuvante o concomitante al trattamento chirurgico.

Follow-up

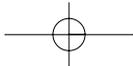
Il follow-up oncologico non trova protocolli standardizzati a causa della rarità della patologia. Riteniamo che una pianificazione razionale delle indagini cliniche e strumentali debba essere eseguita nei tre anni successivi alla diagnosi come segue:

- dosaggio dei livelli ematici del calcio, del fosforo e del PTH ogni 3 mesi per 3 anni;
- ecografia del collo ogni 3 mesi il primo anno e successivamente ogni 6 mesi fino a tre anni;
- TC o RMN del collo e del torace ogni 6 mesi per 3 anni.

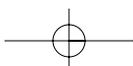
Ricordiamo che il picco delle recidive si ha nei primi tre anni, condizionando fortemente la prognosi. Dal quarto anno in poi la malattia ricorre in una percentuale di casi minore.

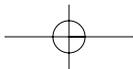
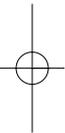
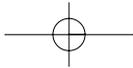
Bibliografia

- 1) Aldinger KA, Hickey RC, Ibanez ML, Samaan NA: Parathyroid carcinoma: a clinical study of seven cases of functioning parathyroid cancer. *Cancer* 1982; 49:388-97.
 - 2) Betea D et al: Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89⁽⁷⁾:3413-20.
 - 3) Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA et al: Parathyroid carcinoma: a 22 year experience. *Head Neck*.2004; 26⁽⁸⁾:716-26.
 - 4) Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B: Clinical role of 99mTcO4/MIBI scan, ultrasound and intraoperative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28⁽⁹⁾:135-9.
 - 5) Chang YJ et al: Correlation between clinical and Histological findings in parathyroid suspicious for carcinoma. *Am Surg* 2006; 72⁽⁵⁾:419-26.
 - 6) Favia G, Lumachi F: Il Carcinoma delle paratiroidi. In: La patologia chirurgica della tiroide e delle paratiroidi - Protocollo di trattamento diagnostico e terapeutico. A cura di Lodovico Rosato. Edito dal CLUB delle U.E.C., 2000: 266-9.
 - 7) Lumachi F, Basso SM, Basso U: Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. *Anticancer Res* 2006; 26^(6c):4803-7.
 - 8) Mishaela R. Silverberg: HRPT2 in Parathyroid Cancer: Piece of the Puzzle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90⁽⁹⁾: 5505-7.
 - 9) Murphy MN, Glennon PG, Diocee MS, Wick MR, Cavers DJ: Nonsecretory parathyroid carcinoma of the mediastinum. Light microscopic, immunocytochemical and ultrastructural features of a case and a review of the literature. *Cancer* 1986; 58:2468-76.
 - 10) Obara T, Fujimoto Y, Yamaguchi K, Takanashi R, Kino I, Sasaki Y: Parathyroid carcinoma of the oxyphil cell type. A report of two cases, light and electron microscopic study. *Cancer* 1985; 55:1482-9.
 - 11) Ordonez NG, Samaan NA, Ibanez ML, Hockey RC: Immunoperoxidase study of uncommon parathyroid tumors. Report of 2 cases of non-functioning parathyroid carcinoma and one intrathyroid parathyroid tumor-producing amyloid. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:535- 42.
 - 12) Pelizzo MR, Piotto A, Bergamasco A, Rubello D, Casara D: Parathyroid carcinoma. Therapeutic strategies derived from 20 years of experience. *Minerva Endocrinol* 2001; 26⁽¹⁾:23-9.
 - 13) Placzkowskik K, Christiar R, Chen H: Radioguided parathyroidectomy for recurrent parathyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2007; 32⁽⁹⁾:358-60.
 - 14) Rodgers SE, Perrier ND: Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18⁽¹⁾:16-22.
 - 15) Ronald A. De Lellis: Tumors of the parathyroid gland, Atlas of tumor Pathology, Third series, fascicle 6, 1993.
 - 16) Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr: A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 : 359-72.
 - 17) Schantz A, Castelman B: Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31:600-5.
-



- 18) Shane E, Bilezikian JP: Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3:218-26.
- 19) Shattuck TM et al: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349:1722-1729.
- 20) Trigonis C, Cedermark B, Willems J, Hamburger B, Gramberg PO: Parathyroid carcinoma problems in diagnosis and treatment. *Clin Oncol* 1984; 10:11-9.
- 21) Wang CA: The anatomical basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183:271.
- 22) Wang CA, Gaz RD: Natural history of parathyroid carcinoma. Diagnosis, treatment and results. *Am J Surg* 1985; 149:522-7.
- 23) Woodard GE et al: Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene* 2005; 24:1272-1276.





LA DETERMINAZIONE INTRAOPERATORIA DEL PARATORMONE

L. BELLONI, S. CAVALIERI, C. DOTTI

Laboratorio di Endocrinologia - Reggio Emilia

Introduzione

La chirurgia delle paratiroidi è quasi esclusivamente correlata al trattamento dell'iperparatiroidismo, quadro clinico sostenuto da un eccesso di liberazione del paratormone (PTH) da parte di una sola ghiandola (adenoma) o di tutte e quattro le paratiroidi (iperplasia diffusa). I tumori maligni di origine paratiroidea sono estremamente rari, ma costituiscono anch'essi una precisa indicazione alla terapia chirurgica.

Negli ultimi anni si sono sviluppate tecniche chirurgiche sempre meno invasive che hanno permesso di curare questi pazienti con elevati standard di sicurezza, associando una riduzione del dolore post-operatorio, un migliore risultato cosmetico e un più rapido recupero funzionale^(15,19). Se l'intervento è effettuato da mani esperte, l'incidenza di complicanze è molto ridotta; tali complicanze possono essere rappresentate da lesioni del nervo ricorrente, sanguinamento o ematoma, oltre alla possibilità di ipoparatiroidismo. In caso di iperparatiroidismo secondario o di forme familiari invece, può essere presente il rischio di recidiva della malattia.

Le condizioni per intervenire con la chirurgia mininvasiva sono essenzialmente due: la localizzazione preoperatoria della lesione e la possibilità di dosare il PTH nel corso dell'intervento. Il dosaggio intraoperatorio del paratormone con metodo rapido, permette di stabilire in pochi minuti se dopo l'asportazione dell'adenoma vi è stato un sensibile decremento della concentrazione dell'ormone nel sangue: in questo caso si può considerare l'intervento concluso, rendendo teoricamente inutile l'esplorazione del collo e l'identificazione delle altre ghiandole.

Il monitoraggio dei livelli di PTH durante gli interventi di paratiroidectomia si è dimostrato un validissimo strumento nella chirurgia della paratiroide, assicurando un ausilio di prim'ordine durante l'intervento e fornendo un significativo apporto allo sviluppo delle moderne tecniche mini-invasive^(10,18); la paratiroidectomia mini-invasiva associata alla determinazione intraoperatoria del PTH ha dimostrato tassi di successo elevati, fino al 99%, a seconda delle diverse casistiche^(6,11,19,20).

Dall'ottobre 2001, presso il reparto di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, gli interventi di paratiroidectomia vengono

seguiti con la determinazione seriatà del paratormone. L'impiego intraoperatorio del dosaggio del PTH con metodo rapido, successivamente perfezionato escludendo l'utilizzo di materiali radioattivi^(10,13), fu descritto per la prima volta nel 1988 da Nussbaum et al.⁽¹⁵⁾.

Dalla sua introduzione nella pratica clinica, il dosaggio del PTH rappresenta un importante ausilio per il chirurgo in quanto, vista la breve emivita dell'ormone⁽¹⁴⁾ e la sua rapida clearance indipendente dalla funzionalità renale, rendono il PTH un marker sierico adatto a determinazioni rapide che misurino in modo attendibile le variazioni di concentrazione in circolo. Inoltre, la secrezione del PTH da parte del tessuto paratiroideo normale è soppressa in presenza di tessuto patologico ed è stato dimostrato permanere tale per alcune ore dopo la rimozione chirurgica, quindi, di fatto, nel periodo immediatamente post-operatorio si riscontrano bassi livelli sierici dell'ormone⁽³⁾. Per questi motivi la rilevazione di una significativa riduzione dei livelli di PTH dopo exeresi del tessuto paratiroideo iperfunzionante rappresenta un segnale accurato della radicalità dell'intervento. Nel caso in cui la chirurgia delle ghiandole paratiroidi viene eseguita mediante esplorazione monolaterale, in cui il chirurgo si limita all'asportazione della sola ghiandola localizzata preoperatoriamente, l'impiego del dosaggio intraoperatorio del PTH è indispensabile per escludere l'iperfunzionamento delle altre ghiandole.

Nel caso in cui la localizzazione del tessuto ipersecernente non sia stata preventivamente possibile si procede ad un intervento esplorativo bilaterale. In questi casi il test rappresenta un aiuto al chirurgo per escludere l'esistenza di una ghiandola soprannumeraria in presenza di iperplasia, e per non prolungare eccessivamente l'intervento alla ricerca di una o più ghiandole ectopiche di difficile reperimento dopo aver asportato l'adenoma.

Materiali e metodi

Nel nostro centro il PTH intraoperatorio è stato determinato nel corso di 151 interventi di paratiroidectomia per iperparatiroidismo primario (132 interventi) o secondario (19 interventi), eseguiti presso l'Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Azienda ospedaliera Arcispedale S.M. Nuova di Reggio Emilia, nel periodo Ottobre 2001 – Maggio 2007 dal personale del laboratorio di Endocrinologia.

Il sistema utilizzato è lo STAT-IntraOperative-Intact PTH della ditta Future Diagnostic, distribuito in Italia dalla Pantec. Si tratta di un sistema immunometrico chemiluminescente a due siti (ICLA). Il dosaggio utilizza due anticorpi policlonali diretti contro il PTH: uno diretto contro la porzione molecolare 39-84, assorbito sulla superficie interna dei pozzetti di una micropiastra, l'altro, diretto contro la porzione 1-34, è marcato con isoluminolo come tracciante e liofilizzato nei pozzetti sotto forma di accusphere. Durante l'incubazione il PTH viene catturato dagli anticorpi, con la formazione di un complesso, mentre l'anticorpo marcato che non si è legato

al complesso viene allontanato con il lavaggio. L'aggiunta di un idoneo substrato provoca l'inizio della reazione chemiluminescente; l'emissione di luce, espressa in Unità Relative di Luce (RLU), è direttamente proporzionale alla concentrazione di PTH intatto nel campione.

Il modulo alloggiato su carrello portatile comprende una piccola microcentrifuga da banco, un incubatore-agitatore termostato, un luminometro a singola cella di lettura ed un sistema automatico di lavaggio. Le ridotte dimensioni dei diversi componenti consentono di collocare il sistema nelle immediate vicinanze della sala operatoria dove vengono eseguite tutte le fasi del dosaggio, lavorando quindi in stretto contatto con l'equipe chirurgica. Il tempo totale dell'analisi, dal momento del prelievo alla comunicazione del risultato al chirurgo, è di circa 8 minuti. Lo strumento viene calibrato all'inizio di ogni seduta operatoria, comprendente in genere 2 o 3 interventi.

Interpretazione dei risultati

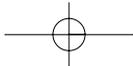
Non è stata ancora ben definita la percentuale di discesa del PTH (rispetto al valore basale) che deve essere usata come cut off per considerare completa l'asportazione chirurgica del tessuto ghiandolare ipersecernente. Tra i diversi cut off proposti, il criterio di giudizio da noi adottato è lo stesso proposto da Irinv et al.⁽⁹⁾ che consiste nell'osservare un calo della concentrazione periferica del PTH maggiore del 50% rispetto al più alto valore preoperatorio dopo un intervallo compreso fra i 7 e i 10 minuti dall'asportazione. Questo nell'iperparatiroidismo primario. Nel secondario la percentuale di caduta ritenuta sufficiente si situa attorno al 70%.

Nell'iperparatiroidismo primario, la caduta dei livelli di paratormone sotto il 50% del valore più alto ed all'interno del range di normalità (10-65 pg/mL) dimostra una rimozione radicale del tessuto paratiroideo iperfunzionante con una sensibilità del 98% - 99%^(6,11,20).

Il criterio di impostazione per il rilevamento dei dati di sensibilità e specificità del sistema in uso si basa sul rilievo della normalizzazione dei livelli di calcemia dopo 6 mesi dall'intervento, così da classificare i riscontri in termini di "veri positivi", "veri negativi", "falsi positivi" e "falsi negativi" (tabella 2x2). Per quanto concerne i dati da noi riscontrati, tale rilevamento è tuttora in fase di elaborazione.

Conclusioni

La valutazione intra-operatoria del PTH offre la conferma del riconoscimento e dell'asportazione di tutto il tessuto patologico al fine di ripristinare la normocalcemia, evitando di non trattare adeguatamente il paziente lasciando in situ paratiroidi alterate. Il dosaggio del PTH intraoperatorio associato alla chirurgia mininvasiva ha dimostrato la sua utilità in termini di efficacia chirurgica e complicanze post-operatorie^(1,4,6,15,20) senza trascurare che, nonostante il costo intrinseco della metodica, si ha una riduzione

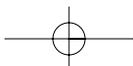


230

ne dei costi di gestione del paziente affetto da iperparatiroidismo. Questa riduzione dei costi è ascrivibile alla diminuzione della percentuale di insuccessi chirurgici (si riduce cioè la necessità di re-interventi nel caso in cui persista un quadro di iperparatiroidismo), alla riduzione della durata media dell'intervento chirurgico e delle giornate di degenza.

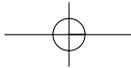
Nonostante l'indiscutibile utilità, il dosaggio intra-operatorio del PTH mostra alcuni limiti.

In caso di malattia multighiandola la rimozione di un primo adenoma può determinare un picco di caduta nella concentrazione ematica del paratormone, indicando falsamente la riuscita rimozione di tutto il tessuto patologico^(5,7,8); questo è causato dal fatto che talvolta esiste una dominanza funzionale di una ghiandola adenomatosa sull'altra. Un ulteriore limite è rappresentato dai pazienti con iperparatiroidismo secondario^(5,7,8,12) nei quali la misura intraoperatoria dell'ormone risulta meno decisiva nel predire una persistenza di tessuto paratiroideo funzionale⁽¹²⁾; per la gestione di questi casi alcuni autori raccomandano di monitorare la caduta del PTH per 15 minuti dopo l'exeresi, al fine di individuare risalite precoci del PTH indicatrici di una chirurgia non radicale⁽¹⁷⁾.



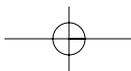
Bibliografia

- 1) Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, et al. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2005;92:190-197.
 - 2) Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, et al. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2005;92:190-197.
 - 3) Brasier AR, Wang CA, Nussbaum SR. Recovery of parathyroid hormone secretion after parathyroid adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(3):495-500.
 - 4) Carneiro DM, Solorzano CC, Irvin GL. Recurrent disease after limited parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004;199(6):849-53.
 - 5) Clerici T, Brandle M, Lange J, Doherty GM, Gauger PG. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. *World J Surg.* 2004;28(2):187-92.
 - 6) Delbridge L. Minimally invasive Parathyroidectomy: The Austrian Experience. *Asian J Surg,* 2003;26(2):76-81.
 - 7) Gauger PG, Agarwal G, England BG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2 institution experience. *Surgery* 2001;130(6):1005-10.
 - 8) Horanyi J, Duffek L, Szlavik R, Racz K. Parathyroid surgical failures with misleading falls of intraoperative parathyroid hormone levels. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(11):1095-9.
 - 9) Irvin GL III, Dembrow VD, Ptudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland ipefunction. *American Journal of Surgery* 1991;162:299-302.
 - 10) Irvin GL III, Deserio GT III. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg* 1994;168:466-468.
 - 11) Irvin GL III, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improved success rate, and predict outcome. *World J Surg* 2004;28:1287-1292.
 - 12) Kaczirek K, Riss P, Niederle B. Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2005;137(4):431-5.
 - 13) Kao PC, van Heerden JA, Taylor RL. Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15-minute parathyroid hormone immunochemiluminometric assay. *Clin Proc.* 1994;69(6):532-7.
 - 14) Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126(6):1145-50.
 - 15) Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, Pinchera A, Marcocci C. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J. Laparoendosc. & Adv. Surg. Tech. A.* 1998;8:189-194.
 - 16) Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz Rd, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;168:466-468.
 - 17) Phillips IJ, Kurzawinski TR, Honour JW. Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery. *Ann Clin Biochem.* 2005; 42(pt 6):453-8.
-



232

- 18) Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF, et al. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: systematic review. *Arch Surg* 2000;135:481-7.
- 19) Udelsman R. Six Hundred Fifty-Six Consecutive Explorations for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235(5):665-672.
- 20) Vignali E, Picone A, Materazzi G, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(6):783-8.



IPERPARATIROIDISMO RICORRENTE E PERSISTENTE: ALGORITMO DI RICERCA DELL'ECTOPIA PARATIROIDEA CONGENITA O ACQUISITA

G. SPRIANO¹, P. RUSCITO¹, R. PELLINI¹, F. FACCILOLO², E. MELIS²

*¹Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, ²Chirurgia Toracica
Istituto Nazionale Tumori - Roma*

In un'ottica di chirurgia compartimentale del distretto cervico-cefalico, il trattamento dell'affezione clinica si deve abbinare ai minori esiti estetico-funzionali a carico delle strutture presenti nel compartimento mediano, che in condizioni di normalità accoglie tutte le ghiandole paratiroidi e che contiene al suo interno in prima istanza i nervi laringei inferiori e superiori, quindi il complesso laringo-tracheale, il faringe e l'esofago cervicale, la ghiandola tiroide, e, marginalmente, i fasci vascolo-nervosi del collo. Il controllo chirurgico dell'iperparatiroidismo con le minori sequele ed i più bassi rischi di complicanze peri-operatorie è possibile con un'adeguata pianificazione ed una corretta procedura chirurgica primaria, in quanto la chirurgia di recupero e/o di revisione è inficiata da esiti e complicanze significativamente maggiori: l'incidenza di paralisi ricorrente monolaterale, di maggior riscontro, varia tra il 6% e l'8%, mentre quella di diplegia laringea è di circa l'1.3% dei casi ^(16, 23, 32, 33).

Il tasso e la severità delle complicanze è anche funzione dell'eventuale presenza di sequele e/o esiti di complicanze e dell'estensione della chirurgia precedente.

Inoltre è da considerare la possibilità di determinare, con una chirurgia di revisione, uno stato di ipoparatiroidismo permanente conseguente all'asportazione o devascularizzazione delle paratiroidi residue sane, anche in caso di successo nell'identificazione dell'adenoma.

L'importanza di un'accurata conoscenza anatomica del compartimento mediano, della dislocazione fisiologica delle paratiroidi e delle sue più frequenti localizzazioni, in caso d'ectopia, in sede cervicale e/o mediastinica, nonché di una corretta condotta intraoperatoria in corso del trattamento chirurgico iniziale dell'iperparatiroidismo, con un minimo rischio di morbidità, è determinante ai fini della prevenzione di eventuali insuccessi e della necessità conseguente di revisione chirurgica.

Altre affezioni da prendere in considerazione in diagnosi differenziale, includono l'ipercalcemia ipocalciurica benigna familiare, lo pseudo-iperparatiroidismo e la sarcoidosi.

I casi d'ectopia paratiroidea e di patologia multighiandolare incidono solo parzialmente nel determinismo dell'iperparatiroidismo recidivante persistente. In questi casi si richiede al clinico la conoscenza anatomo-embriologica delle paratiroidi inferiori e superiori, per poter esplorare tutte le possibili varianti di localizzazione in sede cervicale e/o mediastinica, sia con metodiche clinico-strumentali, sia mediante un approccio chirurgico.

Al fine di ottimizzare la scelta terapeutica di una chirurgia di revisione e di pianificarne la condotta, come riportato da Gaz, alcuni quesiti devono trovare risposta, di fronte ad uno stato di iperparatiroidismo ricorrente e persistente, che si valuta ai fini di un "second look" ⁽³⁾:

1. I motivi di insuccesso della prima procedura chirurgica, che hanno determinato l'iperparatiroidismo ricorrente e persistente;
2. L'opportunità di una nuova esplorazione chirurgica cervicale e/o mediastinica;
3. Gli obiettivi specifici di un intervento di revisione;
4. In caso di indicazione chirurgica, gli accorgimenti da mettere in atto per ridurre i rischi di un re-intervento;
5. Chi dovrebbe effettuare tale reintervento.

Epidemiologia

Circa il 5%-10% degli interventi di paratiroidectomia esita in un stato di iperparatiroidismo persistente o ricorrente. L'incidenza di insuccesso varia in funzione del quadro patologico, con picco in caso di patologia multighiandolare e carcinomatosa: questa varia dal 50% in caso di carcinoma e di MEN-1, al 30% circa in caso di iperparatiroidismo familiare, a percentuali inferiori al 20% nell'iperparatiroidismo secondario e nell'iperplasia sporadica, per giungere al 10% dell'adenoma solitario.

Cause di insuccesso

In tutte le casistiche reperibili in letteratura di revisione di paratiroidectomia si è evidenziata nella maggior parte dei casi la presenza o parziale persistenza (exeresi parziale) dell'adenoma in sede cervicale con localizzazione ortodossa: nel 40% dei casi secondo Wang ⁽³¹⁾, nel 70% dei casi secondo Weber ⁽³²⁾, nel 19% secondo Mariette ⁽¹⁰⁾.

Per contro è stata documentata una maggiore incidenza di paratiroidi ectopiche in sede mediastinica in caso di reinterventi rispetto a quelli trattati con successo primariamente: 20%-38% nel primo caso a fronte del 2% per il secondo ⁽¹⁴⁾. Ugualmente la percentuale di ectopie cervicali paratiroidi è stata riferita significativamente incrementata in caso di chirurgia di recupero, para-carotidea, paratimica, etc. ⁽⁴⁾.

La persistenza in sede ortotopica od ectopica può dipendere dalla non repertazione, dalla exeresi parziale, con ricrescita ghiandolare successiva, dalla rottura capsulare o dall'"inquinamento" intraoperatorio del

campo chirurgico con cellularità paratiroidea patologica (paratiromatosi). In altri casi l'autotrapianto di tessuto paratiroideo può determinare un quadro di recidiva adenomatosa nella sede ospite. In caso di carcinoma è possibile una recidiva nel 50% dei casi. Infine sono descritti rari casi di adenomi paratiroidi metacroni e di pseudo-iperparatiroidismo.

Verranno pertanto esaminati gli algoritmi diagnostico-terapeutici oggi reperibili in Letteratura atti ad ottimizzare il percorso clinico-terapeutico del Paziente portatore di iperparatiroidismo persistente e ricorrente, al fine di ottenere il conseguimento di uno stabile risultato terapeutico con la minor incidenza di sequele e di complicanze.

1. Determinazione dell'iperparatiroidismo ricorrente e persistente

Si definisce *iperparatiroidismo persistente* una condizione di recidiva che incorre entro i primi 6 mesi dall'intervento. Questo per lo più accade in caso di patologia multighiandola, quali il doppio adenoma nell'anziano, l'iperplasia paratiroidea (sporadica, MEN ed iperplasia familiare). Dopo intervento per carcinoma delle paratiroidi, circa la metà dei casi presenta un rapido incremento della calcemia accompagnato da un aumento dell'ormone paratiroideo (PTH).

L'*iperparatiroidismo ricorrente* interviene dopo un periodo di normalità di calcemia e PTH serico di almeno 6 mesi. Tale condizione si verifica per condizioni di disfunzione ghiandola meno marcate, quali la MEN-2, che meno frequentemente richiedono un reintervento.

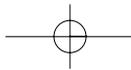
Lo scopo della chirurgia in questi casi è quello di prevenire danni renali, ossei e di mantenere in un range di non-pericolosità lo stato d'ipercalcemia.

Innanzitutto bisogna escludere condizioni di pseudo-iperparatiroidismo che mimano una condizione di iperparatiroidismo primario, quali quelle conseguenti all'assunzione di litio, di calcio e/o di vitamina D, neoplasie pancreatiche, polmonari, la sindrome ipercalcemica-iperparatiroidica benigna familiare.

Altresì vanno escluse le cause di ipercalcemia non determinate da stati disfunzionali paratiroidi, come avviene nel morbo di Paget, nel tumore sarcomatoide ed in alcuni carcinomi occulti.

Si considerano pertanto condizioni di indicazione revisione di paratiroidectomia ^(12, 24):

- iperparatiroidismo primario
 - concentrazione di Ca serico >11.5 mg/dl
 - episodio precedente di ipercalcemia a rischio della vita
 - ridotta funzione renale (creatinina clearance entro in 30%)
 - evidenza radiologica di calcolosi renale o nefrocalcinosi
 - calciuria nelle 24 ore >400mg



236

- riduzione della densità ossea >2 D.S. rispetto ai dati-controllo sani per età, sesso e razza
- sorveglianza medica non effettuabile
- iperparatiroidismo secondario
 - severa osteodistrofia
 - prurito intrattabile
 - episodi di ipercalcemia a rischio della vita non controllabili con la dialisi.

Da quanto sopra si evince che in tutti i casi in cui si osserva un incremento patologico del PTH in assenza d'incremento della calcemia e/o d'alterazioni ossee o renali, un reintervento può essere evitato.

2. Individuazione degli obiettivi clinici della chirurgia di revisione

Questa fase del planning terapeutico dell'iperparatiroidismo persistente/ricorrente prevede l'attento riesame di tutto il materiale clinico relativo al trattamento chirurgico primario, ed in particolare del materiale patologico (verifica della patologia adenomatosa o carcinomatosa, dell'integrità della capsula, etc.), dell'imaging (localizzazione delle ghiandole iperfunzionanti), della descrizione dell'atto chirurgico con l'eventuale ausilio del precedente operatore per acquisire la maggior quantità di informazioni possibili e focalizzare i momenti e le sedi responsabili dell'insuccesso o parziale successo della procedura terapeutica.

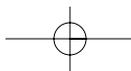
E' inoltre da valutare in fibroscopia la preservazione della motilità cordale, comparandola a quella pre- e post-operatoria precedente. Infatti un quadro di emiplegia cordale insorto successivamente al periodo post-operatorio, potrebbe essere determinato da un'origine carcinomatosa della patologia paratiroidea, misconosciuta.

3. Localizzazione delle paratiroidi residue patologiche

Dalla disamina del materiale patologico e del report chirurgico del/i precedente/i intervento/i, è possibile dedurre la verosimile posizione della paratiroide residua patologica, e cercare una conferma clinica a tale ipotesi mediante metodiche di imaging morfologica e funzionale, quali l'ecografia, la scintigrafia al sestaMIBI eventualmente praticata con tecnica SPECT (fig. 1) ^(1, 19, 29).

In caso di sospetto di localizzazione a livello della giunzione cervico-mediastinica, lo studio anatomico comprenderà la RM e/o la TC con mezzo di contrasto (fig. 2)⁽⁶⁾.

In caso di obiettivazione di una paratiroide sospetta patologica, sarà possibile effettuare un esame citologico e dosimetrico del PTH sulla cellularità ago-aspirata sotto guida ecografica, oppure dosare mediante cateterizzazione venosa selettiva, in corso di angiografia, il PTH refluo dalla ghiandola reperita ⁽¹¹⁾.



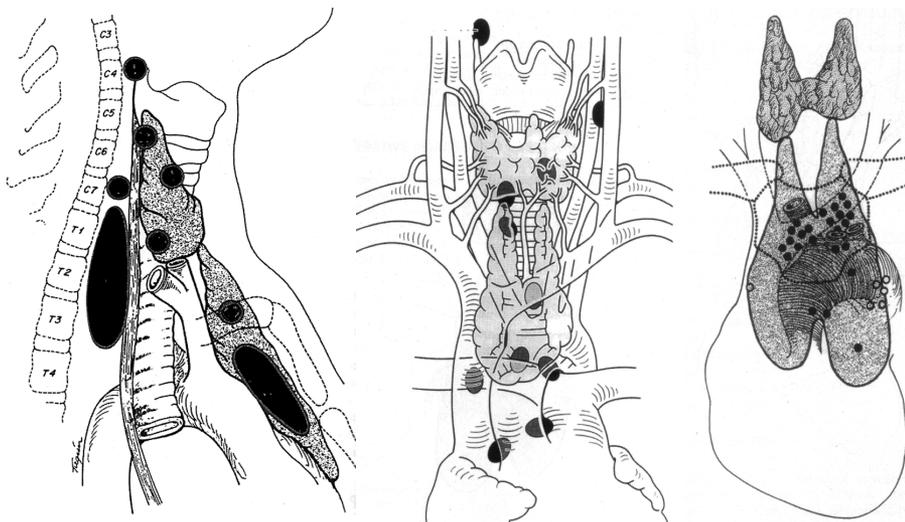


Fig. 1. Rappresentazione laterale e frontale delle localizzazioni ectopiche di paratiroidi patologiche in sede cervicale e mediastinica (da: G.W. Randolph: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, 571, Saunders).

4. Intervento di revisione

La chirurgia di revisione paratiroidea prevede da parte del chirurgo una accurata conoscenza dell'anatomia topografica del distretto cervico-mediastinico, delle nozioni riguardanti l'embriologia delle ghiandole paratiroidi superiori ed inferiori al fine di poter ispezionare in modo omnicomprensivo le sedi di localizzazione normale od anomala (ectopica) delle ghiandole superiori ed inferiori, nonché di vie d'accesso cervicali e/o mediastiniche, che consentano un'adeguata esposizione in sicurezza delle strutture evitando per quanto possibile di ripercorrere tragitti già violati dai precedenti interventi ("front-door" approach)^(18, 25, 27). Molto spesso la paratiroide iperfunzionante è localizzata in posizione corretta (non-ectopica), retrotiroidea e sottocapsulare. Altre volte la ghiandola è posta inferiormente nella doccia tracheo-esofagea vicino al cingolo mediastinico o piuttosto nel 1/3 superiore del mediastino posteriore. In questi casi la ghiandola può essere reperita seguendo il decorso dell'arteria tiroidea inferiore, che funge da "vaso sentinella". Altre sedi di possibile repertazione di paratiroidi inferiori ectopiche sono date dal ligamento tiro-timico o dal 1/3 superiore del timo. Tali strutture possono essere raggiunte mediante vie d'accesso cervicali, anche se, in caso di revisione, bisogna prestare attenzione ai vasi anonimi, soprattutto venosi, che potrebbero essere attratti dal tessuto fibroso cicatriziale in sede cervicale⁽²⁸⁾. Una franca localizzazione mediastinica si può avere, più raramente, per paratiroidi sovrannumerarie, in sede intratimica a livello dei 1/3 medio-inferiore.

Residui di tessuto paratiroideo rudimentale possono essere reperiti lungo tutto il decorso di migrazione embrionale delle paratiroidi, dallo spazio parafaringeo, corrispondente all'abbozzo branchiale, al mediastino anteriore/inferiore, precordiale. Così ghiandole mediastiniche extratimiche si possono reperire a livello di pericardio, di finestra aorto-polmonare, di ilo polmonare.

Ghiandole paratiroidi aberranti, in sede cervicale, possono essere localizzate nel contesto del parenchima tiroideo, dietro la laringe, l'esofago, la trachea. Le ghiandole paratiroidi non-discese, paratiroidi "branchiali", sono localizzate posteriormente al complesso ipofaringo-laringeo.

Le ghiandole paratimiche, costituiscono localizzazioni cervicali delle paratiroidi, in corrispondenza della biforcazione carotidea, sia in posizione mediale (compartimento mediano), che laterale (loggia laterocervicale). Infine la ghiandola parafaringea, costituisce una forma di ectopia, con la ghiandola localizzata in sede contigua al faringe, nello spazio parafaringeo. Al fine di codificare tale variabilità di posizione delle ghiandole paratiroidi, è stata proposta una classificazione anatomico-topografica, che le cataloga dal tipo I al tipo VI, e che si riporta di seguito in forma tabellare ed anatomico-topografica (tab. I) ^(5, 30):

Tipo I	cervicale, ortotopica	<i>extratiroidea, tiroidea sottocapsulare, ligamento tiroitimico</i>
Tipo II	anomala mediastinica, ectopica	<i>mediastino sup.-post.; timo mediastinico ant.</i>
Tipo III	aberrante cervicale	<i>intratiroidea, retro-faringea/esofagea/tracheale; non discesa</i>
Tipo IV	autotrapiantata	
Tipo V	occulta	
Tipo VI	pseudo-iperparatiroidismo	<i>produzione ectopica di PTH: T ovarici, pancreatici, polmonari</i>

Tab. I. classificazione anatomotopografica delle paratiroidi ectopiche, patologiche.

Tecnica chirurgica

La scelta della procedura chirurgica deve considerare sia il tipo di chirurgia, cervicotomica "open neck" o mininvasiva, sia la via d'accesso, che, in caso di chirurgia di revisione, è in funzione non solo dell'area da esporre, ma anche degli esiti conseguenti agli interventi precedenti.

1. Chirurgia cervicotomica

La chirurgia cervicotomica si distingue nella variante "a cielo aperto" ("open neck"), maggiormente impiegata nei trattamenti di recupero per gli esiti cicatriziali presenti nella sede di reintervento, ed in quella mininvasiva video-assistita, che prevede l'impiego della Chirurgia Endoscopica a livello cervicale, in conseguenza della crescente attenzione alla fisionomica da parte dei Pazienti ⁽¹³⁾. Si rimanda al paragrafo specifico per quest'ultima modalità di approccio chirurgico. Per localizzazioni parati-

roidee cervicali, nonché per l'esposizione del mediastino anteriore-superiore, un approccio cervicotomico costituisce la via d'approccio d'elezione^(9, 26). Questa comprende il più frequente approccio mediano, lungo il tragitto della linea alba tra i muscoli sottoioidei ("front door approach") ed una meno "frequentata" via paramediana, condotta nello spazio compreso tra il bordo anteriore dello sterno-cleido-mastoideo ed il bordo laterale del muscolo sterno-ioideo⁽¹⁸⁾. Quest'ultima via d'accesso consente di affrontare il compartimento mediano passando attraverso tessuti verosimilmente non violati dagli interventi precedenti, nonché permette un'adeguata esposizione della loggia laterocervicale, con il collo in posizione "chirurgica", con più agevole accesso anche allo spazio parafaringeo.

In caso di necessità di esposizione del mediastino anteriore e/o posteriore nei suoi 2/3 medio-inferiori od in caso di revisione di precedente chirurgia mediastinica, trova indicazione l'accesso sternotomico mediano, integrato o meno a quello cervicotomico. Al fine di poter trattare un'eventuale insorgenza di ipocalcemia permanente, in esito del reintervento, è opportuno preservare parte della/e paratiroide/i escisse, dopo averne inviato la quota restante per l'esame patologico. Il parenchima paratiroideo da preservare deve essere sezionato in frammenti di 1mm. circa, immerso in liquido di Waymouth assieme a del siero del Paziente e dime-tilsulfossido, quindi crio-conservato a -70° C. Prima del reimpianto, effettuabile da giorni a mesi dopo il prelievo, può essere indicato valutare la funzione residua del tessuto ghiandolare, ponendo una parte di cellule in coltura e dosando il PTH secreto in vitro. Il reimpianto è preferibile effettuarlo a livello del muscolo brachiale dell'avambraccio non dominante, piuttosto che nei muscoli cervicali, consente una più agevole identificazione di un eventuale conseguente iperparatiroidismo recidivo di tipo IV (da autotrapianto) mediante il Test di Casanova.

Questo prevede il dosaggio del PTH prima e dopo aver escluso il deflusso venoso dal braccio, sede dell'autotrapianto, mediante un bracciale pneumatico. Una discrepanza significativa di PTH consente di identificare nell'avambraccio sede dell'innesto l'origine della recidiva.

2. Chirurgia toracotomica

Il primo intervento di asportazione di paratiroidi ectopiche nel mediastino fu eseguito nel 1932. L'incidenza di ectopia paratiroidea nel mediastino varia dal 2 al 14% dei casi. Non esiste una definizione univoca di ectopia delle paratiroidi; secondo alcuni autori sono considerate ectopiche le ghiandole localizzate al di sotto di un piano ideale passante per il margine superiore dello sterno, secondo altri quelle che risultano inaccessibili durante l'esplorazione cervicale⁽²⁾. L'ectopia può essere dovuta all'assenza delle ghiandole inferiori o a paratiroidi soprannumerarie; in entrambi i casi anche la vascolarizzazione è ectopica e deriva dai vasi mammari e non dalle arterie tiroidee inferiori.

L'ectopia deriva dalla migrazione delle ghiandole durante lo sviluppo embrionale; nella maggior parte dei casi queste si localizzano all'interno delle corna superiori del timo in quanto le due ghiandole hanno la stessa derivazione embrionale. Salvo alcune eccezioni l'ectopia mediastinica viene presa in considerazione dopo l'esplorazione cervicale; infatti, la mancanza di una delle ghiandole inferiori o il persistere della sintomatologia dovuta all'iperparatiroidismo portano il chirurgo a dubitare di ectopia. Le indagini diagnostiche impiegate per la diagnosi di ectopia sono la tomografia computerizzata e la scintigrafia al sestaMIBI. Oltre il timo la localizzazione più frequente è la finestra aortopolmonare.

In alcuni casi si ricorre all'embolizzazione angiografica della ghiandole ectopiche ma è preferibile l'asportazione chirurgica delle ghiandole ectopiche per un controllo radicale dello iperparatiroidismo.

L'intervento chirurgico può essere eseguito per via sternotomica o toracotomica; tuttavia vengono impiegate sempre più frequentemente tecniche mininvasive (toracosopia, mediastinosopia). Nell'approccio sternotomico si parte sempre da uno split sternale e nel caso in cui non si identifichi la ghiandola ectopica si completa la sternotomia. La timectomia viene sempre eseguita e nel caso in cui non si identifichi la ghiandola ectopica nel corno timico si apre il pericardio e si esplorano i grandi vasi del mediastino medio; la localizzazione lungo l'arteria polmonare destra è molto rara. La toracotomia sinistra è riservata ai casi ectopia nella finestra aortopolmonare. La prima asportazione di paratiroidi ectopiche per via toracosopia fu eseguita nel 1992^(17, 20). I candidati alla toracosopia sono quelli in cui si è identificata esattamente la localizzazione ectopica prima dell'intervento; la toracosopia non è indicata a scopo esplorativo. I vantaggi della toracosopia sulla sternotomia sono la riduzione del dolore, della degenza e della morbilità.

3. Tecniche di identificazione intraoperatoria delle paratiroidi iperfunzionanti

L'identificazione intraoperatoria delle paratiroidi può essere agevolata dalle seguenti metodiche, che non sono alternative, ma possono essere integrate a seconda delle esigenze dell'operatore:

- il controllo intraoperatorio del paratormone;
- l'effettuazione di "frozen section" del materiale chirurgico;
- la determinazione delle ghiandole mediante gamma-probe, dopo somministrazione di composti radioattivi che si accumulano nel parenchima (chirurgia radio-guidata)^(7, 7, 15).

La chirurgia radioguidata si basa sulla somministrazione pre-operatoria di un radiofarmaco, che localizzandosi in uno specifico tessuto, ne consente la tracciabilità mediante specifiche sonde a rilevazione fotonica. Nel campo della chirurgia paratiroidea trova indicazione nella ricerca di tumori benigni iperfunzionanti (adenomi), di tumori maligni e delle loro

metastasi locoregionali o a distanza^(21, 22). L'isotopo impiegato per la localizzazione radioguidata delle paratiroidi è il $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, che viene inoculato per via endovenosa pre-operatoriamente e seguito da esame scintigrafico. Si sfrutta così l'elevata affinità del parenchima tiroideo per il sestaMIBI. In realtà il sestaMIBI non ha un tropismo specifico per le paratiroidi, essendo captato anche dal parenchima tiroideo, da cui viene però rilasciato più precocemente. In tal modo è possibile sfruttare il lasso di tempo, detto "periodo finestra", di 2-3,5 ore durante il quale il farmaco è ancora trattenuto dal parenchima paratiroideo ipertrofico ed iperfunzionante, prima di essere completamente eliminato. Durante il periodo finestra mediante una sonda (gamma-probe) è possibile identificare intraoperatoriamente la paratiroide patologica.

I protocolli proposti sono vari, di cui 2 sono i più impiegati:

1. si iniettano 740MBq di sestaMIBI, seguiti da una scintigrafia standard con determinazioni sino a 2 ore: in caso di evidenziazione della paratiroide nel periodo finestra, si procede all'intervento radioguidato;
2. si seleziona preventivamente il paziente che scintigraficamente ha mostrato un'ipercaptazione durante il periodo finestra. Il giorno dell'intervento, all'atto dell'induzione anestesiológica, in sala operatoria, tra i 30 ed i 60 minuti prima dell'inizio della procedura chirurgica, si somministra una dose più bassa di sestaMIBI di 37MBq. In tal caso l'irradiazione del Paziente e degli Operatori presenti sono minori, ma la determinazione risulta più imprecisa in quanto effettuata al di fuori del periodo finestra.

L'operatore intraoperatoriamente determina la radioattività a livello cervicale mediante un gamma-probe, una sonda collegata ad un contatore di emissioni gamma. In tal modo è possibile individuare l'area di ipercaptazione, che consentirà l'impiego di una procedura chirurgica mininvasiva video-assistita. Nel corso dell'intera procedura la sonda fornirà utili ragguagli all'avanzare della dissezione.

Una volta rimossa la ghiandola si può utilizzare per conferma il dosaggio intraoperatorio del PTH e/o ricorrere alla "regola del 20%": se la radioattività della neoformazione asportata supera del 20% quella del campo operatorio dopo la rimozione, si ha conferma sia della natura paratiroidea del tessuto sia dell'assenza di ghiandole patologiche, con un'approssimatezza prossima al 100%.

In caso si proceda ad esame patologico intraoperatorio ed in tal sede si reperisca del tessuto paratiroideo sano è consigliabile la sua conservazione in azoto liquido, al fine di un eventuale re-impianto.

L'analisi istologica del pezzo operatorio, dopo chirurgia di revisione paratiroidea, evidenzia un incremento di incidenza della patologia multighiandolare (doppi adenomi, iperplasia delle quattro ghiandole, iperplasia asimmetrica) e carcinomatosa rispetto a quanto osservato dopo chirurgia

primaria. La distribuzione per sede evidenzia un'incidenza dell'80% di patologia persistente o ricorrente in sede cervicale e del 20% in sede mediastinica.

5. Follow-up post-operatorio

Il controllo post-operatorio della calcemia e della magnesemia sono fondamentali al fine di identificare precocemente stati di ipoparatiroidismo o di ipoparatiroidismo (21%) e trattarli con calcio per via endovenosa e/o per os e vitamina D.

Il reimpianto di tessuto paratiroideo autologo è raccomandato solo in caso di ipoparatiroidismo, ovvero in caso di ipocalcemia severa, non suscettibile di miglioramento farmacologico a 6 mesi dall'intervento, al fine di scongiurare una possibile condizione di iperparatiroidismo recidivante di Tipo IV (da autotrapianto).

Nell'eventualità opposta, di iperparatiroidismo persistente (5%-18%), è indicato l'uso di bifosfonati.

I controlli della calcemia devono essere proseguiti ad intervalli di 6 mesi per verificare la comparsa di eventuali recidive.

La valutazione della motilità cordale, già effettuata pre-operatoriamente, viene ripetuta nell'immediato post-operatorio, anche in caso di assenza di disfonia.

Per concludere, attendendo lo sviluppo di nuove metodiche di indagine genetica, atte ad evidenziare uno stato di predisposizione all'iperplasia paratiroidea, e di innovative procedure di chirurgia mininvasiva e/o robotizzata del collo, che riducano la morbilità e le sequele di questa chirurgia, si riporta schematicamente l'algoritmo diagnostico che deve guidare il chirurgo nel trattamento dell'iperparatiroidismo persistente e/o recidivante, ottimizzando l'uso dei presidi diagnostici e terapeutici oggi disponibili, con le maggiori possibilità di successo ed i minori rischi di complicanze e sequele post-chirurgiche (fig. 2).

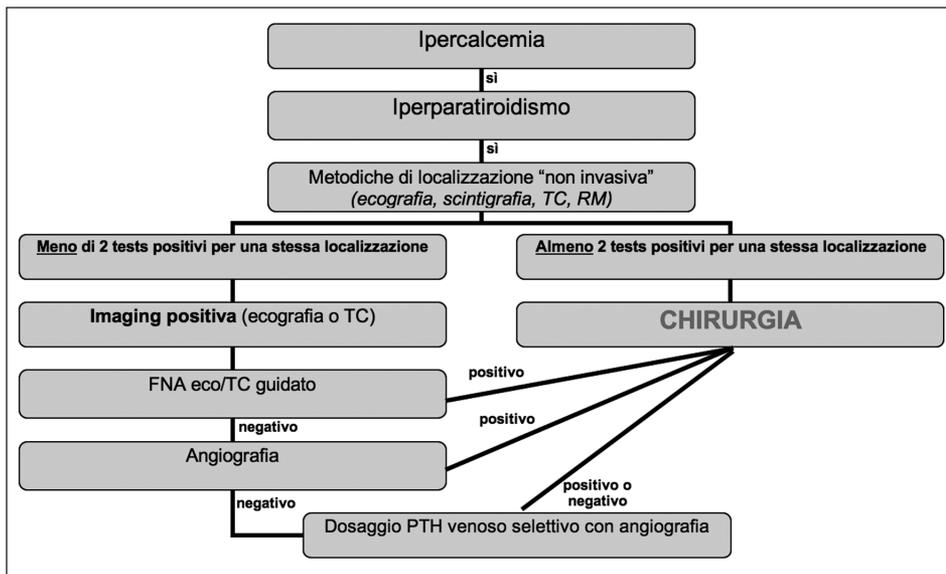
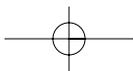
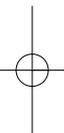
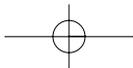


Fig. 2. Algoritmo diagnostico al trattamento dell'iperparatiroidismo persistente/ricorrente.

Bibliografia

- 1) Billotey C et al.: Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*, 1996, 37, 1773.
 - 2) Doppman JL et al: Parathyroid adenomas in the aortopulmonary window. *Radiology* 201:456, 1996
 - 3) Gaz R.D.: Revision Parathyroid Surgery. In: Randolph GW: Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Saunders, 2002
 - 4) Gaz RD, Doubler PB, Wang CA: The management of 50 unusual hyperfunctioning parathyroid glands. *Surgery*, 1987, 102, 949.
 - 5) Grant CS et al: Clinical management of persistent and/or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 1986, 10, 555.
 - 6) Higgins CB: Role of magnetic resonance imaging in hyperparathyroidism. *Rad Clin North Am*, 1993, 31, 1017.
 - 7) Irvin GL 3rd, Molinari AS, Figueroa C, Carneiro DM: Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg* 1999, 229(6): 874-8; discussion 878-9.
 - 8) LiVolsi VA, Hamilton R: Intraoperative assessment of parathyroid gland pathology. A common view from the surgeon and the pathologist. *Am J Clin Pathol*; 1994, 102(3): 365-73.
 - 9) Low RA, Katz AD: Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases. *Head Neck*; 1998, 20(7): 583-77.
 - 10) Mariette C, Pellissier L, Combemale F, et al: Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 1998, 383(2):174-9.
 - 11) Miller DL: Endocrine angiography and venous sampling. *Rad Clin North Am*, 31, 1051, 1993.
 - 12) NIH Consensus Development Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med*, 1991, 114, 593.
 - 13) Norman J, Chheda H, Farrell C: Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results. *Am Surg*; 64(5): 1998, 391-5; discussion 395-6.
 - 14) Norton JA: Reoperative parathyroid surgery: Indication, intraoperative decision making and results. *Prog Surg* 1986, 18, 133.
 - 15) Patel PC, Pellitteri PK, Patel NM, Fleetwood MK: Use of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of parathyroid disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 1998, 124(5): 559-62.
 - 16) Patow CA, Norton JA, Brennan MF: Vocal cord paralysis and reoperative parathyroidectomy. A prospective study. *Ann. Surg*, 1986, 203, 282.
 - 17) Prinz RA, et al: Thoracoscopic excision of enlarged mediastinal parathyroid glands. *Surgery* 1994, 116:999.
 - 18) Randal D. Gaz: Revision Parathyroid Surgery. In G.W. Randolph: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, 571, Saunders.
 - 19) Ryan JA Jr, Eisenberg B, Pado KM, Lee F: Efficacy of selective unilateral exploration in hyperparathyroidism based on localization tests. *Arch Surg*; 1997, 132(8): 886-90; discussion 890-1.
-

- 20) Shields TW, Innerman SC: Mediastinal parathyroid cysts revisited. *Ann Thorac Surg* 1999, 67:581.
 - 21) Sofferan RA, Standage J, Tang ME: Minimal-access parathyroid surgery using intraoperative parathyroid hormone assay. *Laryngoscope*; 1998, 108(10): 1497-503.
 - 22) Spriano G.: Diagnosi e trattamento del carcinoma paratiroideo funzionante. A proposito di un caso ad esordio clinico acuto. *Otorinolaringol* 1998, 48, 87-92.
 - 23) Spriano G.: Il "rischio ricorrente" nella chirurgia tiroidea. *Riv. It. di Otorinol. Audiol. Fon.*, 1986, 4, 447-450.
 - 24) Spriano G.: Il trattamento dell'iperparatiroidismo. Problematiche chirurgiche ed anatomo-patologiche. *Otorinolaringologia*, 1991, 41, 21-24.
 - 25) Spriano G.: La chirurgia delle paratiroidi nell'insufficienza renale cronica. *Acta Otorhinol. Italica*, 1985, 6, 651-661.
 - 26) Spriano G.: La paratiroidectomia: tecniche chirurgiche ed esperienza personale. *Antol. Med. It.*, 1988, 8, 1-16.
 - 27) Spriano G.: Parathyroid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002, 22 (1): 1-13.
 - 28) Spriano G.: Paratiroidectomia d'urgenza per coma ipercalcemico. *Antol. Med. It.*, 1988, 8, 21-27.
 - 29) Thompson GB, Grand CS, Perrier ND et al: Reoperative parathyroid surgery in era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg*, 1999, 134, 699.
 - 30) Wang CA et al: Mediastinal parathyroid exploration: a clinical and pathologic study. *World J Surg*, 1986, 10, 687.
 - 31) Wang CA: Parathyroid re-exploration: a clinical and pathologic study of 112 cases. *Ann Surg*, 1977, 186, 142.
 - 32) Weber C, Sewell C, Mc Garrity WJ: Persistent and recurrent sporadic hyperparathyroidism: histopathology, complications and results of re-operations. *Surgery*, 1994, 116, 991.
 - 33) Weber C, Sewell C, Mc Garrity WJ: Persistent and recurrent sporadic hyperparathyroidism: histopathology, complications and results of re-operations. *Surgery*, 1994, 116, 991.
-



IPOPARIROIIDISMO POST-CHIRURGICO

M. PIEMONTE, S. PALMA , MG RUGIU, C. MIANI, AM. BELLOMO
Otorinolaringoiatria - Udine

Introduzione

Quando si affronta il problema dell'ipoparatiroidismo conseguente ad intervento di tiroidectomia è lecito porsi le seguenti domande:

- 1) che cos'è l'ipoparatiroidismo post-chirurgico o post-tiroidectomia?
- 2) Quando si parla di ipoparatiroidismo transitorio o permanente?
- 3) Perché si verifica l'ipoparatiroidismo? Quali sono le cause o i fattori favorenti?
- 4) Come si può curare o, meglio, prevenire l'ipoparatiroidismo post-chirurgico?

Tali domande apparentemente semplici non sempre trovano una risposta altrettanto semplice e lineare per un problema clinico che presenta molte sfumature di inquadramento nosologico e cause ancora imprecise e non meglio definite. Nei paragrafi che seguiranno si cercherà di dare alcune risposte o quanto meno alcuni spunti utili per un approfondimento clinico su questo argomento.

Definizione (che cos'è l'ipoparatiroidismo post-chirurgico?)

L'ipoparatiroidismo post-chirurgico è una forma di *ipoparatiroidismo acquisito cronico* conseguente a chirurgia del collo per interventi di paratiroidectomia totale/subtotale o di tiroidectomia totale/"quasi" totale.

Nel caso di paratiroidectomia totale eseguita in soggetti con insufficienza renale cronica l'ipoparatiroidismo è una conseguenza voluta per interrompere l'azione tossica del paratormone (PTH) sul metabolismo osseo; nei casi di paratiroidectomia subtotale, eseguita con lo scopo di evitare i problemi clinici derivanti da un'ipocalcemia persistente, l'ipoparatiroidismo si può verificare ugualmente in quanto il tessuto paratiroideo residuo lasciato "in situ" o reimpiantato va incontro a necrosi o inefficienza/insufficienza funzionale.

Nel caso di chirurgia tiroidea l'ipoparatiroidismo può costituire una delle complicanze permanenti. Talvolta però l'ipoparatiroidismo può essere conseguenza inevitabile e prevista per necessità di radicalità oncologica per tiroidectomia allargata in presenza di carcinomi tiroidei con estensione extracapsulare. In rari casi l'ipoparatiroidismo può essere conseguente a terapia radiometabolica.

248

Quando si parla di ipoparatiroidismo post-chirurgico?

L'importanza clinica che si dà all'ipoparatiroidismo è dovuta all'ipocalcemia che ne consegue e che è responsabile a sua volta di manifestazioni cliniche anche gravi.

Nella tabella I sono riportate le principali manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia.

<p>a) <u>Manifestazioni neurologiche</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Parestesie Tetania spasmi carpopedalici dolenzia muscolare generalizzata spasmi facciali tetania latente evocata dai segni di Chvostek e Trousseau spasmi laringei convulsioni arresto respiratorio Aumento della pressione endocranica Cambiamenti comportamentali (irritabilità, depressione, psicosi)
<p>b) <u>Manifestazioni cardiologiche</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Allungamento dell'intervallo Q-T Alterazioni della ripolarizzazione Aritmie Arresto cardiaco
<p>c) <u>Manifestazioni gastro-enterologiche</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Crampi intestinali Malassorbimenti
<p>d) <u>Manifestazioni oculari</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Papilledema Cataratta
<p>e) <u>Manifestazioni cutanee</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cute secca, a scaglie Unghie fragili Capelli ispessiti Infezione da Candida (tipica però dell'ipoparatiroidismo idipatico)

Tab. I. sintomi e segni dell'ipocalcemia

L'ipoparatiroidismo può essere *transitorio o permanente (cronico)*.

Si definisce transitorio quando dopo un certo intervallo di tempo dall'intervento di tiroidectomia la funzione paratiroidea riprende normalmente

con ripristino dell'omeostasi del calcio e fosforo. Non è chiaro quanto debba essere lungo questo intervallo entro il quale si deve attendere il ripristino della funzione paratiroidea.

E' ragionevole considerare un intervallo di tempo relativamente lungo che può essere fissato mediamente in 6 mesi, dopo il quale se persiste un deficit della funzione paratiroidea si può parlare di ipoparatiroidismo cronico acquisito.

Cosa definisce un quadro di ipoparatiroidismo?

L'ipoparatiroidismo è correlato alla presenza di ipocalcemia. Pertanto la funzione paratiroidea viene monitorata controllando i valori ematici del calcio. I valori normali della calcemia oscillano tra i 2,2 e i 2,6 mMol/L (8,5 – 10,5 mg/dL). Il 50% del calcio ematico è ionizzato, la rimanente quota forma legami ionici con proteine a carica negativa (albumina e immunoglobuline) o complessi labili con ioni fosfato, citrato, solfato e altri anioni. Un riscontro di ipocalcemia post-tiroidectomia non sempre è associato ad una manifestazione clinica. La sintomatologia è correlata ai livelli della frazione libera di calcio ionizzato. Tuttavia convenzionalmente il monitoraggio post-tiroidectomia della funzione paratiroidea viene eseguita con controlli quotidiani della calcemia totale, adeguando una terapia sostitutiva in funzione dei valori ematici e della sintomatologia. E' possibile calcolare la quota del calcio ionizzato con la seguente formula:

$$\text{Ca}^{++} \text{ (mMol/L)} = \frac{[240 \times \text{Ca totale (mMol/L)}] - \frac{\text{Proteine (g/L)}}{3}}{4 \times [\text{Proteine (g/L)} + 60]}$$

E' pertanto opportuno distinguere due forme di ipocalcemia post-tiroidectomia:

- *Ipocalcemia biochimica*: rilievo emato-chimico di calcemia sotto i valori normali senza sintomatologia (quadro di *ipoparatiroidismo subclinico*).
- *Ipocalcemia sintomatica*: ipocalcemia con manifestazioni cliniche proprie.

Nella pratica clinica quindi si riscontrano diverse forme cliniche di ipoparatiroidismo post-chirurgico: da quadri asintomatici a quadri con sintomi più o meno gravi solitamente propri della tetania ipocalcémica.

Comunque è buona norma correggere anche un'ipocalcemia asintomatica, in quanto l'equilibrio omeostatico del calcio risulta precario e vari fattori possono scatenare un'ipocalcemia sintomatica anche grave, come ad esempio una transitoria alcalosi da iperventilazione. In sintesi si può definire un ipoparatiroidismo persistente (o cronico) acquisito post-tiroi-

dectomia quando dopo almeno 6 mesi i valori di PTH sono inferiori alla norma e il paziente deve assumere come terapia sostitutiva vitamina D e supplementazione di calcio per os. Si parla di ipoparatiroidismo latente quando i valori di PTH sono inferiori di circa il 50% rispetto ai valori preoperatori, ma l'assunzione di calcio per via intestinale risulta ancora adeguata e non vi sono manifestazioni cliniche di ipocalcemia.

Quando si parla di ipoparatiroidismo o ipocalcemia transitoria?

I dati della Letteratura sono molto discordi nel riportare percentuali di ipocalcemia nei primi giorni del post-operatorio. Vengono riportati percentuali molto variabili dal 5,4% ⁽¹⁴⁾ al 75% ⁽¹⁵⁾. Non è chiaro come venga definita l'ipocalcemia, ovvero se è sufficiente anche un solo rilievo di calcemia inferiore ai valori normali registrato nel post-operatorio durante la degenza del paziente.

Una definizione utile la si può riscontrare nel lavoro di Bourrel et al ⁽²⁾ in cui viene definita ipocalcemia severa quando due dosaggi calcemici in due occasioni diverse risultano uguali o inferiori a 2 mMol/L.

Perché si verifica l'ipoparatiroidismo post-tiroidectomia?

Tale domanda implica la ricerca di fattori di rischio e delle cause che possono provocare questo quadro clinico.

La causa finale dell'ipoparatiroidismo è la presenza di insufficiente tessuto paratiroideo che risulta inadeguato alla produzione di una quantità fisiologica di PTH in risposta alle variazioni ipocalcemiche. La riduzione del tessuto paratiroideo in corso di tiroidectomia totale riconosce a sua volta due eventi causali:

- 1) asportazione accidentale delle paratiroidi da parte del chirurgo;
- 2) ischemia delle paratiroidi conseguente al sovvertimento anatomico e vascolare delle logge ricorrentiali.

La prima evenienza è talora possibile, se non dettate da necessità oncologiche, soprattutto quando l'operatore non ha acquisito ancora una adeguata esperienza. Tuttavia è estremamente raro che vengano asportate accidentalmente tutte le 4 paratiroidi comunemente presenti, solitamente può accadere che ne venga asportata una sola o più raramente 2.

L'unica possibilità per ovviare a questa causa di ipoparatiroidismo è l'abilità del chirurgo che deve prestare sempre la massima attenzione nella dissezione della loggia retrotiroidea e delle regione ricorrentiale, non solo ai fini del rispetto del nervo ricorrente, ma anche del riconoscimento e della salvaguardia delle paratiroidi.

Il secondo evento eziologico è quello più complesso da analizzare.

In definitiva ci si chiede: perché il tessuto paratiroideo salvaguardato con adeguato tessuto perigliandolare e/o pedunculizzazione vascolare va incontro ad ischemia e quindi, in ultima analisi, a degenerazione necrotica o incompetenza funzionale?

Tiroidectomia e vascolarizzazione delle paratiroidi.

Nella vascolarizzazione delle paratiroidi l'a. tiroidea inferiore sembra svolgere un ruolo preminente, garantendo l'apporto ematico per l'80 – 90%.

In base a queste considerazioni anatomiche per diversi anni nell'esecuzione di tiroidectomia totale è stata caldeggiata la legatura dell'a. tiroidea inferiore non a livello del tronco principale, ma a livello dei suoi rami periferici in prossimità della capsula tiroidea.

Tuttavia pur attenendosi a questa procedura chirurgica è stato osservato che comunque i pazienti potevano presentare una ipocalcemia post-operatoria. Per contro alla legatura del tronco principale dell'a. tiroidea inferiore non si associa sistematicamente una ipocalcemia post-operatoria.

Una risposta definitiva a questo problema a nostro avviso è stata data da Nies e coll⁽¹¹⁾ che hanno condotto un trial randomizzato controllato: in un gruppo di pazienti veniva legato il tronco principale dell'a. tiroidea inferiore, nell'altro gruppo invece solo i rami periferici. Gli Autori hanno dimostrato che non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi riguardo ai valori ematici di calcio totale, ionizzato e di PTH, anzi nel gruppo dei pazienti con legatura periferica dell'a. tiroidea inferiore è stato osservato un numero più alto di pazienti ipocalcemicici. Tali dati sono stati confermati in uno studio più recente⁽¹⁰⁾.

In definitiva le evidenze scientifiche e le esperienze cliniche indicano che la legatura del tronco principale dell'a. tiroidea inferiore non è determinante nell'insorgenza di ipoparatiroidismo sia pur transitorio.

A questo punto è lecito chiedersi se vi siano altri fattori se non propriamente causali, ma almeno favorevoli all'insorgenza di ipoparatiroidismo.

Due fattori di immediata evidenza che possono in qualche modo correlarsi alla genesi dell'ipoparatiroidismo sono: l'abilità del chirurgo e la patologia tiroidea. Tuttavia possono essere considerati altri fattori: età, sesso, razza, durata dell'intervento, dimensioni della tiroide, comorbidità, altre complicanze (es. emorragia post-operatoria), interventi associati alla tiroidectomia (es. svuotamento del compartimento centrale e/o latero-cervicale in caso di tumori tiroidei).

Al fine di valutare l'importanza o meno di tali fattori abbiamo condotto uno studio retrospettivo su nostri pazienti tiroidectomizzati, rilevando le informazioni cliniche dal database informatico in uso presso la nostra Azienda Ospedaliera-Universitaria.

Materiali e metodi

Il gruppo di pazienti considerati è costituito da 160 soggetti sottoposti a tiroidectomia totale nel periodo gennaio 2006 – febbraio 2007. Non sono state considerate le lobo-istmectomie.

252

Da questo gruppo abbiamo selezionato i soggetti che soddisfacevano i seguenti criteri:

- dosaggio della calcemia nelle prime 3 giornate del post-operatorio (Ca1, Ca2, Ca3);
- dosaggio di almeno una calcemia dopo 1 mese (Ca>1m).

Il "range" di calcemia normale del nostro Laboratorio è: 2,15 – 2,75 mMol/L. I pazienti che soddisfacevano questi criteri sono risultati 47. Per alcuni il follow-up era superiore a 6 mesi, per pochi altri era limitato a 3 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale con tecnica chirurgica da noi standardizzata che prevede la legatura del tronco principale dell'a. tiroidea inferiore, legatura del tronco principale o dei rami principali antero-laterale, antero-mediale e posteriore dell'a. tiroidea superiore bilateralmente. La dissezione prevede la ricerca sistematica dei nervi ricorrenti e l'individuazione di tutte le paratiroidi o del tessuto paratiroideo, lasciato sempre "in situ". In nessun caso abbiamo dovuto ricorrere all'autotrapianto in tasca muscolare. In tutti i casi la tiroidectomia è stata totale: tutto il tessuto tiroideo è stato solitamente asportato, mentre solo in alcuni casi si è ritenuto preferibile lasciare un minuscolo frammento di tessuto tiroideo in corrispondenza dell'ingresso del n. ricorrente nella laringe se non vi erano necessità di assoluta radicalità oncologica e per non incorrere in eccessivi rischi di danno ricorrenziali nella prolungata dissezione.

I 47 soggetti selezionati sono stati suddivisi in 2 sottogruppi riferendoci ai criteri di Bourrel:

- 1) gruppo A: soggetti definiti "normocalcemic" o "lievemente ipocalcemic", che presentavano una media delle prime 3 calcemie uguale o superiore a 2 mMol/L;
- 2) gruppo B: soggetti definiti "ipocalcemic" se la media delle prime 3 calcemie risultava inferiore a 2 mMol/L.

Abbiamo ritenuto di considerare le calcemie delle prime 3 giornate per avere un valore più stabile e indicativo della situazione calcemica nelle prime 72 ore del post-operatorio.

Dai dati clinici a disposizione è stata valutata la presenza o meno di importanti patologie croniche, inoltre sono state registrate eventuali altre complicanze della tiroidectomia.

L'analisi statistica è stata condotta applicando il test t di Student, il test di Mann-Whitney e la regressione lineare univariata per le variabili discrete, il test χ^2 , il test F di Fisher, il test z per le proporzioni, per le variabili nominali od ordinali. La significatività statistica è stata posta per $p < 0,05$.

Risultati

I soggetti che sono risultati nel primo post-operatorio "normocalcemic o lievemente ipocalcemic" sono 19 e costituiscono il gruppo A. I soggetti

Variabile		Gruppo A; n = 19	gruppo B; n = 28	Test		P
Età	m	57,82	58,04	t	0,06	N.S.
	ds	9,88	13,75			
Sesso	F	14	23	z	0,33	N.S.
	M	5	5			
Origine italiana / UE		18	26	-		
Orig. extracomunitaria razza bianca		1	1	-		
Orig. extracomunitaria razza nera		0	1	-		
Patologia						
	Gozzo eutiroideo	4	9	z	0,50	N.S.
	Gozzo tossico	1	1	F	0,49	N.S.
	Adenoma	7	8	z	0,28	N.S.
	Tiroidite o gozzo + tiroidite	3	2	F	0,23	N.S.
	neoplasia maligna	4 (21%)	8 (29%)	z	0,24	N.S.
Intervento						
	t. + svuotamento centrale	1	4	F	0,25	N.S.
	t. + asportazione 1 paratiroide	0	1	F	0,60	N.S.
Durata intervento (min.)	m	87,78	107,92	t	1,34	N.S.
	ds	32,03	59,94			
Peso tiroide (gr.)	m	84	122,25	t	1,28	N.S.
	ds	73,64	115,17			
				Mann-Whitney	1,61	N.S.
N.° pazienti con tiroide < 100 gr (*)		13	16	χ ²	0,52	N.S.
N.° pazienti con tiroide ≥ 100 gr (*)		5	12			
N.° pazienti con calcemia dopo 1 mese < 2 mMol/L		0	8	F	0,01	0,01
Altre complicanze		0	1 (emorragia)	-		
Comorbidità		1 (insuf. renale cr.)	0	-		
(*) RR: 0,65 (IC 95%: 0,28 – 1,5); OR: 0,51 (IC 95%: 0,14 – 1,83).						

Tab. II. variabili dei due sottogruppi di pazienti tiroidectomizzati. Gr. A: normo o lievemente ipocalcemic, gr. B: ipocalcemic.

inseriti nel gruppo B "ipocalcemic" (media delle Ca₁, Ca₂ e Ca₃ < 2 mMol/L) sono 28. Nella tabella II sono riportate le caratteristiche generali e i risultati principali delle variabili considerate. Tra i 2 gruppi non si osservano differenze di età e di sesso. Non è possibile esprimere un giudizio riguardo all'origine razziale dei pazienti per la scarsa numerosità dei pazienti provenienti da paesi stranieri. E' da segnalare che l'unico caso di paziente di razza nera appartenente al gruppo B è stato l'unico paziente che ha presentato un ipoparatiroidismo permanente in base ai criteri definiti in precedenza. Per quanto riguarda la patologia tiroidea non si osservano differenze significative, le patologie benigne risultano uniformemente distribuite tra i 2 gruppi; una maggiore numerosità di neoplasie maligne si osserva nel gruppo B, ma senza differenza percentuale statisticamente significativa.

Riguardo alla tipologia dell'intervento c'è prevalenza di tiroidectomia totale con svuotamento del compartimento centrale nel gruppo B e in questo gruppo è stato osservato anche un caso di asportazione accidentale di una paratiroide, ma la limitata numerosità dei casi e del campione non consente di attestare una significatività statistica.

Non abbiamo riscontrato differenze tra gli operatori (dati non riportati): i casi di ipocalcemia e di normocalcemia sono uniformemente distribuiti tra gli operatori. La durata dell'intervento non sembra essere un fattore favorente l'ipocalcemia, anche se mediamente gli interventi risultano più lunghi nel gruppo B.

Per valutare le dimensioni della tiroide abbiamo utilizzato il peso della tiroide registrato dagli Anatomico-Patologi come parametro oggettivo. Abbiamo distinto tiroidi di dimensioni voluminose se il peso era uguale o superiore ai 100 g: in queste tiroidi è facile osservare un diametro di un lobo superiore a 6 cm. Le tiroidi con peso inferiore a 100 g sono state considerate di dimensioni moderate o piccole. L'analisi del peso come variabile discreta non ha rilevato differenze tra i gruppi statisticamente significative. Anche l'analisi condotta sul numero di pazienti che presentavano una tiroide > 100 g non ha rilevato differenze significative.

L'unico dato significativo è il riscontro di una ipocalcemia tardiva ($\text{Ca}^{2+} > 1\text{m}$ ancora inferiore a 2,00 mMol/L) più frequente nel gruppo B (gruppo A: 0 casi; gruppo B: 8 casi).

Nella fig. 1 sono rapportati i dati della media della calcemia delle prime 72 ore con quella registrata dopo almeno 1 mese ($\text{Ca}^{2+} > 1\text{m}$). Il grafico indica che pur partendo da precoci valori di ipocalcemia è possibile un recupero della normocalcemia in tempi anche relativamente lunghi.

Nella figura 2 è illustrata la correlazione tra i valori della calcemia media registrata nei primi 3 giorni di post-operatorio con la calcemia tardiva oltre un mese dall'intervento; l'analisi è stata condotta sui dati di entrambi i gruppi. Esiste una correlazione significativa con $p < 0.001$; ovvero basse calcemie nel primo operatorio si associano a calcemie tendenzialmente più basse anche a distanza di un mese rispetto ai soggetti che risultano subito normocalcemicici.

Un caso di insufficienza renale cronica è stato riscontrato nel gruppo A, mentre un caso di emorragia verificatasi nelle prime 24 ore del post-operatorio è stato registrato nel gruppo B. I dati sono eseguiti per una speculazione statistica.

Discussione

Dalla nostra analisi non sono emersi come fattori favorenti l'età, il sesso e la patologia della tiroide; né è presente il fattore legato all'operatore, almeno nella nostra realtà clinica dove tutti gli operatori ricevono un adeguato training nella chirurgia della tiroide.

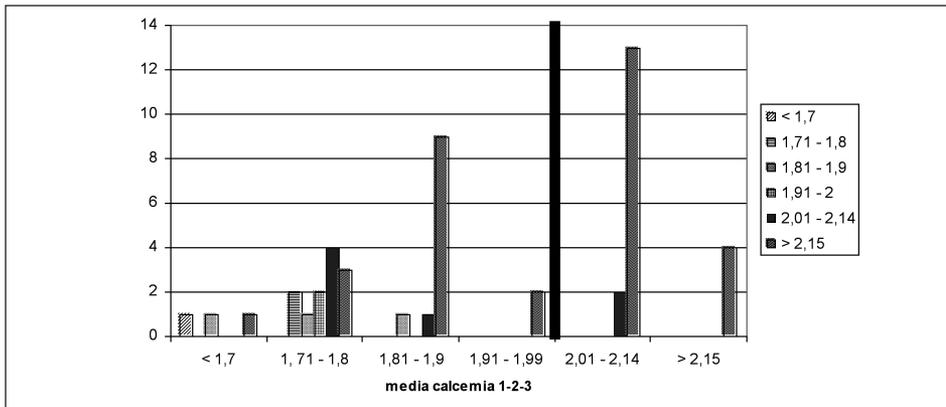


Fig. 1. Istogramma che illustra i dati incrociati della media delle calcemia nelle prime 72 ore (ascisse) con i valori della calcemia determinata dopo 1 mese (legenda). In ordinate il numero di pazienti. A destra della linea verticale tratteggiata i pazienti del gruppo A.

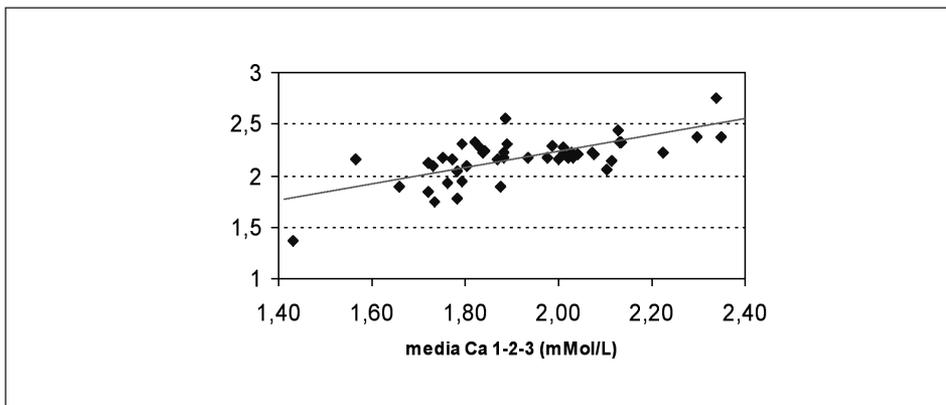


Fig. 2. Regressione lineare e correlazione tra media Ca 1-2-3 e Ca>1m. P< 0.001

L'unico dato significativo che è emerso è il riscontro di una ipocalcemia tardiva più facilmente riscontrabile in soggetti che già nelle prime 72 ore del postoperatorio presentano una calcemia media inferiore a 2,00 mMol/L. Questo dato però non può essere considerato come fattore favorente, ma è solo un indice di predittività verso una ipocalcemia tardiva individuando quindi soggetti più a rischio per un possibile ipoparatiroidismo permanente. Nella nostra casistica si è verificato un solo caso di ipoparatiroidismo post-chirurgico (valori ipocalcemicici ancora presenti a 6 mesi e necessità di terapia sostitutiva), appartenente al gruppo B, unico paziente di razza nera. Da segnalare che questo paziente presentava un gozzo adenomatoso particolarmente vascolarizzato del peso di

250 g e la durata dell'intervento è stata particolarmente lunga e del tutto anomala rispetto allo standard della casistica (è risultato infatti l'intervento di più lunga durata della casistica in esame). Non è possibile per la scarsità dei dati poter speculare su un eventuale fattore razziale favorente. Si discuterà più avanti dell'importanza o meno delle dimensioni della tiroide.

Già in altri studi è stato messo in evidenza il ruolo predittivo della calcemia valutata nelle prime ore del post-operatorio nella individuazione di soggetti a rischio di una eventuale ipocalcemia tardiva o persistente ^(1,7). Nel lavoro di Lindblom e coll ⁽⁷⁾ è stato eseguito un dosaggio della calcemia e del PTH nelle prime 3 giornate di post-operatorio e un dosaggio del PTH all'induzione dell'anestesia e 2 dosaggi intraoperatori rispettivamente dopo la rimozione del primo e secondo lobo. Gli Autori hanno osservato una stretta correlazione tra ipocalcemia inferiore a 2,00 mMol/L in 1^a giornata e la riduzione del PTH intraoperatorio come elementi predittivi di ipocalcemia post-operatoria tardiva. L'abbassamento del PTH risulterebbe più sensibile nell'individuare le forme sintomatiche, tuttavia gli stessi Autori non sono in grado di indicare un cut-off di valore di PTH predittivo con buona sensibilità e specificità di una calcemia persistente.

Nel lavoro di Adams e coll. ⁽¹⁾ viene indicata una formula derivata dal dosaggio di 2 calcemie in 2 tempi diversi determinate nel primissimo post-operatorio per rilevare un parametro predittivo dell'andamento della calcemia nei giorni successivi del post-operatorio. Quanto più è negativo questo valore più risulta probabile che l'ipocalcemia permanga per più giorni.

Alcuni studi ^(4, 12) riportano come fattore predittivo il dosaggio del PTH intraoperatorio ⁽⁴⁾ e nella prima giornata di post-operatorio ⁽¹²⁾. In base al valore inferiore al range di normalità vengono individuati i soggetti che potrebbero presentare ipocalcemia e che necessiterebbero di trattamento supplementivo con calcio e vitamina D. A nostro avviso non si ravvede l'utilità del dosaggio del PTH se ciò non può contribuire ad un cambiamento della condotta chirurgica. Se si riscontra un valore di PTH intraoperatorio basso vuol dire che le paratiroidi sono già diventate ischemiche sia pur presumibilmente in via transitoria, ma ciò non toglie che la tiroidectomia debba comunque essere completata. Riteniamo che il dosaggio esclusivo del PTH nel post-operatorio non sia così utile nel monitorare l'omeostasi calcio-fosforica post-tiroidectomia.

Altri Autori ⁽¹³⁾ indicano la fosforemia determinata in 7^a giornata di post-operatorio come elemento predittivo di ipoparatiroidismo permanente se il valore supera i 4,5 mg/dl. È noto che ad una ipocalcemia corrisponda consequenzialmente un rialzo della fosforemia, pertanto questo valore di fosforemia determinato abbastanza tardivamente non risulta elemento utile nella gestione del paziente ipocalcemico già individuato in fase pre-

coce del post-operatorio. Riteniamo più utile, più pratico e meno dispendioso il dosaggio della calcemia, che può essere ripetuta, se di necessità, più volte al giorno ed eseguita anche nei giorni festivi. Le calcemie rilevate nel primo post-operatorio nei termini indicati sopra risultano un buon indice predittivo sul decorso post-operatorio anche a lungo termine per quanto riguarda la funzionalità paratiroidea.

Quanto finora esposto riguarda solo il valore predittivo sulla funzionalità paratiroidea delle calcemie eseguite nelle prime giornate del post-operatorio, ma ciò non è ancora correlabile a qualche fattore favorente il danno paratiroideo.

La nostra attenzione si è focalizzata sulle dimensioni della tiroide espressa nel presente lavoro in termini di peso. Non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Tuttavia la valutazione di parametri con significatività clinica come il rischio relativo (RR) e l'odds ratio (OR) indicano valori favorevoli al gruppo A: RR = 0,65 (IC 95% 0,28 - 1,5) e OR = 0,51 (IC 95% 0,14 - 1,83), ovvero i soggetti con tiroide di dimensioni notevolmente aumentate (peso > 100 gr) avrebbero circa il doppio di probabilità di una ipocalcemia nel post-operatorio. Tuttavia l'ampio range dell'intervallo di confidenza (IC 95%) dovuto alla limitata numerosità del campione non permette di asserire questa affermazione con ragionevole certezza.

Nel presente lavoro la variabile operatore non è stata rilevata come possibile fattore favorente un ipoparatiroidismo post-tiroidectomia, sempre che l'operatore abbia ricevuto un adeguato addestramento alla tecnica operatoria.

Alcuni Autori enfatizzano questo aspetto^(3, 16). Nel lavoro di Burge e coll.⁽³⁾ vengono confrontate le incidenze di complicanze, in particolare l'ipoparatiroidismo, tra un gruppo di pazienti sottoposti a tiroidectomia da parte di chirurghi generali e un gruppo di soggetti operati da otorinolaringoiatri. Gli Autori indicano una minor incidenza di complicanze, in particolare di ipoparatiroidismo, in pazienti operati dai chirurghi generali. Tuttavia i dati sono discutibili in quanto i 2 gruppi risultano disomogenei sia per la numerosità (con un rapporto di circa 1:3 a favore dei pazienti operati dai chirurghi generali) sia per la distribuzione della patologia in quanto le neoplasie maligne risultano operate prevalentemente dagli otorinolaringoiatri.

Va da sé che nei Centri dove vengono effettuati un maggior numero di interventi, indipendentemente dalla specializzazione degli operatori, la tecnica operatoria risulta più raffinata e maggiore l'esperienza acquisita dagli operatori. Questo concetto è documentato nell'altro lavoro di Thomusch e coll.⁽¹⁶⁾ in cui vengono analizzate le complicanze post-tiroidectomia rapportate al volume di interventi effettuati in diversi Centri. Le complicanze risultano più frequenti là dove il numero di interventi per anno è più basso.

La nostra attenzione è stata posta anche sulla durata dell'intervento come possibile fattore favorente. Mediamente abbiamo riscontrato una durata più lunga degli interventi nel gruppo B, ma l'analisi statistica non evidenzia differenze significative. Pertanto rimane il dubbio se un prolungamento dell'intervento possa in qualche modo aggravare l'ischemia delle paratiroidi. L'impressione clinica è che in presenza di un gozzo di notevoli dimensioni che richiede un tempo chirurgico più prolungato vi sia una maggiore sofferenza delle paratiroidi, probabilmente per maggiori e protratte manipolazioni sugli spazi ricorrenziali. I dati obiettivi a disposizione però non possono confermare questa ipotesi: saranno necessari quindi ulteriori studi con numerosità campionaria più ampia.

Altro elemento considerato come potenziale fattore favorente è la natura della patologia tiroidea che ha richiesto l'intervento di tiroidectomia totale. Anche in questo caso non è emerso alcun dato statisticamente significativo, anche se si osserva una lieve percentuale maggiore di neoplasie maligne nel gruppo B. Questo in parte è giustificabile, infatti quando si esegue una tiroidectomia totale in presenza di un sospetto carcinoma tiroideo derivato da una FNAB positiva la radicalità oncologica richiede una dissezione più accurata e ciò può favorire un maggior traumatismo sulle paratiroidi.

I dati del nostro lavoro e quelli di altri Autori indicano che l'ipocalcemia transitoria post-operatoria è abbastanza frequente, ma un quadro di ipoparatiroidismo cronico acquisito si instaura molto difficilmente.

In una casistica retrospettiva di Milone e coll.⁽⁹⁾ su 889 tiroidectomie il riscontro di una ipocalcemia permanente è stato del 3,6%.

Tuttavia più è bassa l'ipocalcemia dei primi giorni di post-operatorio più è probabile che si instauri un ipoparatiroidismo cronico. Nella nostra esperienza e in base ai dati analizzati un valore di ipocalcemia media dei primi 3 giorni inferiore a 1,7 mMol/L può essere considerato elemento predittivo di possibile ipoparatiroidismo cronico.

Conclusioni

Da quanto è emerso dal nostro studio e da altri lavori della Letteratura l'ipocalcemia biochimica transitoria nel primo post-operatorio dopo tiroidectomia è un evento abbastanza frequente, ma ciò non sempre è correlato a manifestazioni cliniche e molto raramente rimane persistente tale da configurare un quadro di ipoparatiroidismo permanente acquisito. Le calcemie dosate nel primissimo post-operatorio sono un buon indice dello "stato di salute" delle paratiroidi. Valori normali precoci di calcemia indicano una regolare funzione paratiroidea, valori più bassi indicano un danno funzionale delle paratiroidi che sovente risulta reversibile.

Le paratiroidi risultano essere molto sensibili al danno iatrogeno, ma presentano anche una buona capacità di recupero in tempi variabili, anche di mesi, con il ripristino della normale funzione paratiroidea e dell'omeo-

stasi calcio-fosforo. In sintesi se non si verifica un danno irreversibile massivo a carico del tessuto paratiroideo in corso di tiroidectomia totale, l'evenienza di un ipoparatiroidismo cronico è molto raro.

Tuttavia non è ancora chiaro quali siano eventuali fattori predisponenti o favorenti il danno ischemico delle paratiroidi. Nel nostro studio sono stati considerati alcuni potenziali fattori favorenti come la patologia tiroidea, dimensioni della tiroide, durata dell'intervento, razza, ma nessuno è risultato significativo. Questi fattori insieme anche ad indagini di genetica, per meglio definire una predisposizione genetica e razziale, devono essere indagati in studi prospettici con numerosità campionaria adeguata.

Resta ancora aperto un quesito cui è opportuno dare una risposta almeno in via di principio generale:

Come curare e prevenire un ipoparatiroidismo post-chirurgico?

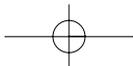
In presenza di una ipocalcemia sintomatica o di un ipoparatiroidismo cronico la terapia medica prevede la supplementazione di calcio per os o per via endovenosa nei casi più gravi e la somministrazione per via orale di vitamina D. Spetta per competenza all'endocrinologo monitorare il quadro clinico dell'ipoparatiroidismo e modulare di conseguenza la terapia medica.

Dal punto di vista chirurgico non vi sono interventi riparativi una volta instaurato il danno paratiroideo, l'unica azione possibile è quella intraoperatoria di preservare il più possibile le paratiroidi o in caso di asportazione accidentale di una paratiroide ricorrere all'autotrapianto in una tasca muscolare.

Alcuni Autori^(4, 5) suggeriscono di ricorrere all'autotrapianto di una o più paratiroidi, nel caso che non si sia sicuri di una buona vascolarizzazione delle paratiroidi o in caso di decremento di oltre il 75% del PTH dosato intraoperatoriamente⁽⁴⁾.

Lo studio condotto da Kihara e coll.⁽⁶⁾ prevedeva un follow-up molto lungo, di 5 anni, su pazienti tiroidectomizzati sottoposti a diverso trattamento delle paratiroidi. In un gruppo le paratiroidi erano lasciate "in situ", in un secondo gruppo parte delle paratiroidi venivano autotrapiantate (tecnica mista) e in un terzo gruppo tutte le paratiroidi identificate venivano autotrapiantate. I risultati hanno evidenziato che i livelli di PTH nel gruppo con solo autotrapianto tendevano a essere tendenzialmente bassi e in maniera persistente, mentre negli altri 2 gruppi la calcemia e il PTH rientravano in range di normalità abbastanza rapidamente. Gli Autori concludono che la preservazione di almeno una ghiandola paratiroidea in situ minimizza i rischi di ipoparatiroidismo latente o cronico.

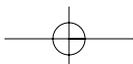
Anche noi siamo del parere di preservare per quanto possibile nel sito originario le paratiroidi identificate e di ricorrere all'autotrapianto solo in casi mirati, quando si verifica l'avulsione totale accidentale di una parati-



260

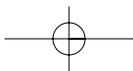
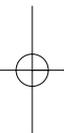
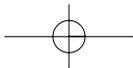
roide dal campo operatorio. L'esperienza clinica e la documentazione scientifica suggeriscono che le paratiroidi riescono ad ottenere un supplemento nutritivo dai tessuti vicini delle logge ricorrentiali anche con tutti i tronchi arteriosi principali tiroidei legati.

Riteniamo quindi che la prevenzione di un ipoparatiroidismo risieda principalmente nell'accurata identificazione e conservazione delle paratiroidi. A questo scopo possono risultare utili alcuni dispositivi tecnologici come gli occhiali di ingrandimento e gli endoscopi utilizzati nelle tecniche moderne di tiroidectomia videoassistita e videoendoscopica⁽⁶⁾. Tali tecniche moderne, che possono trovare un maggior impiego nel prossimo futuro per tiroide con dimensioni medio-piccole, offrono l'indiscusso vantaggio di garantire una visione magnificata e costantemente illuminata. In sintesi il principale fattore preventivo dell'ipoparatiroidismo post-tiroidectomia è "l'occhio allenato" del chirurgo.



Bibliografia

- 1) Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998; 108(12): 1829-31.
 - 2) Bourrel C, Uzzan B, Tison P, et al. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 496-501.
 - 3) Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, Conway MJ, Qualls CR. Risk of complication following thyroidectomy. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 24-31.
 - 4) Casella C, Talarico C, Di Fabio et al. Hypoparathyroidism following total thyroidectomy: prognostic value of intraoperative parathyroid hormone assay. *Ann Ital Chir* 2004; 75(1): 23-7.
 - 5) Gasparri G. Le complicanze post-chirurgiche delle paratiroidi. In "Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide", Relazione Ufficiale del XCIV Congresso Nazionale SIO E Ch CF, Lecce 23 – 26 maggio 2007; Ed. TorGraf – Galatina (LE); 367-73.
 - 6) Kihara M, Miyauchi A, Kontani K, Yamauchi A, Yokomise H. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. *ANZ J Surg* 2005; 75(7): 532-6.
 - 7) Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: A feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002; 131: 515-20.
 - 8) Miani P, Santi G, Mazzer G, Zilli M. Embriologia e anatomia delle ghiandole paratiroidi. In "La chirurgia delle paratiroidi", la Relazione del IX Convegno di Aggiornamento A.O.O.I. Udine 14 – 15 settembre 1985. Ed. Grafiche Fulvio spa 1985 – Udine; 21-30.
 - 9) Milone A, Carditello A, Stilo F, Paparo D, Paparo T. Hypoparathyroid risk after total thyroidectomy. *Chir Ital* 2004; 56(5): 617-20.
 - 10) Nawrot I, Zajac S, Grzesiuk W, Pietrasik K, Karwacki J, Tolczko T. Effect of surgical technique in subtotal and bilateral thyroidectomy on risk of postoperative parathyroid insufficiency development – our experience. *Med Sci Monit* 2000; 6(3): 564-6.
 - 11) Nies C, Sitter H, Zielke a et al. Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1994; 81(12): 1757-9.
 - 12) Pelizzo MR, Piotto A, Toniato A, Pagetta C. PTH assay in the first postoperative day after thyroidectomy early predictor postoperative hypocalcemia? *Ann Ital Chir* 2003; 74(5): 511-5.
 - 13) Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Hypocalcemia following total thyroidectomy: early factors predicting long-term outcome. *G Chir* 2005; 26(4): 131-4.
 - 14) Sciume C, Geraci G, Pisello F et al. Complication in thyroid surgery: symptomatic postoperative hypoparathyroidism incidence, surgical technique, and treatment. *Ann Ital Chir* 2006; 77(2): 115-22.
 - 15) Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C, Bonanno L. Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *Int j Surg Investig* 2000; 2(2): 99-105.
 - 16) Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24(11): 1335-41.
-



COMPLICANZE NELLA CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI

C. MIANI¹, M. PIEMONTE²

¹Otorinolaringoiatria - San Vito al Tagliamento • ²Otorinolaringoiatria - Udine

Introduzione

Come illustrato nei precedenti capitoli di questa Relazione, per i soggetti affetti da iperparatiroidismo una chirurgia sicura, rapida, e con ottimo rapporto costi-benefici è già a disposizione di molti pazienti e ne è ampiamente documentata l'efficacia.

L'idea di una facile, singola, adenomectomia può presentarsi attraente per il chirurgo inesperto, ma tuttavia i casi di un'anatomia chirurgica e di un'esplorazione agevole sono piuttosto l'eccezione rispetto che la norma. Inoltre, è da tenere sempre bene in mente che il primo intervento di paratiroidectomia è sempre il più sicuro perché gravato da una minore probabilità di complicanze¹⁻⁵. I reinterventi comportano, infatti, un tasso di complicanze ed insuccessi sino a 5-10 volte superiore rispetto al primo intervento⁶. Per questo motivo in letteratura internazionale sono presenti raccomandazioni che indicano un training annuale continuo di almeno 10 interventi di paratiroidectomia per poter affrontare con il massimo successo il problema chirurgico dell'iperparatiroidismo⁷.

Le complicanze maggiori della chirurgia paratiroidea sono rappresentate, in ordine del loro tasso d'incidenza, dall'insuccesso biochimico (iperparatiroidismo permanente o ricorrente), dal danno ricorrentiale, dall'ipoparatiroidismo (ipocalcemia) transitorio o permanente e dall'ematoma del campo chirurgico (con o senza danno ricorrentiale)⁸⁻⁹.

L'insuccesso biochimico

L'indeterminazione anatomica delle caratteristiche morfologiche (dimensioni e colore), del numero e della sede delle paratiroidi, che sono alla base della mancanza di normalizzazione della calcemia e del PTH dopo l'intervento, sono state diffusamente trattate in questa Relazione. Qui basterà ricordare l'importanza delle localizzazioni ectopiche ed il fatto che, a maggiori dimensioni dell'adenoma, corrisponde una maggior probabilità che esso sia localizzato o si sia dislocato per gravità in sede ectopica (mediastino)^{4,10-11}; il rischio di paratiroidomatosi (disseminazione) legato alle rotture della capsula durante l'intervento¹²; il relativamente frequente riscontro di patologia multighiandola (10-15%)¹³⁻¹⁵.

L'utilizzo di tecniche di chirurgia minivasiva, che pongono le loro basi

sulla localizzazione preoperatoria con ecografia e SPECT/Tecnezio-99m-sestamibi o intraoperatoria con gamma probe, non ha ancora dimostrato la possibilità di ottenere risultati significativamente migliori rispetto all'esplorazione chirurgica completa di tutta un'emiloggia tiroidea^{5,14,16-18}. A tutt'oggi, l'unico indicatore validato di successo biochimico è rappresentato dal dosaggio intraoperatorio del PTH¹³, peraltro presente solo in poche sedi, perlomeno in Italia.

Il corollario di queste evidenze scientifiche è rappresentato, a nostro avviso, dal fatto che il chirurgo delle paratiroidi deve essere necessariamente preparato all'esplorazione profonda dei distretti cervicali infraioidei e del mediastino anterosuperiore, eventualmente con la collaborazione dei Colleghi cardiocirurghi. Vanno quindi proscritte esplorazioni parziali della loggia paratracheale con l'idea, nei casi d'insuccesso, di inviare il paziente a chirurghi più esperti che in ogni modo, pur effettivamente tali, non possono evitare al paziente i maggiori rischi di lesioni degli organi vicini legati all'inevitabile cicatrizzazione dopo il primo intervento.

L'iperparatiroidismo persistente, definito come ricomparsa di ipercalcemia postoperatoria entro sei mesi dalla paratiroidectomia, è la più frequente causa di insuccesso, che complica sino al 5% degli interventi eseguiti da chirurghi esperti^{5,13-14,19}. Esso può essere determinato sia dalla mancanza di exeresi di un adenoma che dalla presenza di un'iperplasia diffusa.

L'iperparatiroidismo ricorrente, definito come ricomparsa di ipercalcemia postoperatoria dopo sei mesi dalla paratiroidectomia, è di solito determinato da un'iperplasia non riconosciuta e trattata con paratiroidectomia selettiva su una singola ghiandola.

L'iperparatiroidismo persistente/ricorrente, diagnosticato, ribadiamo, sulla base di una ipercalcemia, non va confuso con un'iperparatiroidismo secondario, valutabile con elevati livelli di PTH, ma con calcemia normale/bassa, che può esser legato a deficit di vitamina D, concomitante alla patologia endocrina trattata chirurgicamente. Può in tali casi esser utile dosare i livelli serici di 25-OH vitamina D.

Il danno ricorrente

Secondo quanto riportato in Letteratura^{13-15,18} il primo intervento di paratiroidectomia ha un'incidenza di paralisi ricorrente permanente unilaterale piuttosto basso (0-0,8%). Il danno ricorrente transitorio si assesta su valori certamente più alti, 2,5% dei casi²¹.

Il danno ricorrente può, secondo i casi, derivare da piccoli ematomi, eccessiva suzione o vicinanza del drenaggio postoperatorio, eccessive trazioni perineurali, coagulazioni intraoperatorie troppo adiacenti al tronco nervoso, suture vicino al nervo stesso⁵.

Gli accorgimenti chirurgici universalmente riconosciuti come favorevoli al

risparmio della funzione nervosa includono l'esposizione routinaria del nervo durante la dissezione chirurgica^{5,21}, la proscrizione di manovre di emostasi cruenta con elettrocauterio o cauterizzatori ultrasonici in prossimità del nervo stesso. Il nervo ricorrente di destra è più esposto al rischio per il suo decorso anatomico terminalmente molto infossato nella doccia tracheo-esofagea (più profonda a destra per la posizione paracentrale sinistra dell'esofago), che diventa rapidamente obliquo all'indietro e in basso verso l'arteria succlavia presso la quale esegue la sua inversione di 360° (fig. 1). È inoltre nota l'incidenza di 0,4-1% di nervi laringei di destra non ricorrenti⁵⁻⁶, che incrociano la loggia paratracheale penetrando dall'alto posteriormente e lateralmente al peduncolo tiroideo superiore.

L'80% delle paralisi postoperatorie recupera entro 6-12 mesi dall'intervento. Nella nostra casistica di riferimento (2003-2006, 53 pazienti operati per iperparatiroidismo), è presente solo 1 caso (0,2%) di paralisi transitoria postoperatoria.

Viceversa, nei reinterventi, il tasso di danno ricorrentiale aumenta esponenzialmente sino a 10 volte rispetto alla procedura su campo inesplorato: sono descritti sino al 6,6% di paralisi permanenti e, nei casi bilaterali, sino al 20%⁶.

L'ipocalcemia

L'ipocalcemia temporanea dopo paratiroidectomia efficace è comune e può presentarsi sottoforma puramente biochimica o sintomatica.

È necessario istruire il paziente sui sintomi premonitori, rappresentati dalle parestesie alle estremità ed alle labbra. È consigliabile spiegare

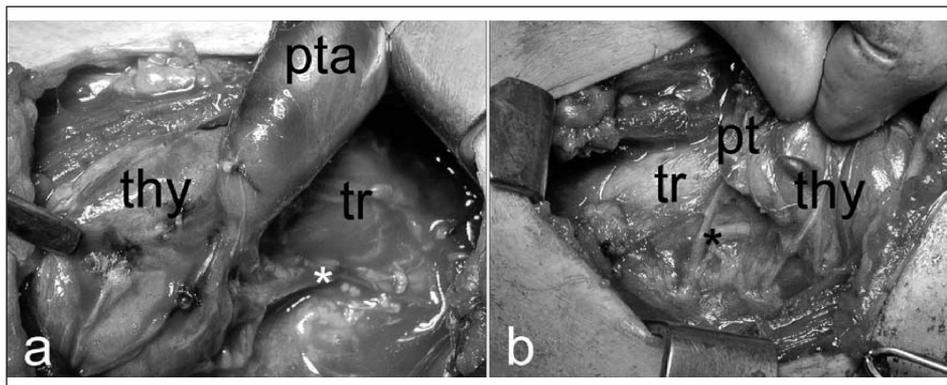


Fig. 1. Adenoma paratiroidico inferiore destro (pta) 3x2 cm. e b: paratiroide iperplastica inferiore sinistra (pt) 1x0.5 cm, nel medesimo paziente. thy: tiroide; tr: trachea; asterisco bianco: nervo laringeo inferiore destro che emerge obliquamente dallo spazio tracheo-esofageo e incrocia lateralmente una diramazione dell'arteria tiroidea inferiore che fornisce l'adenoma; asterisco bianco: nervo laringeo inferiore di sinistra che incrocia medialmente una diramazione dell'arteria tiroidea inferiore che fornisce la paratiroide iperplastica.

questi fatti al paziente prima dell'intervento chirurgico, senza in seguito sottolinearlo nel postoperatorio, poiché, per esperienza personale, la continua ricerca dei sintomi da parte del personale medico o paramedico del reparto, può scatenare delle vere epidemie di parestesie senza segni biochimici di ipocalcemia. L'innalzamento dello stato d'ansia e l'iperventilazione possono infatti indurre manifestazioni cliniche molto simili a quelle dell'"aura" ipocalcémica, per una alcalosi respiratoria.

È in ogni modo estremamente utile ed agevole eseguire, dalla prima giornata postoperatoria, un controllo di calcemia, fosfatemia e magnesiemia, apportando le successive supplementazioni per os di calcio e magnesio, quando necessario.

Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti con insufficienza renale operati per iperparatiroidismo secondario o terziario, nei quali la perdita di calcio renale associata all'ipoparatiroidismo postoperatorio ed alla tolleranza metabolica all'ipocalcemia, può produrre importanti riduzioni asintomatiche del calcio serico nel postoperatorio.

L'ipocalcemia sintomatica, caratterizzata da estrema affaticabilità e/o spasmi carpo-pedali, o biochimica grave ($< 1,70\text{mMol/l}$ o $6,5\text{ mg/dl}$), richiede, oltre che la somministrazione per os di 1-2 gr di calcio al giorno, un trattamento estemporaneo per via parenterale endovenosa con 1 fiala e.v. di calcio gluconato in 100 cc di Soluzione Fisiologica o, se persistente, con 3 fiale di calcio gluconato in 500 cc di Soluzione Fisiologica e infusione endovenosa continua nelle 24 h.

Contemporaneamente è necessario iniziare la somministrazione orale di 1,25 diidrossicolecalciferolo, forma attiva della vitamina D, che favorisce il riassorbimento renale ed intestinale di calcio, eliminando la necessità della supplementazione parenterale di calcio in 1-2 gg.

Quasi tutte le ipocalcemie postoperatorie risultano essere transitorie (99,2-100%)^{19,22}. Nella nostra casistica triennale di riferimento (2003-2006) di 53 casi, non è presente alcun caso di ipocalcemia postoperatoria persistente, mentre le transitorie si assestano sul 16,9% e, in 8 dei 9 casi, in pazienti operati di paratiroidectomia subtotale per iperplasia o iperparatiroidismo secondario.

L'ematoma

L'ematoma insorge, secondo quanto riportato in letteratura, nello 0,3% dei casi^{10,18,24}. Nella nostra casistica non ne è presente alcuno che abbia richiesto una riesplorazione del campo chirurgico a scopo emostatico.

L'utilizzo del drenaggio postoperatorio, pressoché costante nella nostra esperienza clinica, non sembra ridurre l'insorgenza di sintomi maggiori né ridurre l'incidenza di reinterventi per emorragia. Quel che comunque è certo, è che rassicura chirurgo e paziente, e rende estremamente agevole il monitoraggio dell'emostasi da parte del personale sanitario (medici ed infermieri) ed infine rende più agevole l'eventuale riapertura del

campo chirurgico dilazionando i tempi dall'emergenza all'urgenza. Negli interventi di paratiroidectomia la sintomatologia dell'emorragia postoperatoria non si discosta da quelli effettuati per tiroidectomia. Naturalmente essa deve essere valutata con particolare rispetto nei casi operati bilateralmente, sui quali incombe il rischio di paralisi ricorrentiale bilaterale in adduzione legata alla compressione sui nervi ricorrenti esercitata dall'ematoma, con conseguente asfissia ed eventuale necessità di tracheotomia d'emergenza o d'urgenza.

Sintomi di allarme sono rappresentati da: tosse persistente ed ingravescente, tumefazione cervicale a rapida insorgenza nella sede operata, dolore, riempimento rapido del drenaggio in aspirazione (>200 cc/h), disfonia marcata e, nei casi operati da entrambi i lati o con paralisi ricorrentiale controlaterale preoperatoria, da distress respiratorio. Date le dimensioni del campo operatorio, l'anemizzazione non rappresenta un parametro di riferimento valido.

La possibilità di un'emorragia importante decresce rapidamente e progressivamente a partire dal risveglio, per ridursi praticamente a 0 dopo 12-24 h. Per questi motivi, il paziente operato di paratiroidectomia dovrebbe essere monitorato costantemente per almeno un'ora in sala risveglio, prima di essere riaccompagnato al reparto di degenza ed il personale paramedico opportunamente addestrato a riconoscere i primi sintomi dell'emorragia nella loggia tiroidea.

Le complicanze minori o estremamente rare

Mortalità perioperatoria, infezioni della ferita, linfocele postoperatorio sono estremamente rari. Nella casistica operatoria degli ultimi tre anni (2004-2006) della S.O.C.di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, su 625 interventi in regione tiroidea si è osservato un tasso d'infezioni postoperatorie dello 0,5%, pur essendo questi interventi eseguiti oramai per prassi, esclusi i casi a rischio (diabete, immunosoppressione, insufficienza renale cronica, apertura di trachea o esofago durante la procedura chirurgica), in assenza di profilassi antibiotica. In particolare, nei 53 (9,6%) casi di paratiroidectomia di questo periodo, non si è osservata alcuna complicanza infettiva. La mortalità è assente sin dall'inizio di questa chirurgia, ben 30 anni fa, con più di 500 paratiroidi operate.

In un caso da noi osservato, una donna di 54 anni operata, con successo e senza complicanze intraoperatorie (tempo chirurgico 30 min), di paratiroidectomia selettiva inferiore destra, si è osservata la comparsa di un linfocele raccolto nel drenaggio a partire dalla seconda giornata postoperatoria. Dopo cinque giorni di mantenimento del drenaggio, il problema si è risolto spontaneamente.

Un problema a parte è rappresentato dagli esiti cicatriziali, con l'eventuale comparsa di cheloide cicatriziale e/o di retrazioni sottocutanee par-

ticolaramente evidenti con gli atti della deglutizione. Entrambe le evenienze, e in particolare la seconda, sono in sostanza assenti da almeno 5 anni, con la definitiva adozione dell'esposizione del campo chirurgico tramite divaricazione dei muscoli nastriformi (senza quindi la loro sezione) e della sutura intradermica continua in nylon 4/0 e/o colla chirurgica cutanea cianoacrilica²³.

Altre rarissime evenienze minori, non presenti nella nostra casistica, sono rappresentate da deficit del nervo laringeo superiore, ipertiroidismo postoperatorio, ritenzione di frammenti di drenaggio, ed allergia cutanea a suture in seta¹⁰.

Conclusioni

Al momento attuale l'unico trattamento efficace dell'iperparatiroidismo è rappresentato dalla chirurgia. Una chirurgia sicura, rapida, e con ottimo rapporto costi-benefici per i pazienti affetti da iperparatiroidismo è già a disposizione di molti pazienti e ne è ampiamente documentata l'efficacia.

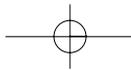
Considerato che nella maggioranza dei casi gli interventi sono programmabili, vi è generalmente tutto il tempo per predisporre gli accertamenti biumorali e d'imaging necessari alla conferma della diagnosi, alla definizione del quadro clinico e, spesso ma non sempre, alla determinazione della sede della patologia.

Rischi e complicanze sono rari, specie in occasione del primo intervento. L'efficacia di quest'ultimo deve essere quindi massimizzata.

Il chirurgo delle paratiroidi deve essere un chirurgo cervicale completo, necessariamente preparato all'esplorazione profonda dei distretti cervicali infraioidei e del mediastino anterosuperiore. Esplorazioni parziali della loggia paratracheale, nei casi d'insuccesso, espongono il paziente ai maggiori rischi illustrati in questo capitolo legati all'inevitabile cicatrizzazione dopo il primo intervento. Le complicanze minori della paratiroidectomia possono essere ridotte al minimo con il perfezionamento della tecnica chirurgica e l'attenta valutazione pre-, intra- e postoperatoria del singolo caso (tailored approach).

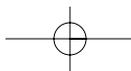
Bibliografia

- 1) Doherty GM, Weber B, Norton JA. Cost of unsuccessful surgery for primary Hyperparathyroidism. *Surgery* 1994;116:954-8.
 - 2) Mariette C, Pellissier L, Combemale F, Quievreux JL, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:174-9.
 - 3) Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CAG. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000;24(11):1330-4.
 - 4) Shen W, Duren M, Morita E, Higgins C, Duh Q-Y, Siperstein AE, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996;113:861-9.
 - 5) Miani P. Chirurgia delle paratiroidi. In: La chirurgia delle paratiroidi. Atti IX Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI, Udine, 14-15 settembre 1985 pp.139-168.
 - 6) Patow CA, Norton JA, Brennan MF. Vocal cord paralysis and reoperative parathyroid surgery. *Ann Surg* 1986;203:282-5.
 - 7) Malmaeus J, Granberg PO, Halvorsen J, Akerstrom G, Johansson H. Parathyroid surgery in Scandinavia. *Acta Chir Scand* 1988;154:409-13.
 - 8) Carty SE. Prevention and management of complications in parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:897-907.
 - 9) Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36(1):189-206.
 - 10) Carty SE, Norton JA. Management of patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991;15:716-23.
 - 11) Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224:308-22.
 - 12) Lee PC, Mateo RB, Clarke MR, Brown ML, Carty SE. Parathyromatosis: a cause for recurrent hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2001;7:189-92.
 - 13) Caroggio A, Gasparri G, Sargiotto A, Serra L, Spriano G, Valcavi R. La chirurgia delle ghiandole paratiroidi. Tavola rotonda 88° Congresso Nazionale della SIO a Cura di Angelo Caroggio. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002;22(1):1-13.
 - 14) Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathormone level after concise parathyroidectomy for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surg* 2002;132:1086-93.
 - 15) Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh Q-Y, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg* 2002;26:926-30.
 - 16) Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997;122:1107-16.
 - 17) Shen W, Sabanci U, Morita ET, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark O. Sestamibi-scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. *Arch Surg* 1997;132:969-76.
-
-



270

- 18) Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665-72.
- 19) Jaskowiak NT, Sugg SL, Helke J, Koka MR, Kaplan EL. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2002;137:659-69.
- 20) Miani C, Bergamin-Bracale AM, Bresadola V, Motz M. Concomitant primary hyperparathyroidism, Graves' disease and vitamin D deficiency. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23(3):199-202.
- 21) Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002;112(1):124-33.
- 22) Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;236:543-51.
- 23) Ridgway DM, Mahmood F, Moore L, Bramley D, Moore PJ. A blinded, randomised, controlled trial of stapled versus tissue glue closure of neck surgery incisions. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89(3):242-246.
- 24) Burkey SH, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley D. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surg* 2001;130: 914-20.



CRIOCONSERVAZIONE DELLE PARATIROIDI

A. PAOLIN, M. CALLEGARI, E. COGLIATI, D. VICI
Banca dei Tessuti della Regione Veneto - Treviso

Definizione

La crioconservazione dei tessuti è una tecnica di conservazione a lungo termine che permette di mantenere inalterata gran parte della vitalità cellulare^(1, 2); tale tecnica si applica anche alla paratiroide. Prelievo, trattamento e congelamento seguono le Linee Guida Nazionali⁽³⁾, nel rispetto degli standard di sicurezza e di qualità.

L'operazione di prelievo della paratiroide in sala operatoria durante l'intervento chirurgico viene eseguita con procedure asettiche in modo da salvaguardare le proprietà del tessuto e ridurre il rischio di contaminazione batterica; il tessuto prelevato si posiziona in condizione di asepsi all'interno di una confezione internamente sterile, contenente soluzione fisiologica. La confezione viene conservata alla temperatura di +2°C/+10°C fino al momento del trasporto che avviene in condizioni tali da assicurare sia l'integrità del contenitore che il mantenimento della temperatura. In laboratorio inizia il processo di disinfezione entro un termine massimo di 24 ore dal prelievo; tolta dalla soluzione fisiologica la paratiroide viene immersa in una soluzione antibiotica concentrata per eliminare l'eventuale flora microbica presente dopo il prelievo. La soluzione antibiotica è costituita da: 100 µg/ml di Vancomicina, 100 µg/ml di Polimixina, 240 µg/ml di Cefotaxima, 120 µg/ml di Lincomicina, in terreno RPMI 1640 con L-Glutamina (Sigma-Aldrich).

Il tessuto rimane in questa soluzione per 72 ore a 4° C prima della fase di congelamento: quindi viene immerso nella soluzione crioconservante contenente il 10% di dimetilsolfossido (DMSO) (Sigma-Aldrich), crioprotettore, e il 10% di albumina umana al 20% (Kedrion) .

Il DMSO penetra rapidamente nelle cellule e si lega alle molecole di H₂O, rallentando la formazione dei cristalli di ghiaccio ed evitando lo shock da iperosmolarità che si genera man mano che si formano tali cristalli. Con il crioprotettore, se utilizzato ad una corretta concentrazione⁽⁴⁾ e mantenuto in ghiaccio onde evitare la citotossicità generata a temperatura ambiente, si impedisce che le cellule vengano danneggiate e che venga compromessa la loro vitalità.

272

La paratiroide viene conservata all'interno di tre sacche in polietilene (KapaK), di cui le più interne sterili, resistenti alle basse temperature. La confezione viene posta all'interno di una camera di congelamento automatica ad azoto liquido (Computer freezer, ICECUBE 1860) collegata ad un microcomputer che consente la discesa controllata della temperatura di 1° C/minuto fino a – 140° C.

La confezione viene stoccata ad una temperatura variabile tra – 140°C e – 185°C in vapori di azoto in tank a temperatura controllata ⁽⁵⁾. Il tessuto stoccato deve essere utilizzato non oltre i 5 anni dalla data di congelamento.

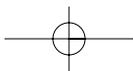
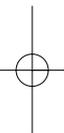
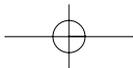
Per lo scongelamento viene utilizzato un bagnetto termostatico a 60°C dove vi si immerge la sacca esterna fino quando il contenuto risulti scongelato. Si disinfetta la sacca con betadine o alcool 70° C., si estrae la seconda sacca in polietilene, si disinfetta e si taglia sterilmente sotto cappa sterile a flusso laminare. Si procede nello stesso modo anche con l'ultima sacca. Estratta sterilmente la paratiroide, viene lavata in una bacinella con 500 ml di soluzione fisiologica (soluzione di sodio-cloruro 0.9% Bieffe Medital) quindi, in altro contenitore, si irriga adeguatamente con altri 500 ml di fisiologica affinché tutto il DMSO possa uscire dalle cellule senza danneggiarle.

Scongelata la paratiroide deve essere conservata in un frigorifero a +4°C, fino al momento dell'utilizzo in sala operatoria, con una scadenza di 7 giorni dal momento dello scongelamento.

Tutti gli step operativi, dal prelievo allo scongelamento, subiscono controlli microbiologici tramite test colturali (aerobi, anaerobi, miceti, micobatteri) a garanzia di sterilità e sicurezza.

Bibliografia

- 1) Rocco F., Ius P., Mirone S., Paolin A., Gatto C., Bredariol S., Tamari W., Valfrè C. – “Ten year experience with cryopreserved aortic allografts in the surgical treatment of aortic valve pathologies” *Ital Heart J*, Jul 2004; 5: 541-7.
 - 2) Gatto C, Callegari M, Folin M, Conconi M, Paolin A, Di Falco G, Bredariol S, Spiazzi R, Parnigotto P.P, and Nussdorfer G.N. - “Effects of cryopreservation and coculture with pancreatic ductal epithelial cells on insulin secretion from human pancreatic islet”. *International Journal of Molecular Medicine*, 2003; 12: 851-4.
 - 3) Conferenza Permanente Rapporti Stato Regioni nella seduta 23/09/2004 - Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su: “Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo trapianto” in attuazione dell’articolo 15, comma1, della legge 1 aprile 1999, n° 91.
 - 4) Pegg DE, Wusteman MC, Boylan S, “ Fractures in cryopreserved elastic arteries”. *Cryobiology*, 1997 Mar; 34(2): 183-92.
 - 5) Cogliati E., Parnigotto PP, Conconi MT – Effetti della crioconservazione o di trattamenti decellularizzanti sulle caratteristiche strutturali e funzionali di tessuti umani per l’utilizzo in campo clinico. Tesi di dottorato 2005, Dottorato di ricerca in ingegneria dei tessuti e dei trapianti , ciclo XVIII, Università degli Studi di Padova.
-



TRAPIANTO PARATIROIDEO

E. CAON, F. BAGATELLA

Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto - Treviso

Introduzione

La storia del trapianto paratiroideo è un lungo percorso cadenzato da progressive conquiste che hanno allargato sempre più le conoscenze dell'argomento, dapprima mediante la sperimentazione nell'animale e successivamente nell'uomo.

La prima segnalazione di autotrapianto paratiroideo eseguita negli animali è di Cristiani e Ferrari nel 1897, nemmeno due decenni dopo la scoperta delle ghiandole paratiroidi da parte di Ivar Sandström⁵.

Halsted nel 1907 dimostra istologicamente che del tessuto paratiroideo autotrapiantato sopravvive, anche se non vi è ancora certezza della sua attività¹¹. Lahey nel 1926 descrive il primo autotrapianto paratiroideo nell'uomo².

Shambaugh nel 1936 dimostra la sopravvivenza e la funzionalità del tessuto paratiroideo autotrapiantato nel cane, due anni dopo l'impianto³¹.

Rusell nel 1959 evidenzia che il tessuto paratiroideo autotrapiantato nell'animale funziona ed è in grado di mantenere una normale concentrazione sierica del calcio²⁷.

Si devono tuttavia aspettare i lavori di Wells nel 1975 per avere una chiara e definitiva dimostrazione clinica, biochimica ed istologica della sopravvivenza e funzionalità del tessuto paratiroideo autotrapiantato³²⁻³³.

Ancora Wells nel 1977 dimostra che anche il tessuto paratiroideo crioconservato può essere con successo autotrapiantato nell'uomo³⁴⁻³⁵.

La possibilità di autotrapianto non solo di tessuto paratiroideo fresco ma anche di tessuto paratiroideo opportunamente trattato e congelato per molti mesi, ha aperto nuove potenzialità terapeutiche.

La conservazione di una riserva di tessuto paratiroideo consente di monitorare nel tempo la funzionalità paratiroidea ed intervenire con procedimenti chirurgici di autotrapianto minimamente invasivi, qualora si manifesti una condizione di ipoparatiroidismo, non altrimenti trattabile.

Indicazioni all'autotrapianto

L'autotrapianto, preceduto o no dalla crioconservazione, è la tecnica chirurgica più avanzata ed è l'unica, tra quelle proposte fino ad ora (omotrapianto, eterotrapianto), di cui vi sia una dimostrazione certa della sua

276

efficacia. Sebbene non manchino casi documentati clinicamente, istologicamente e fisiologicamente della sopravvivenza dell'omotrapianto¹, si ritiene che esso non dia generalmente concrete prospettive di normofunzione e che i casi di apparente successo, sempre tardivo, devono essere messi in relazione con lo sviluppo di una condizione di adattamento allo stato di ipoparatiroidismo²².

Del resto è necessario tener presente che la sopravvivenza di tessuto paratiroideo omotrapiantato è quasi sempre subordinata alla necessità di instaurare una terapia immunodepressiva antirigetto³⁵, ben più onerosa e di difficile gestione rispetto ad una semplice terapia sostitutiva con calcio e vitamina D²².

Per quanto riguarda l'eterotrapianto i tentativi messi in atto nei primi decenni del secolo scorso, prendendo come donatori cavalli, vitelli o capre, non sono mai stati supportati da prove che ne dimostrassero la vitalità e la funzionalità²².

Ci sono quattro condizioni morbose in cui l'autotrapianto paratiroideo può essere preso in considerazione²⁹.

1) Iperparatiroidismo primario.

In relazione alla specifica patologia può essere indicata :

- paratiroidectomia parziale
- paratiroidectomia subtotale
- paratiroidectomia totale senza o con autotrapianto

2) Iperparatiroidismo secondario e terziario.

Per questo gruppo di pazienti le opzioni chirurgiche sono:

- paratiroidectomia subtotale
- paratiroidectomia totale
- paratiroidectomia totale con autotrapianto.

Il razionale di questa tecnica è che tutto il tessuto paratiroideo venga rimosso e che una piccola quantità di esso venga impiantato nei muscoli di una regione eterotopica per evitare l'ipoparatiroidismo postchirurgico. C'è stato molto entusiasmo per questa tecnica, anche se non sono mancate le critiche.

Il primo problema riguarda la completezza della paratiroidectomia totale, non così semplice da attuarsi sia perché del tessuto paratiroideo può essere lasciato inavvertitamente in sede, sia per la possibile presenza di tessuto paratiroideo accessorio che potrà diventare funzionante nell'immediato post-operatorio, ma anche mesi o addirittura anni dopo, realizzando la situazione di persistente o ricorrente iperparatiroidismo. Un'altra riserva è legata alla possibilità di una crescita aggressiva del tessuto paratiroideo autotrapiantato⁹.

Sono stati anche descritti casi di recidiva di iperparatiroidismo caratterizzati dalla presenza di formazioni iperplastiche nodulari multiple di tipo

miliarico, attorno alla sede dell'impianto⁹. Questa complicanza, non frequente, sembrerebbe correlata alla tecnica di impianto, che, nell'intento di favorire l'attecchimento, prevede l'utilizzo di frammenti multipli di tessuto paratiroideo impiantati in tasche muscolari.

Allo scopo di evitare questo tipo di complicanze sono state proposte delle tecniche alternative quali l'impianto di frammenti paratiroidei nel tessuto sottocutaneo della parete addominale, oppure nel tessuto sottocutaneo presternale¹⁴⁻¹⁸.

Il vantaggio dell'autotrapianto nel tessuto sottocutaneo sembrerebbe dovuto al basso grado di vascolarizzazione rispetto al tessuto muscolare, e ciò ridurrebbe la proliferazione delle cellule autotrapiantate. Un altro fattore da tenere in considerazione durante l'autotrapianto è la scelta del tessuto paratiroideo da utilizzare. L'iperplasia diffusa rispetto alla iperplasia nodulare ridurrebbe l'incidenza di ricaduta di iperparatiroidismo¹⁸⁻²³.

Sulla base di queste eventualità l'autotrapianto immediato dopo paratiroidectomia totale è una procedura non da tutti adottata. Si preferisce eseguire l'autotrapianto differito di parenchima crioconservato nel caso in cui compaia un severo e persistente ipoparatiroidismo.

3) Iperparatiroidismo ricorrente o persistente.

Qualora non sia chiaro quante paratiroidi siano state rimosse nel precedente intervento, il tessuto paratiroideo iperfunzionante identificato dovrebbe essere crioconservato e successivamente trapiantato, nell'eventualità che compaia un ipoparatiroidismo permanente.

4) Nelle tireopatie che necessitano di tiroidectomia totale.

Negli interventi di tiroidectomia totale, per evitare l'ipoparatiroidismo, sono state proposte diverse strategie:

- autotrapianto selettivo immediato solamente della/e ghiandola/e paratiroide/i inavvertitamente asportata/e, come si suggerisce nel relativo capitolo di questa relazione;

Per altri autori le strategie sono:

- autotrapianto delle ghiandole paratiroidi giudicate non vitali perchè la funzionalità di una ghiandola autotrapiantata è ritenuta più efficace rispetto a quella di una ghiandola paratiroide lasciata in sede, ma con vascolarizzazione compromessa^{16,19,24,30}.

- autotrapianto routinario di almeno una ghiandola paratiroidea⁷.

- una strategia estrema è quella di autotrapiantare tutte le paratiroidi identificate, o almeno due¹⁰.

Una simile impostazione è conseguenza del fatto che non è per niente facile distinguere quando una ghiandola paratiroide è o non è compromessa nella sua funzionalità. La compromissione della funzionalità delle paratiroidi viene generalmente giudicata con metodo empirico osservandone i cambiamenti cromatici. Anche il dosaggio intraoperatorio del para-

tormone è stato utilizzato come indice per monitorare la funzionalità paratiroidea. Nella chirurgia tiroidea un livello di paratormone inferiore a 10 pg/ml alla fine dell'intervento sarebbe fortemente indicativo per l'instaurarsi di ipoparatiroidismo, suggerendo quindi l'opportunità di eseguire l'autotrapianto e il trattamento con calcio e vitamina D²⁵.

Tecnica dell'autotrapianto paratiroideo

La tecnica maggiormente utilizzata è quella descritta da Wells³². Il tessuto paratiroideo è posto in una soluzione salina a 4°C, oppure in un liquido di coltura nutrizio isotonico. Un piccolo frammento di paratiroide viene accertato istologicamente intraoperatoriamente, per essere sicuri che il tessuto da trapiantare sia tessuto paratiroideo e non ci sia proliferazione neoplastica. Il tessuto paratiroideo scelto per l'autotrapianto deve essere sia microscopicamente che macroscopicamente normale. Dopo raffreddamento per 30 minuti, le ghiandole paratiroidi sono sufficientemente solidificate per essere affettate con bisturi in frammenti di 1x1x2 mm. Una quantità di 80-90 mg. di tessuto paratiroideo sembra essere più che sufficiente per mantenere una normale funzione paratiroidea.

Matsura²⁰ sostiene che la sezione delle fettine più indicata perché la rivascularizzazione dell'impianto avvenga nel miglior modo, evitando il rischio di necrosi ischemica del pezzo centrale del preparato, è di 0,3mm. Il tessuto paratiroideo è usualmente impiantato nel muscolo brachiale dell'avambraccio, che è la sede più pratica, sia per reinterventi di revisione che si rendessero necessari, sia per permettere il dosaggio comparativo del paratormone nelle vene reflue di ciascun braccio, così da poter monitorare la funzione dell'impianto.

Si incide verticalmente la cute sopra il muscolo flessore e si espone la fascia. Vengono confezionate diverse tasche nel muscolo e ivi inseriti i frammenti di paratiroidi. L'incisione fasciale è chiusa con filo non assorbibile od una clip metallica, per avere un repere negli eventuali successivi interventi. I frammenti impiantati sono da 10 a 20, anche se un numero inferiore sembra essere sufficiente. Sono state usate altre sedi di impianto oltre al muscolo dell'avambraccio: lo sternocleidomastoideo, i muscoli della coscia, il muscolo trapezio ed il grande pettorale .

Per Matthew²¹ il sito ideale per l'autotrapianto è il muscolo sternocleidomastoideo, perché consente l'intervento in un'unica sede, riducendo al minimo il tempo di permanenza extracorporea del tessuto paratiroideo e questa sede muscolare fornisce un'ottima irrorazione sanguigna riducendo la probabilità di infezioni; ed infine i reinterventi possono essere eseguiti in anestesia locale.

Chung-yau Lo e coll.⁴ preferiscono lo sternocleidomastoideo negli interventi di tiroidectomia, ed invece il muscolo brachioradiale nella chirurgia paratiroidea, per facilitare i reinterventi e permettere un controllo della funzionalità dell'innesto (fig. 1 e 2).

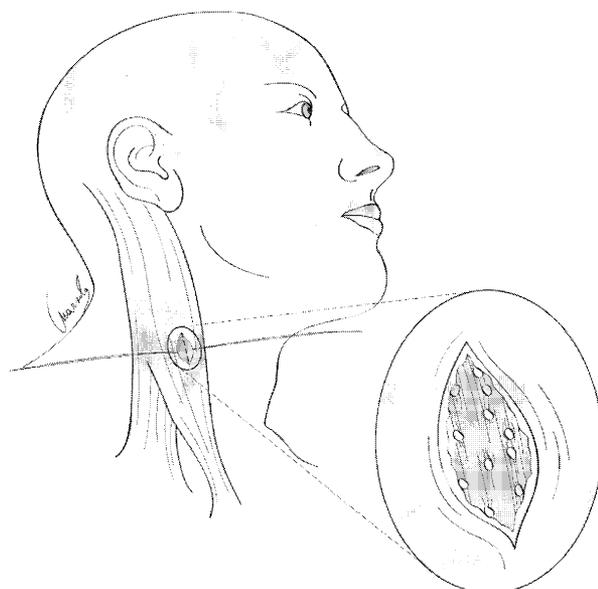


Fig. 1. Autotrapianto di tessuto paratiroideo nel muscolo sternocleidomastoideo.

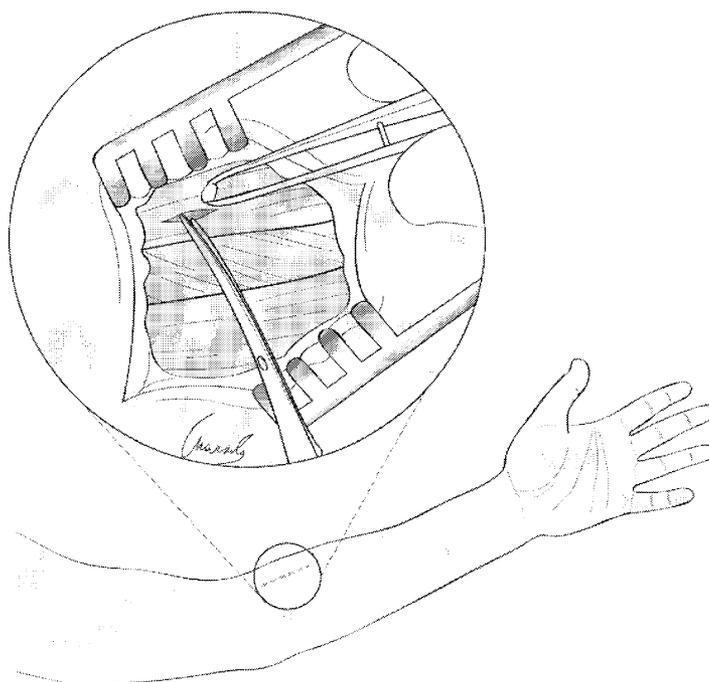


Fig. 2. Autotrapianto di tessuto paratiroideo nel muscolo brachioradiale dell'avambraccio.

Funahashi e coll.¹⁰ nella tiroidectomia per carcinoma, attuando sistematicamente lo svuotamento linfonodale del collo, e quindi la rimozione completa della fascia del muscolo sternocleidomastoideo, ritengono che ciò possa interferire, seppure transitoriamente, con la vascolarizzazione del muscolo e diminuire la possibilità di attecchimento dell'impianto paratiroideo; preferiscono pertanto il muscolo grande pettorale che è direttamente accessibile attraverso il collo, non richiedendo ulteriori incisioni. Questi Autori essendo inoltre convinti che l'irrorazione sanguigna non possa raggiungere il centro del tessuto paratiroideo, se i frammenti ghiandolari sono solidi, sminuzzano con delle forbici da microchirurgia, il tessuto paratiroideo fino alla consistenza di un gel e successivamente impiantano i minuti frammenti nelle tasche muscolari.

Si ritiene che tanto più grande sia la superficie di contatto fra il muscolo ed il tessuto ghiandolare paratiroideo, tanto maggiore sia anche la probabilità di attecchimento dell'impianto.

Jong Ho-yoon et coll.¹⁵ ritengono che il metodo di Wells abbia diversi svantaggi: cicatrice sull'avambraccio, tempo operatorio prolungato, difficoltà di inserimento del tessuto paratiroideo nel muscolo dell'avambraccio, impreciso intervento di asportazione del tessuto paratiroideo qualora si verificasse una recidiva risultante in una iperfunzione dell'innesto. Per questi motivi è stata proposta una tecnica molto più veloce e che aumenterebbe anche la probabilità di attecchimento: l'iniezione nell'avambraccio di una sospensione, in soluzione salina, di tessuto paratiroideo.

La tecnica dell'iniezione sottocutanea è più facile rispetto alle metodiche aperte, riduce il tempo operatorio, evita cicatrici nell'avambraccio e consente un facile ed agevole reintervento in caso di recidiva.

Il tessuto paratiroideo viene frammentato in 20-25 frammenti di 1-2 mm³; 4-5 di questi pezzettini vengono posti in 0,5 ml di soluzione salina e con un ago di 17 gauge montato su una siringa di 1 ml, la sospensione viene iniettata sottocute. Cinque-sei iniezioni vengono praticate in un'area cutanea di circa 2 cm nell'avambraccio.

Sebbene sia una tecnica recente e con follow-up relativamente breve, i risultati ottenuti consentirebbero di affermare che è una valida alternativa al metodo di Wells¹⁵. La tecnica della crioconservazione prevede che il tessuto paratiroideo non venga trapiantato immediatamente dopo la rimozione, ma venga crioconservato (vedi relativo capitolo). Al momento dell'utilizzo, anche dopo molti mesi, il tessuto paratiroideo crioconservato viene scongelato ed impiantato nella sede stabilita.

Studi sperimentali su animali, istologici e clinici, hanno chiaramente dimostrato la vitalità e funzionalità del tessuto paratiroideo autotrapiantato dopo crioconservazione, anche per oltre 30 mesi^{3,6}. La tecnica della crioconservazione, che è ostacolata nella sua diffusione dalla necessità di una specifica attrezzatura, ha la prerogativa di consentire una ponderata valutazione dell'esito dell'intervento.

Per quanto riguarda la funzionalità del tessuto paratiroideo autotrapian-
tato non sempre è agevole poterla verificare; normali livelli del calcio non
sono da soli una prova della funzionalità dell'impianto, a meno che tutto
il tessuto paratiroideo sia stato rimosso.

Più agevole è determinare la funzione dell'impianto di tessuto criocon-
servato se questo viene impiantato in soggetti con valori bassi di calcio
e di paratormone.

Indubbiamente ogni significativo aumento di questi valori è indice di fun-
zionalità dell'impianto come l'aumento della concentrazione del parator-
mone nel sangue venoso refluo dal braccio con l'impianto.

Diversi Autori^{12,13,17,26,28,33} riferiscono percentuali di successo dell'autotra-
pianto paratiroideo che vanno dal 75% al 100%.

Conclusioni

I lavori di Wells, verso la metà degli anni settanta, hanno definitivamen-
te confermato dal punto di vista clinico, biochimico ed istologico, la fun-
zionalità dell'autotrapianto paratiroideo in una vasta casistica di pazienti
sottoposti a paratiroidectomia.

L'autotrapianto immediato, generalmente in un muscolo cervicale, di tes-
suto paratiroideo normale è indicato in caso di exeresi accidentale delle
ghiandole paratiroidi in corso di tiroidectomia totale, mentre è preferibile
lasciare in situ le altre paratiroidi anche se macroscopicamente sofferenti.
L'autotrapianto differito di parenchima paratiroideo crioconservato,
generalmente nei muscoli dell'avambraccio non dominante, è indicato
nell'iperparatiroidismo primario da patologia multighiandolare, come nel-
l'iperplasia primaria sporadica, familiare o nell'ambito di una MEN e nel-
l'iperparatiroidismo secondario o terziario dopo paratiroidectomia totale,
quando compaia un'ipoparatiroidismo severo, persistente.

Un metodo sicuro per preservare la funzione paratiroidea, negli interventi
di tiroidectomia, non è attualmente disponibile.

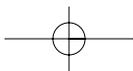
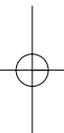
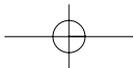
Il miglior modo di preservarla è quello di salvaguardare le ghiandole
paratiroidi nella sede naturale, anche se la loro vascolarizzazione pre-
senta delle caratteristiche del tutto peculiari e può venire facilmente dan-
neggiata.

Una alternativa alla tecnica di autotrapianto descritta da Wells sembra
essere l'iniezione sottocutanea di una sospensione di cellule paratiroi-
dee^{7,8}.

Bibliografia

- 1) Alfrey E. J., Perloff L. J. et al.: NORMOCALCEMIA THIRTEEN YEARS AFTER PARATHYROID ALLOGRAFTING IN A RECIPIENT OF A RENAL TRANSPLANT. Surg. 1992; 111; 234-6.
 - 2) Billings P. J., Milroy E. : AUTOTRANSPLANTATION OF HUMAN PARATHYROID GLANDS. Annals of the Royal College of Surgeons of England, vol. 68, 1986.
 - 3) Brennan M., Brown E., et al.: AUTOTRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED PARATHYROID TISSUE IN MAN. Ann. Surg. 184, 139, 1979.
 - 4) Chung-yau lo : PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION DURING THYROIDECTOMY. ANZ J: Surg., 72; 902-907; 2002.
 - 5) Cristiani M. H., Ferrari F. : DE LA NATURE DES GLANDEULES PARATHYROIDIENNES. C. R. Soc. Biol. (Paris) 1897, 49885-7.
 - 6) De Meneres Montenegro FL, Custodio MR, et al. : SUCCESSFUL IMPLANT OF LONG-TERM CRYOPRESERVED PARATHYROID GLANDS AFTER TOTAL PARATHYROIDECTOMY. Head Neck, 2006 Nov. 16.
 - 7) Delbridge L. : PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION: AN ESSENTIAL TECHNIQUE FOR SAFE THYROID SURGERY. ANZ J. Surg., 72; 852-853; 2002.
 - 8) Delbridge L. : TOTAL THYROIDECTOMY : THE EVOLUTION OF SURGICAL TECHNIQUE. ANZ J: Surg., 73; 761-768; 2003.
 - 9) Falvo L., Catania A., et al. : RELAPSING SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DUE TO MULTIPLE NODULAR FORMATION AFTER TOTAL PARATHYROIDECTOMY WITH AUTO GRAFT. The American Surgeon, vol. 69. Nov. 2003.
 - 10) Funahashi H., Satoh Y., et al. : OUR TECHNIQUE OF PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION IN OPERATION FOR PAPILLARY THYROID CARCINOMA. Surgery, vol. 114, n.1, July 1993.
 - 11) Halsted W. S., Evans H.M. : THE PARATHYROID GLANDULES. THEIR BLOOD SUPPLY, AND THEIR PRESERVATION IN OPERATION UPON THE THYROID GLAND. Annals of Surgery. vol. XLVI no.4. 1907.
 - 12) Hedman I., Tisell L. E. : AUTOTRANSPLANTATION OF FRESH DISEASED PARATHYROID TISSUE IN PRIMARY AND RADIATION INDUCED HYPERPARATHYROIDISM. Am.J. Surg: 1982; 143; 614-18.
 - 13) Herrera M., Grant C., et al.: PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION. Arch Surg. Vol.127, July 1992.
 - 14) Jansson S., Tisell L.E. : AUTOTRANSPLANTATION OF DISEASED PARATHYROID GLANDS INTO SUBCUTANEOUS ABDOMINAL ADIPOSE TISSUE. Surg. 1987; 101; 549-56.
 - 15) Jong Ho Yoon, Kee-Hyun Nam , et al. : TOTAL PARATHYROIDECTOMY AND AUTOTRANSPLANTATION BY THE SUBCUTANEOUS INJECTION TECHNIQUE IN SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM. Surg. Today, 36; 304-307; 2006.
 - 16) Katz A. D. : PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION IN PATIENS WITH PARATHYROID DISEASE AND TOTAL THYROIDECTOMY. The American Journal of Surgery. Vol. 142, 1981.
 - 17) Katz A. D., Hopp D. :PARATHYROIDECTOMY. The American Journal of Surgery. vol.144. Oct. 1982.
-

- 18) Kinnaert P., Salmon I., et. Al.: LONG-TERMS RESULTS OF SUBCUTANEOUS PARATHYROID GRAFTS IN UREMIC PATIENTS. Arch. Surg. 2000; 135; 186-90.
 - 19) Lo CY, Luk JM, Tam SC. : APPLICABILITY OF INTRAOPERATIVE PARATHYROID HORMONE ASSAY DURING THYROIDECTOMY. Ann. Surg. 2002 Nov. ; 236 (5).
 - 20) Matsuura H., Sako R., Marchetta F. : SUCCESSFUL REIMPLANTATION OF AUTOGENOUS PARATHYROID TISSUE. Am. J. Surg. 118; 779; 1969.
 - 21) Matthew J., Lando M.D., et al. : AUTOTRANSPLANTATION OF PARATHYROID TISSUE INTO STERNOCLEIDOMASTOID MUSCLE. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., vol. 114, May 1988.
 - 22) Miani P. e coll. : LA CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI : IX Convegno di Aggiornamento A.O.O.I. Udine. 1985.
 - 23) Neyer U., Hoerandner H., et al.: TOTAL PARATHYROIDECTOMY WITH AUTOTRANSPLANTATION IN RENAL HYPERPARATHYROIDISM. LOW RECURRENCE AFTER INTRA-OPERATIVE TISSUE SELECTION. Nephrol Dial. Transplant 2002; 17; 625-9.
 - 24) Olson JA Jr., DeBenedetti MK, et al.: PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION DURING THYROIDECTOMY. RESULTS OF LONG-TERM FOLLOW-UP. Ann. Surg. 1996 May; 223 (5); 472-8. Discussion 478-80.
 - 25) Quiros RM, Pesce CE, et al.: INTRAOPERATIVE PARATHYROID HORMONE LEVELS IN THYROID SURGERY ARE PREDICTIVE OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM AND NEED FOR VITAMIN D SUPPLEMENTATION. Am. J. Surg. , 2005 Mar; 189 (3); 306-309.
 - 26) Rothmund M., Wagner P. K.:TOTAL PARATHYROIDECTOMY AND AUTOTRANSPLANTATION OF PARATHYROID TISSUE FOR RENAL HYPOPARATHYROIDISM. Ann. Surg. 1983; 197: 7-16.
 - 27) Russell P.S. , Gittes R.F.: PARATHYROID TRANSPLANTATION IN RATS. J. Exp: Med: 109; 571; 1959.
 - 28) Salander H., Tisell L.E.: INCIDENCE OF HYPOPARATHYROIDISM AFTER RADICAL SURGERY FOR THYROID CARCINOMA AND AUTOTRANSPLANTATION OF PARATHYROID GLANDS. Annal of Surgery, vol. 134, Sept. 1977.
 - 29) Senapati A., Young A. E.: PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION. Br. J. Surg. , vol. 77, 1171-1174; Oct. 1990.
 - 30) Shaha A. R., Burnett C., et al.: PARATHYROID AUTOTRANSPLANTATION DURING THYROID SURGERY. Journal of Surgical Oncology 46:21-24, 1991.
 - 31) Shambaugh P. : AUTOTRANSPLANTATION OF PARATHYROID GLANDS IN THE DOG. Arch. Surg. 1936; 32 ; 709-20.
 - 32) Wells S.A., Gunnells J. C., et al. : TRANSPLANTATION OF THE PARATHYROID GLANDS IN MAN: CLINICAL INDICATIONS AND RESULTS. Surgery vol.78, n.1, July 1975.
 - 33) Wells S. A., Stirman J. A. Bolman R. M.: PARATHYROID TRANSPLANTATION. World Journal of Surgery vol.1, no.6, 747-756, Nov.1977.
 - 34) Wells S.A. Jr, Gunnells J.C., et al.: THE SUCCESSFUL TRANSPLANTATION OF FROZEN PARATHYROID TISSUE IN MAN. Surgery 81: 86, 1977.
 - 35) Wells S.A. Jr, Burdick J.F. et al.: THE ALLOGRAFTED PARATHYROID GLANDS: EVALUATION OF FUNCTION IN THE IMMUNODEPRESSED HOST. Ann. Surg: 180:805; 1974.
-
-



TERAPIA MEDICA DELL' IPOCALCEMIA

C. LO GIUDICE

Medicina Interna - Castelfranco Veneto

Introduzione

Il calcio svolge, in tutti gli organismi, un ruolo centrale nella fisiologia cellulare e nel controllo del metabolismo. Nel comparto intracellulare i livelli di calcio, circa 10.000 volte inferiori a quelli extracellulari, sono coinvolti come secondo messaggero nella regolazione della divisione cellulare, dell'eccitazione muscolare, della motilità della cellula, nei trasporti transmembrana e nella secrezione.

A livello extracellulare il calcio è presente in 3 forme: legato a proteine (40-45%), complessato ad anioni inorganici (10%) e ionizzato (45-50%). I livelli di calcio extracellulare sono finemente regolati entro uno stretto range fisiologico per garantire un corretto funzionamento di molti tessuti: l'accoppiamento eccitazione-contrazione del miocardio e delle altre fibre muscolari, la trasmissione sinaptica, la coagulazione, l'aggregazione piastrinica, la secrezione d'ormoni ⁽¹⁾

L'ipocalcemia clinicamente rilevante è determinata da una riduzione del calcio ionizzato che è responsabile delle funzioni fisiologiche e che è regolato dagli ormoni calciotropi: paratormone e vitamina D.

Nella pratica clinica si ricorre al dosaggio del calcio totale che, ad eccezione delle situazioni di disalbuminemia, rappresenta una corretta stima, seppur indiretta, del calcio ionizzato.

Un quadro d'ipoalbuminemia, presente in alcune malattie croniche, può realizzare una situazione di pseudoipocalcemia dove in realtà il calcio ionizzato è normale. Per ovviare a questo problema si può utilizzare una formula di correzione che prevede un aumento di 0.8 mg/dl di calcio totale per ogni gr/dl di riduzione dell'albuminemia.

Il compenso del metabolismo del calcio è legato evidentemente alla sua assunzione, al suo assorbimento, alla sua eliminazione urinaria e al ricambio a livello osseo.

L'apporto di calcio avviene solamente attraverso la dieta; il calcio è poi assorbito con un meccanismo Vit. D dipendente a livello del duodeno prossimale. Il paratormone, prodotto dalle ghiandole paratiroidi, regola il calcio ionizzato agendo sui tre principali organi bersaglio: l'osso, il rene e l'intestino. A livello osseo attiva gli osteociti favorendo il riassorbimento osseo e la liberazione di calcio nel comparto extracellulare.

A livello renale favorisce il riassorbimento di calcio e l'escrezione del fosforo. L'effetto del PTH sull'assorbimento intestinale è indiretto ed è dovuto allo stimolo dell'attività dell'enzima 1α -idrossilasi che trasforma il calcifediolo nella sua forma attiva il calcitriolo (1,25 didrossivitamina D). Vi sono varie cause di ipocalcemia ma quella che interessa è legata all'ipoparatiroidismo che si può instaurare in modo transitorio o definitivo dopo un intervento di tiroidectomia.

L'incidenza è sicuramente maggiore quando l'intervento è fatto per carcinoma della tiroide nella ricerca di un'ablazione totale della ghiandola⁶. Alcune casistiche riportano un'incidenza del 10-30% della forma transitoria e dell'1-4% della forma permanente⁽²⁻³⁻⁴⁾; altre segnalano anche 9-10% d'ipoparatiroidismo ad un anno dall'intervento in casistiche non distinte⁵.

L'ipoparatiroidismo chirurgico permanente è generalmente causato dal danneggiamento della vascolarizzazione delle paratiroidi per legatura troppo prossimale delle arterie tiroidee (prima della origine dei vasi che irrano le paratiroidi). L'asportazione involontaria delle paratiroidi è abbastanza rara. Il quadro clinico di solito compare nei primi due giorni dopo l'intervento comportando astenia, parestesie, crampi, tetania. Nei casi più gravi possono esservi complicanze neurologiche con coma, convulsioni e spasmo laringeo. All'ECG si evidenzia un allungamento del QT. Quando il quadro è più sfumato possono essere evocabili i segni di un'aumentata eccitabilità neuromuscolare: il segno di Chwostek (contrazione del muscolo facciale provocata dalla percussione del nervo facciale sotto lo zigomo) e il segno di Trousseau (spasmo carpale che insorge dopo 3 min d'ischemia del braccio provocata dal bracciale dello sfigmomanometro gonfiato con una pressione superiore di 20 mm Hg a quella sistolica).

La diagnosi sarà facilmente confermata dal dosaggio della calcemia.

Secondo alcuni autori⁽⁷⁾ il dosaggio postoperatorio del PTH (< 2 pmol/l) può identificare accuratamente i pazienti a rischio d'ipocalcemia rendendo meno rischiosa un'eventuale rapida dimissione.

TERAPIA

Ipopalcemia acuta

Appare con una certa frequenza, dopo l'intervento di tiroidectomia, un quadro biumorale di lieve ipocalcemia asintomatica che non necessita di terapia e che anzi può facilitare un più rapido recupero funzionale delle paratiroidi.

La sintomaticità può invece richiedere un supplemento orale di calcio (1-2 gr /die) e di Vit. D. Le dosi consigliate sono di 1 mcg/die di calcitriolo o α calcidiolo suddivise in due somministrazioni.

Quando però l'esordio dell'ipocalcemia è acuto, diventa necessario

intervenire in modo aggressivo con infusioni di calcio per via endovenosa. Si utilizzano fiale di calcio gluconato contenenti 9.3 mg di calcio elementare per ml. La somministrazione sarà di 2mg/kg da diluire in 250 ml di soluzione fisiologica o glucosata.

Tale terapia potrà essere ripetuta nel caso di persistenza dei sintomi.

Se fosse evidente la necessità di una terapia a lungo termine si dovrà iniziare con calcio alla dose di 1-2 gr. per os e vit.D idrossilata (calcitriolo o α calcidolo) alle dosi di 1.0-1.5 mcg. ripartiti in 2 somministrazioni.

Nella maggior parte dei casi l'ipoparatiroidismo è transitorio e questo indipendentemente dalla gravità della ipocalcemia iniziale. Pertanto quando si è ottenuta una stabilizzazione della calcemia è opportuno iniziare una graduale riduzione, dapprima del calcitriolo (0.25 mcg. ogni 2-3 settimane) poi del calcio (500 mg/settimana). Se la calcemia permane normale si proverà a sospendere il trattamento sostitutivo, altrimenti si manterrà al terapia con la possibilità di riprovare più avanti una sospensione. Va considerata, infatti, la possibilità che l'ipoparatiroidismo transitorio si prolunghi anche per sei mesi ⁽⁶⁾.

Ipopalcemia cronica

La terapia della ipocalcemia cronica consiste nella somministrazione di calcio e vitamina D per os. Lo scopo è di mantenere una calcemia fra 8 e 9 mg/dl. L'assunzione di 1-2 gr di calcio per via orale dà buona garanzia di compensare le fluttuazioni del calcio dovute alla variabilità d'assunzione del calcio alimentare.

Nella maggioranza dei pazienti il solo calcio non è in grado di mantenere costante la calcemia per questo si deve introdurre nella terapia anche la Vit. D (calcitriolo o α calcidolo alla dose di 0.5-2.0 mcg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni).

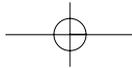
Nel periodo iniziale la calcemia e la fosforemia vanno controllate settimanalmente quindi mensilmente e quando si saranno ben stabilizzate si potrà considerare prudente un controllo ogni sei mesi.

Resta aperta la prospettiva futura di un trattamento sostitutivo con PTH che per ora è limitata dalla necessità di ripetute somministrazioni giornaliere sottocutanee.

Follow-up del paziente

Nel controllo del paziente ipoparatiroideo in terapia sostitutiva con calcio e Vit. D il problema più importante è quello di evitare l'iperocalciuria ed il conseguente rischio di calcolosi renale.

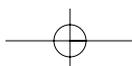
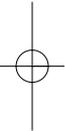
Infatti, la terapia con Vit. D favorisce il maggior assorbimento del calcio intestinale e quindi un maggior carico renale di tale elemento. In questi soggetti la mancanza del PTH e quindi del suo effetto favorente il riassorbimento del calcio filtrato rende inevitabile una maggior perdita urinaria con conseguente iperocalciuria. Per prevenire tale situazione sarà utile



288

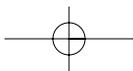
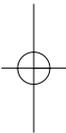
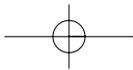
mantenere la calcemia ai limiti inferiori di norma. Se nonostante una calcemia di 8 mg/dl la calciuria resta elevata, potrà essere utilizzato un diuretico tiazidico. Questo farmaco, infatti, grazie al suo effetto favorente il riassorbimento a livello del tubulo distale, ridurrà l'iper calciuria con conseguente aumento della calcemia. Le dosi del diuretico sono basse ed oscillano fra 25 e 50 mg/die. In questi pazienti andrà monitorata periodicamente la ionemia. Un altro aspetto che merita attenzione quale possibile complicanza del trattamento dell'ipoparatiroidismo è l'iperfosforemia. Infatti, se con il normalizzarsi della calcemia permane una fosforemia elevata (> di 6 mg/dl), si possono somministrare preparati che riducono l'assorbimento intestinale del fosforo come l'idrossido d'alluminio. La terapia può prevenire le calcificazioni metastatiche. E' opportuno abbinare una dieta a basso contenuto di fosfati.

Una complicanza temibile del trattamento calcio-vitaminico sostitutivo è l'iper calcemia. In questo caso si dovrà ridurre gradualmente il trattamento fino ad un nuovo compenso clinico e bioumorale.



Bibliografia

- 1) Greenspan FS, Strewler GJ. *Endocrinologia generale e clinica*. Second Edition. Editore Piccin. Padova. 2000.
 - 2) Schneider A, Scherwood LM. Pathogenesis and management of hypoparathyroidism and other hypocalcemic disorders. *Metabolism* 1975;24:871-898.
 - 3) Pellizzo MR, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Bernardi C. Prevention and treatment of intra and postoperative complications in Thyroid surgery. *Ann Ital Chir* 2001; 3:273-276.
 - 4) Page C, Strunsky V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 2007 Mar; 3:237-241.
 - 5) Glinoe D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspect of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*, 2000; 6 :571-577.
 - 6) Godlewska P, Kaniewski M, Stachlewska-Nasfeter E, Bisz D, Lyczek J. Parathyroid hypofunction after total Thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma-perspectives after long term osservation and treatment. *Wiad Lek* 2001; Suppl 1:398-404.
 - 7) Cranshaw IM, Moss D, Whieray-Kelly E, Herman CR. Intraoperative parathormone measurement from the internal jugular vein predicts post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Langenbecks Arch Surg*, 2007; 21, (Epub ahead of print).
 - 8) Marcocci C, Vignali E, Cetani F. Ipocalcemia. *L'Endocrinologo*. Vol 3, numero 1. Editrice Kurtis. Milano. 2002.
-



ESPERIENZA ITALIANA IN AMBITO OTORINOLARINGOIATRICO

E. GAIO, G. BERNINI, F. BAGATELLA
Otorinolaringoiatria, Castelfranco Veneto - Treviso

Sono state contattate telefonicamente le strutture ORL italiane universitarie ed ospedaliere che fanno capo al Sistema Sanitario Nazionale, al fine di chiarire lo stato della chirurgia paratiroidea in ambito otorinolaringoiatrico.

Nel complesso sono stati sentiti 330 reparti otorinolaringoiatrici; di questi, 77 eseguono, anche solo saltuariamente, chirurgia delle ghiandole paratiroidei. Chi non si occupa di questo tipo di chirurgia ha motivato la scelta in varia maniera: per taluni è una questione di assenza di coinvolgimento nei confronti della chirurgia tiroidea/paratiroidea, per altri il problema è legato alla scarsa collaborazione con gli endocrinologi locali, ad altri ancora questo tipo di chirurgia è preclusa in quanto considerata di competenza, per "tradizione" (talora avvallata da deliberazioni della direzione sanitaria), del chirurgo generale.

Delle 77 strutture ORL italiane con esperienza in campo di chirurgia paratiroidea, 60 hanno risposto al questionario a risposta multipla che è stato loro inviato via fax o e-mail (allegato 1).

In 39 strutture vengono eseguiti annualmente da 1 a 5 interventi sulle paratiroidei, in 11 strutture da 5 a 10, in 7 tra 10 e 20, in 3 più di 20.

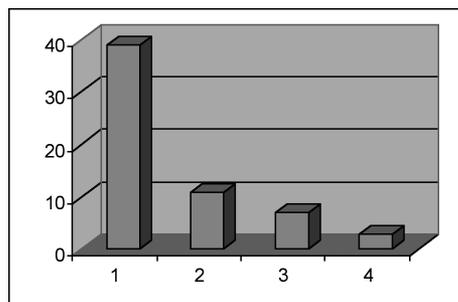
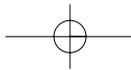


Fig. 1. Numero di paratiroidectomie eseguite annualmente
Colonna 1: 1-5 interventi;
colonna 2: 5-10 interventi;
colonna 3: 10-20 interventi; colonna 4: >20 interventi



292

Le condizioni patologiche che più frequentemente richiedono l'intervento chirurgico sono l'iperparatiroidismo primario nelle sue varie modalità di espressione (40 strutture) e l'iperparatiroidismo secondario/terziario (15); in 5 strutture iperparatiroidismo primario e secondario/terziario vengono citati a pari merito.

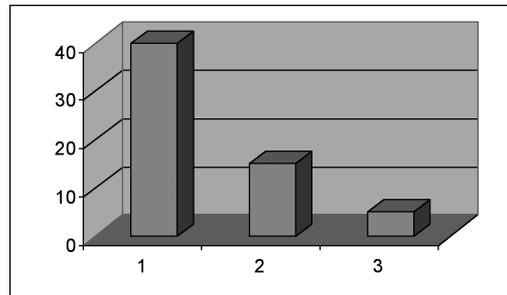


Fig. 2. Indicazione alla paratiroidectomia.
 Colonna 1: iperparatiroidismo primario;
 colonna 2: iperparatiroidismo secondario/terziario;
 colonna 3: iperparatiroidismo primario e secondario/terziario

In generale l'indicazione all'intervento chirurgico viene posta dall'endocrinologo (27 strutture), da endocrinologo e nefrologo insieme (20), dal nefrologo o dall'urologo (7), da endocrinologo ed altri specialisti (internista/geriatra, medico nucleare, ortopedico) (4), da endocrinologo e/o otorinolaringoiatra (2).

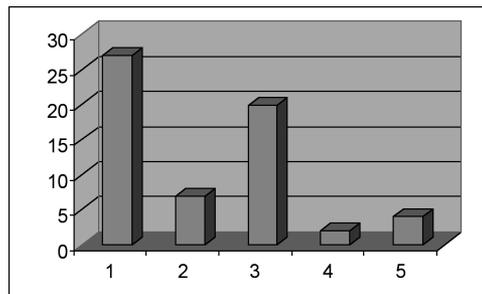
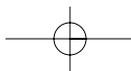


Fig. 3. Specialisti indicanti la paratiroidectomia.
 Colonna 1: endocrinologo;
 colonna 2: nefrologo/urologo;
 colonna 3: endocrinologo e nefrologo;
 colonna 4: endocrinologo ed otorinolaringoiatra;
 colonna 5: altri specialisti

La diagnosi istologica più frequentemente ottenuta dall'analisi dello specimen operatorio è di adenoma paratiroideo (43 strutture) o di iperplasia



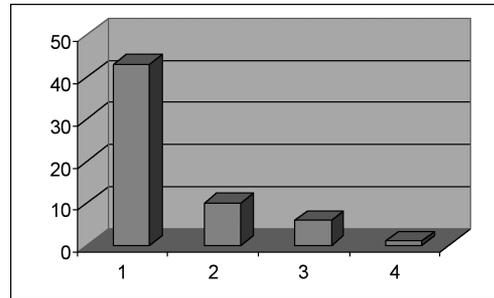


Fig. 4. Diagnosi istologica più comune.
 Colonna 1: adenoma paratiroideo;
 colonna 2: iperplasia delle paratiroidi;
 colonna 3: adenoma paratiroideo ed iperplasia delle paratiroidi;
 colonna 4: non specificato

delle paratiroidi (10); in 6 strutture le due diagnosi hanno pari rilevanza. Una struttura non ha specificato quale sia il referto istologico più comune. L'intervento chirurgico viene modulato esclusivamente con riferimento agli esami preoperatori in 35 strutture, mentre 25 reparti oltre che della valutazione preoperatoria si avvalgono anche di procedure intraoperatorie (dosaggio intraoperatorio del paratormone, utilizzo della gamma-camera o dell'esame al congelatore intraoperatorio).

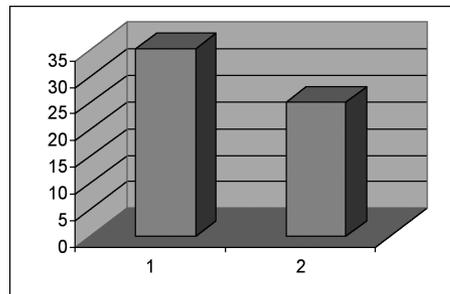


Fig. 5. Modulazione dell'intervento chirurgico.
 Colonna 1: sulla base di esami preoperatori;
 colonna 2: sulla base di esami pre- ed intraoperatori

I risultati chirurgici sono: guarigione nel 95-100% dei casi in 52 strutture, nel 94-90% in 6, nell'89-50% in 2.

In linea generale, si è osservato che le strutture ORL che si occupano di chirurgia paratiroidea sembrano rifarsi a tre profili:

- a) strutture nelle quali la paratiroidectomia è indicata prevalentemente dall'endocrinologo, in cui l'intervento viene eseguito facendo riferimento ai risultati di esami preoperatori. La diagnosi postoperatoria

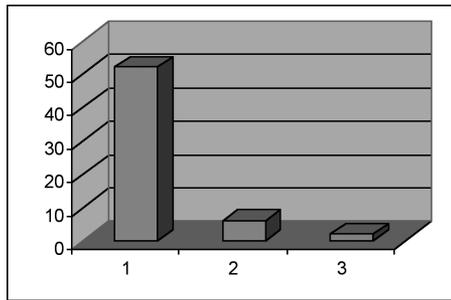


Fig. 6. Percentuali di guarigione.
 Colonna 1: 95-100% di guarigione;
 colonna 2: 90-94% di guarigione;
 colonna 3: 50-89% di guarigione

più comune è quella di adenoma paratiroideo. La percentuale di guarigione varia dal 100 al 95% in 27 strutture, dal 90 al 94% in 3 strutture (nelle 7 strutture che eseguono più di 10 paratiroidectomie ogni anno la percentuale di guarigioni riferita è del 95-100%).

- b) strutture nelle quali la paratiroidectomia, indicata prevalentemente dall'endocrinologo, è guidata dall'imaging preoperatorio e da tecniche di valutazione intraoperatoria. Anche in questo caso la diagnosi più comune è quella di adenoma paratiroideo. La guarigione si registra nel 95-100% dei casi in 18 strutture, nel 90-94% in 3 (nelle 3 strutture che eseguono annualmente più di 10 paratiroidectomie la percentuale di guarigioni riferita è del 95-100%).
- c) strutture nelle quali l'intervento è indicato prevalentemente da nefrologi o urologi e viene guidato mediante tecniche diagnostiche preoperatorie (5 reparti), con una percentuale di guarigione del 95-100% in tutti i casi. In 4 reparti il successo dell'intervento è avvallato anche da tecniche diagnostiche intraoperatorie; in queste strutture la percentuale di guarigione è del 95-100% in due casi, del 50-89% negli altri due. L'esito più comune dell'esame istologico eseguito sul pezzo operatorio è quello di iperplasia paratiroidea.

Complessivamente nelle strutture ORL italiane vengono dunque eseguite ogni anno, secondo una stima per eccesso, circa 500 paratiroidectomie. Se facciamo riferimento all'incidenza stimata dell'iperparatiroidismo primitivo nella popolazione adulta riportata comunemente in letteratura (0.2-0.5%)¹, in Italia (popolazione censita al 31 dicembre 2004 pari a 58.462.375 abitanti) dovremmo aspettarci all'incirca 100.000 casi, considerando nel complesso sia i pazienti asintomatici che quelli sintomatici. Pur riducendo dell'80% tale numero, facendo cioè riferimento esclusivamente ai pazienti che manifestino disturbi (più o meno evidenti) legati all'iperparatiroidismo, comunque avremmo in tutta Italia circa 20.000 casi

di iperparatiroidismo che necessitano di una terapia chirurgica. Per quanto non tutte le paratiroidectomie vengano eseguite da otorinolaringoiatri, come risulta anche dalle precedenti indagini svolte da Miani nel 1985² e da Caroggio nel 2002³, è comunque improbabile che specialisti non ORL eseguano annualmente nel nostro paese 19.500 paratiroidectomie.

La patologia paratiroidea dunque non è solo fortemente sottodiagnosticata, ma anche trattata di gran lunga al di sotto di quelle che sarebbero le esigenze della popolazione. È da pensare che la maggior parte dei pazienti iperparatiroidici trascorrono la loro vita senza mai venire a conoscenza della patologia che li affligge e che potrebbe essere responsabile di un abbreviamento della loro sopravvivenza.

E' pertanto necessaria innanzitutto una maggior presa di conoscenza da parte della classe medica del problema dell'iperparatiroidismo; un vecchio adagio recita che "si diagnostica solo la patologia che si conosce". Il primo passo quindi deve essere quello di tenere ben a mente l'iperparatiroidismo come diagnosi anche a fronte di una sintomatologia sfumata o atipica, che di fatto è l'evenienza più frequente (80% dei pazienti). Un semplice test come il dosaggio della calcemia può fungere da esame di screening visto che, come sottolineato da Jorde e coll.¹, il riscontro di una calcemia persistentemente elevata in un individuo altrimenti sano è quasi sicuramente causata da un iperparatiroidismo primario e che la probabilità di questa diagnosi aumenta all'aumentare dei livelli di calcemia. Auspichiamo inoltre lo sviluppo di un maggiore interesse nei confronti di questo tipo di chirurgia da parte degli specialisti ORL, che per formazione ed abitudine alla chirurgia del collo possono affrontarla con perizia. In tempi nei quali la nascita di nuove discipline chirurgiche ultraspecialistiche contribuisce alla parcellizzazione dei distretti sottoposti a chirurgia, è importante cercare invece di accentrare nelle mani di uno stesso specialista l'esecuzione di quegli interventi che sono pertinenti ad uno stesso distretto. Eseguire diversi tipi di atti chirurgici su una stessa regione consente di ottenere una padronanza tale da facilitare anche la chirurgia paratiroidea.

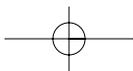
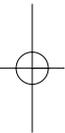
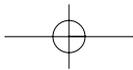
LA CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI NELLE STRUTTURE ORL ITALIANE

- 1) Quanti pazienti vengono sottoposti annualmente a chirurgia delle paratiroidi nella vostra struttura?
 - a) da 1 a 5
 - b) da 5 a 10
 - c) da 10 a 20
 - d) oltre 20
- 2) Quale patologia motiva più frequentemente l'intervento?
 - a) Iperparatiroidismo primitivo
 - b) Iperparatiroidismo secondario
 - c) Iperparatiroidismo terziario
- 3) Da chi è solitamente posta l'indicazione alla chirurgia delle paratiroidi?
 - a) dall'otorinolaringoiatra
 - b) dall'endocrinologo
 - c) dal nefrologo/urologo
 - d) da altri specialisti (specificare _____)
- 4) Qual è l'esito più frequente dell'esame istologico eseguito sullo specimen operatorio?
 - a) adenoma paratiroideo
 - b) carcinoma paratiroideo
 - c) iperplasia delle paratiroidi
- 5) Come viene modulato l'intervento chirurgico?
 - a) l'indicazione all'intervento viene solitamente posta in maniera mirata relativamente al lato ed alla paratiroide da operare mediante metodiche eseguite preoperatoriamente (ecografia, scintigrafia o altro) che fungono da guida per il chirurgo
 - b) l'intervento è generalmente modulato sulla base di procedure intraoperatorie (dosaggio intraoperatorio del paratormone, utilizzo della gamma-camera o altro)
 - c) sia a) che b)
- 6) Quale è la percentuale di pazienti che devono essere rioperati a causa della persistenza dell'iperparatiroidismo nella vostra casistica?
 - a) 0-5%
 - b) 5-10%
 - c) 10-50%
 - d) Oltre il 50%

Allegato 1: Questionario sulla chirurgia delle paratiroidi inviato alle strutture ORL che la praticano.

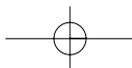
Bibliografia

- 1) Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:1164-9.
 - 2) Miani P, editor. La chirurgia delle paratiroidi. I Relazione. Atti del IX convegno di aggiornamento AO.O.I. Udine, 14-15 Settembre 1985.
 - 3) Caroggio A. La chirurgia delle ghiandole paratiroidi. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002; 22: 1-13.
-



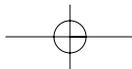
INDICE

PREFAZIONE	<i>pag.</i> 3
F. Bagatella	
STORIA DELLA CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI IN AMBITO ORL ITALIANO	» 7
P. Miani	
STRUTTURA ED ULTRASTRUTTURA DELLE PARATIROIDI	» 11
C. Staffieri	
EMBRIOLOGIA	» 19
F. Bagatella, E. Gaio, A. Caroggio	
ANATOMIA	» 23
F. Bagatella, A. Caroggio, E. Gaio	
ANATOMIA TOPOGRAFICA CERVICO-MEDIASTINICA	» 31
E. Gaio, F. Bagatella	
CENNI DI FISILOGIA DEL METABOLISMO DEL CALCIO	» 41
P. Gasparoni	
IPERCALCEMIA. ASPETTI CLINICI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE	» 49
L. Lusiani	
INQUADRAMENTO E CLINICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO	» 59
R. Castello, A. Marques	
IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO NELLE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	» 73
G. Opocher, P. De Lazzari, L. Zambonin, E. Scarpa, F. Boaretto, F. Schiavi	
IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO E TERZIARIO	» 83
M. De Luca	



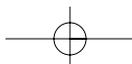
300

LE INDAGINI MORFOLOGICHE DI LOCALIZZAZIONE: ECOGRAFIA E TECNICHE RADIOLOGICHE	<i>pag.</i> 95
A. Frasoldati	
LA SCINTIGRAFIA PARATIROIDEA	» 115
N. Borsato, P. Marinelli, A. Spina	
DIAGNOSTICA ISTOPATOLOGICA	» 125
C. Davoli, E. Gerardi, A. Perasole, A. Rizzo, A. Scapinello, D.Tormen, E. Venza	
TERAPIA MEDICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO E DELL'IPERCALCEMIA	» 173
M. Marchetti	
TERAPIA CHIRURGICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, SECONDARIO E TERZIARIO	» 179
F. Bagatella, A. Caroggio, E. Gaio	
TECNICHE CHIRURGICHE PER VIA CERVICOTOMICA	» 189
A. Caroggio, F. Bagatella, E. Gaio	
PARATIROIDECTOMIA ENDOSCOPICA E MINI-INVASIVA VIDEO-ASSISTITA	» 203
P. Miccoli, G. Materazzi, C.E. Ambrosini	
CHIRURGIA MINI-INVASIVA OPEN E RADIOGUIDATA DELLE PARATIROIDI	» 209
G. Gasparri, G. Felletti, P. Martino, S. Muzio, L. Nati, E. Raggio, S.Vigna	
IL CARCINOMA PARATIROIDEO	» 217
A. Procaccini, U. Varrone, L. Urbani	
LA DETERMINAZIONE INTRAOPERATORIA DEL PARATORMONE	» 227
L. Belloni, S. Cavalieri, C. Dotti	
IPERPARATIROIDISMO RICORRENTE E PERSISTENTE: ALGORITMO DI RICERCA DELL'ECTOPIA PARATIROIDEA CONGENITA O ACQUISITA	» 233
G. Spriano, P. Ruscito, R. Pellini, F. Facciolo, E. Melis	





	301
IPOPARIROIDISMO POST CHIRURGICO	<i>pag.</i> 247
M. Piemonte, S. Palma, MG. Rugiu, C. Miani, AM. Bellomo	
COMPLICANZE NELLA CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI	» 263
C. Miani, M. Piemonte	
CRIOCONSERVAZIONE DELLE PARATIROIDI	» 271
A. Paolin, M. Callegari, E. Cogliati, D.Vici	
TRAPIANTO PARATIROIDEO	» 275
E. Caon, F. Bagatella	
TERAPIA MEDICA DELL' IPOCALCEMIA	» 285
C. Lo Giudice	
ESPERIENZA ITALIANA IN AMBITO ORL	» 291
E. Gaio, G. Bernini, F. Bagatella	





Finito di stampare nel mese di settembre 2007
presso lo stabilimento tipolitografico della **TorGraf**
S.S. 362 km. 15,300 - Zona Industriale • 73013 Galatina • Lecce
Telefono 0836.561417 • Fax 0836.569901
e-mail: torgraf@mail.clio.it

