



Corso Residenziale
di Formazione
per Giovani Medici

13-15 Febbraio 2014
Hotel Europa Bologna

AME-FADOI

Ipercalcemie

Gruppo A - Venerdì 14 febbraio (ore 11.30-13.00)

Gruppo B - Venerdì 14 febbraio (ore 17.30-19.00)

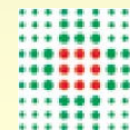
Responsabile: L. Furlani

- 20' Inquadramento sistematico *F. Bondi*
- 20' Casi clinici *M. G. Sama*
- 20' Iperparatiroidismo primitivo *M. Zini*
- 20' Ipercalcemie paraneoplastiche *G. Partesotti*
- 10' Take home messages *L. Furlani*

Iperparatiroidismo primitivo

Michele Zini

Unità Operativa di Endocrinologia
Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia



Arcispedale S. Maria Nuova
IRCCS – Reggio Emilia

Michele Zini 2014

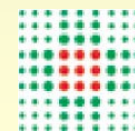
La DIAGNOSI

- la biochimica -

We recommend the concomitant determination of total serum calcium and PTH to confirm the diagnosis of PHPT. Correction for serum albumin is recommended.

We suggest using ionized calcium determination when a reliable assay is available.

We recommend evaluation of 25-OH-D status in all patients with PHPT, in order to provide supplementation if deficiency is found.

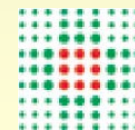


La DIAGNOSI

- il rene -

We recommend serum creatinine and estimated GFR evaluation.

We suggest routine use of kidney US in patients with PHPT.



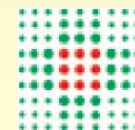
La DIAGNOSI

- l'osso -

We recommend against skeletal X-ray as routine examination in PHPT.

We recommend BMD measurement at diagnosis and at 1-2-yr intervals in individuals with PHPT who do not undergo surgery (for follow-up after PTX see below).

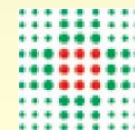
We suggest looking for vertebral fractures by vertebral morphometry in PHPT patients with osteoporosis or related symptoms.



La DIAGNOSI

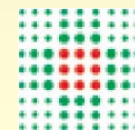
- l'apparato cardiovascolare -

We suggest evaluating for CV involvement by measuring arterial blood pressure, stratifying the CV risk factors at diagnosis and after curative surgery for PHPT. Other measurements cannot be recommended for routine use.



La DIAGNOSI - l'imaging -

Taking into account that imaging procedures are not to be used for diagnostic purposes, **we recommend** performing imaging in all biochemically confirmed PHPT, with the combined use of US and scintigraphy (possibly completed by SPECT) as first line.



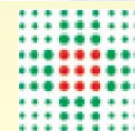
La DIAGNOSI

- l'imaging -

We recommend MRI and/or CT when an ectopic parathyroid adenoma is suspected.

We recommend MRI and/or CT when both US and scintigraphy are not conclusive in patients undergoing second surgery.

We recommend parathyroid FNAB with intralesional PTH measurement as a second-line technique in case of ambiguous and/or discrepant US and scintigraphy findings.

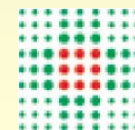


La LOCALIZZAZIONE PREOPERATORIA

II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units
(U.E.C. CLUB)

J Endocrinol Invest (2014) 37:149–165

- First tier studies
 - Parathyroid ultrasound:
not required for diagnosis, but useful for surgical planning:
 - ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy:
not required for diagnosis, but useful for surgical planning:

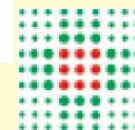


La LOCALIZZAZIONE PREOPERATORIA

II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units
(U.E.C. CLUB)

J Endocrinol Invest (2014) 37:149–165

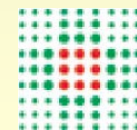
- Second tier studies
 - CT-MRI:
useful in case of ectopic glands, recurrent or persistent disease, or suspected cancer.
 - Positron emission tomography (PET):
PET, with or without simultaneous CT scan, may reveal diseased parathyroid glands in patients with persistent or recurrent HPT when results of other imaging techniques are negative or non-diagnostic [13].
 - Fine needle aspiration biopsy (FNAB) with measurement of PTH:
only when a diagnostic doubt cannot be resolved with other techniques. It should be avoided when a parathyroid carcinoma is suspected, to prevent the risk of local dissemination [13].



La LOCALIZZAZIONE PREOPERATORIA

Adenoma localizzato

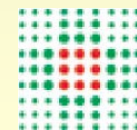
- Una localizzazione preoperatoria positiva dell'adenoma paratiroideo aumenta la probabilità di successo chirurgico dal 92.7% al 99.3%
- Consente la esplorazione cervicale monolaterale (invece che bilaterale), riduce i tempi chirurgici, la durata della ospedalizzazione, le complicanze chirurgiche



La LOCALIZZAZIONE PREOPERATORIA

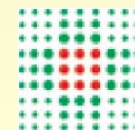
Adenoma non localizzato

- Una localizzazione preoperatoria negativa aumenta il rischio di insuccesso chirurgico
- La estensione della chirurgia è maggiore se l'adenoma non viene localizzato, e comporta un aumento delle timectomie, dei reinterventi, o altre procedure chirurgica più estese



La LOCALIZZAZIONE PREOPERATORIA

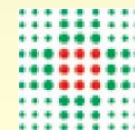
*Per queste ragioni,
i risultati dell'imaging preoperatorio
entrano a pieno titolo a far parte del
processo decisionale terapeutico*



IL TRATTAMENTO

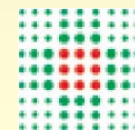
PHTP sintomatico

- Al momento la chirurgia è l'unico trattamento definitivo disponibile
- La chirurgia è il trattamento di prima scelta per PHPT sintomatico
- La maggior parte dei pazienti andrà incontro a guarigione dopo l'intervento
- Il beneficio atteso è clinicamente significativo e riguarda l'osso (miglioramento della osteoporosi e delle lesioni focali), l'ipercalcemia, e la calcolosi renale



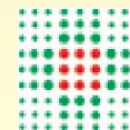
PHTP asintomatico

- Il Workshop 2008 suggerisce la chirurgia per i pazienti con PHPT asintomatico in caso di:
 - calcemia di almeno 1 mg/dL superiore al limite massimo di normalità
oppure
 - filtrato glomerulare < 60 mL/min
oppure
 - donne in postmenopausa e uomini >50 anni con T-score <2.5 SD o con pregresse fratture da fragilità; donne in premenopausa e uomini <50 anni con Z-score <2.5 SD
oppure
 - età < 50 anni



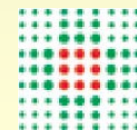
PHTP asintomatico

- Se sussiste almeno uno dei criteri Workshop 2008:
→ operare
- Se non sussiste alcuno dei criteri Workshop 2008:
→ è *possibile* non operare



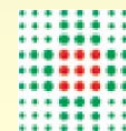
CRITERI per la CHIRURGIA

- **Raccomandiamo** che nel suggerire l'intervento chirurgico si tengano in considerazione tutti i seguenti aspetti:
 - 1) valutazione clinica del paziente, compresi i “patient's values”
 - 2) severità del PHPT
 - 3) l'esito della localizzazione preoperatoria



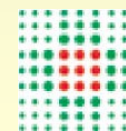
CRITERI per la CHIRURGIA

- **Raccomandiamo** la chirurgia in:
 - pazienti con PHPT sintomatico;
 - pazienti con PHPT asintomatico che abbiano almeno 1 dei criteri del Workshop 2008



CRITERI per la CHIRURGIA

- **Suggeriamo** di prendere in considerazione la chirurgia anche nei pazienti con
 - PHPT asintomatico
 - che non abbiano alcuno dei criteri del Workshop 2008
 - soprattutto se c'è stata una localizzazione preoperatoria positiva per adenoma
- **Suggeriamo** di prendere in considerazione il trattamento conservativo nei pazienti con
 - PHPT asintomatico
 - che non abbiano alcuno criteri del Workshop 2008
 - con localizzazione preoperatoria negativa per adenoma

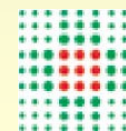


CRITERI per la CHIRURGIA

II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units
(U.E.C. CLUB)

J Endocrinol Invest (2014) 37:149–165

- Indications for parathyroidectomy (PTx):
 - symptomatic primary hyperparathyroidism;
 - asymptomatic primary hyperparathyroidism [13, 19]
with at least one of the following conditions:
 - serum calcium levels: 1.0 mg/dL above the upper limit of normal;
 - creatinine clearance <60 cc/min;
 - bone mineral density: T score < -2.5 at the 3 measurement sites (lumbar spine, femur, and 1/3 distal radius)/prior fragility fracture;
 - age <50 years.

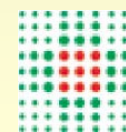


CRITERI per la CHIRURGIA

II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units
(U.E.C. CLUB)

J Endocrinol Invest (2014) 37:149–165

In selected cases of asymptomatic HPT I (with difficult follow-up, when the patient appears to be willing to solve the problem even though the criteria are not met), PTx may be considered even in the absence of at least one of the aforementioned criteria, if only one parathyroid gland is suspected to be affected based on preoperative localization studies (ultrasound or scintigraphy) [16].



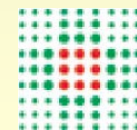
Chirurgia vs. trattamento conservativo

Chirurgia	Wait and see
pHPT sintomatico	pHPT asintomatico con assenza criteri Workshop 2002 e con localizzazione preoperatoria negativa
pHPT asintomatico con almeno 1 criterio Workshop 2008	
pHPT asintomatico con localizzazione positiva	

CRITERI per la CHIRURGIA

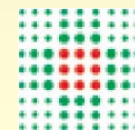
“The consensus remains that asymptomatic patients who do not meet surgical guidelines can be followed safely without surgery”

Bilezikian JP et al. Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism
J Clin Endocrinol Metab 94: 335–339, 2009



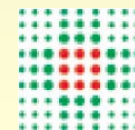
La TERAPIA CHIRURGICA

- Se una singola paratiroide adenomatosa viene identificata preoperatoriamente **raccomandiamo**:
 - MIP o UNE se scintigrafia ed ecografia sono concordanti
 - BNE o MIP/UNE con ioPTH se scintigrafia ed ecografia sono discordanti o solo una è positiva



La TERAPIA CHIRURGICA

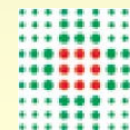
- **Raccomandiamo** la BNE quando più di una paratiroide patologica viene identificata preoperatoriamente o quando sia scintigrafia che ecografia sono negative
- **Raccomandiamo** l'invio ad un chirurgo esperto in chirurgia delle paratiroidi, soprattutto in caso di reintervento



La TERAPIA CHIRURGICA

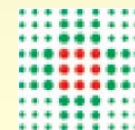
PTH intraoperatorio

- **Raccomandiamo** l'uso di ioPTH durante MIP/UNE:
 - quando la localizzazione preoperatoria è dubbia o c'è discordanza scintigrafia/ecografia
 - quando solo una tecnica ha dato esito positivo
 - in caso di reintervento
- **Suggeriamo** l'uso di ioPTH durante MIP/UNE quando scintigrafia ed ecografia sono concordanti e nelle forme genetiche



La TERAPIA FARMACOLOGICA

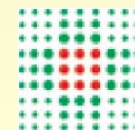
- Target osso
 - osteoporosi
 - fratture
 - lesioni focali
- Target ipercalcemia
 - acuta
 - cronica
- Target rene
 - calcoli
 - funzione glomerulare



La TERAPIA FARMACOLOGICA

L'osso

- I pazienti con PHPT hanno aumentato rischio di osteoporosi e di frattura
- Sul miglioramento dello stato osseo, i farmaci hanno un effetto medio paragonabile all'intervento chirurgico
- In particolare, il farmaco meglio studiato per la osteoporosi secondaria a PHPT è l'alendronato



La TERAPIA FARMACOLOGICA L'osso

Nei pazienti con pHPT il deficit di vitamina D è frequente

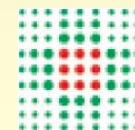
→ Misurare sempre i livelli plasmatici di 25-OHD.

→ Trattare il deficit di vitamina D

The Diagnosis and Management of Asymptomatic
Primary Hyperparathyroidism Revisited

We suggest vitamin D supplementation in vitamin D-deficient patients with PHPT, as currently done for non-PHPT patients.

AME POSITION STATEMENT: PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM IN CLINICAL PRACTICE



Arcispedale S. Maria Nuova
IRCCS – Reggio Emilia

Michele Zini 2014

La TERAPIA FARMACOLOGICA

L'osso

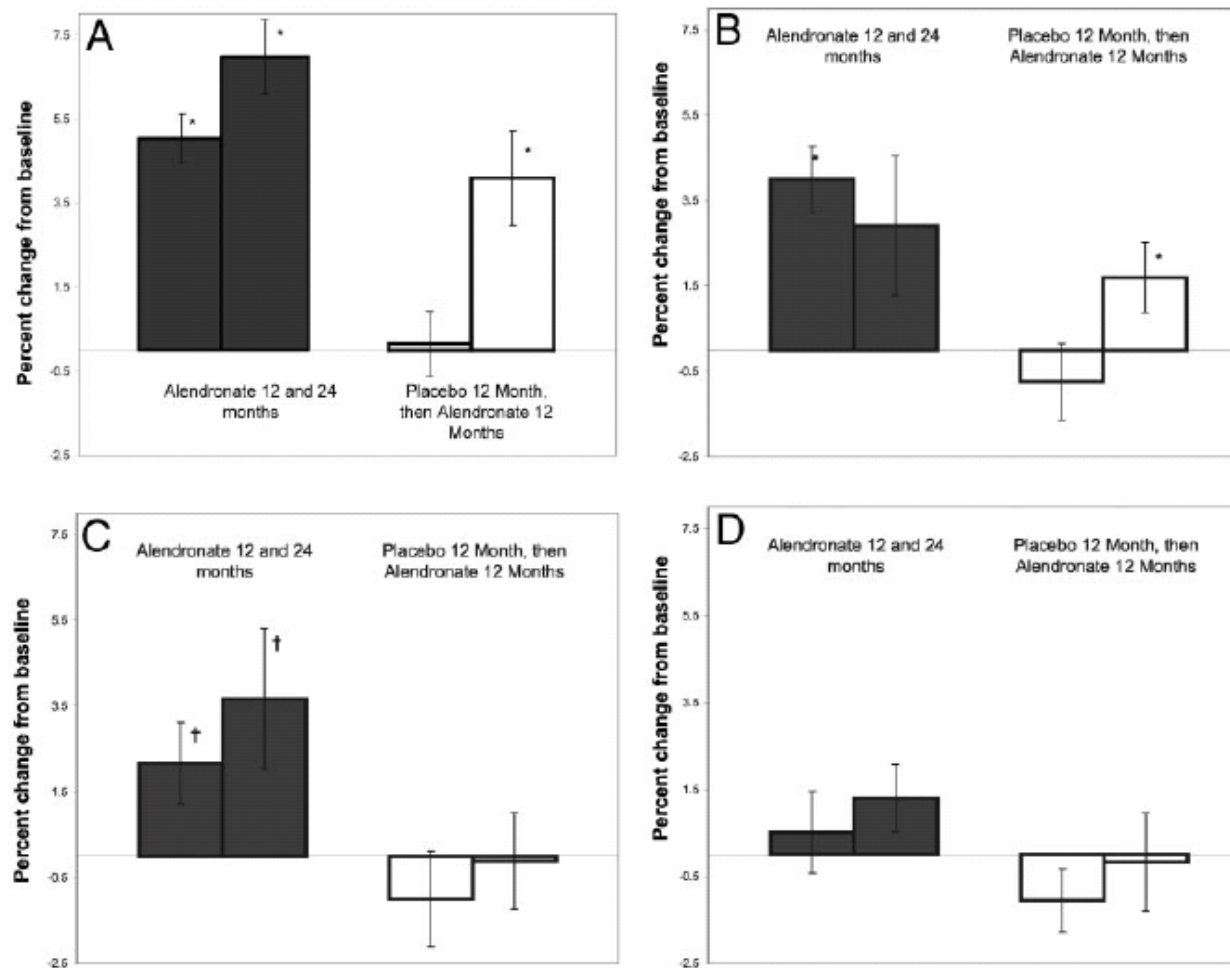
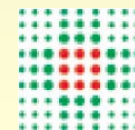


FIG. 1. Effect of alendronate on lumbar spine (A), total hip (B), femoral neck (C), and one third distal radius (D) BMD. *, Significantly higher than baseline ($P < 0.001$); †, significantly higher than baseline ($P < 0.05$).

La TERAPIA FARMACOLOGICA

L'osso

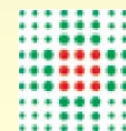
- **Raccomandiamo** di considerare l'uso dell'alendronato nei pazienti con PHPT non operati
 - con BMD nel range di osteoporosi
 - con BMD nel range di osteopenia con fattori di rischio per frattura
- **Suggeriamo** il ricorso all'alendronato anche nei pazienti che dopo la paratiroidectomia non hanno un soddisfacente recupero di densità minerale ossea



La TERAPIA FARMACOLOGICA

La ipercalcemia

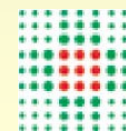
- Il controllo della ipercalcemia cronica è a volte necessario nel PHPT
- Il cinacalcet si è dimostrato efficace nel ridurre la calcemia e i livelli ematici di PTH nei pazienti con PHPT
- Non ha effetti sulla BMD



La TERAPIA FARMACOLOGICA

La ipercalcemia

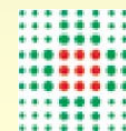
- **Raccomandiamo** l'uso del cinacalcet nei pazienti con PHPT e calcemia superiore di almeno 1 mg/dL al limite massimo normale che abbiano almeno una delle seguenti condizioni:
 - controindicazione alla chirurgia
 - rifiuto della chirurgia
 - precedente fallimento chirurgico con persistenza di PHPT
 - recidiva di PHPT



La TERAPIA FARMACOLOGICA

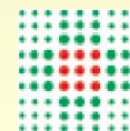
Il rene

- **Suggeriamo** di fare riferimento alle linee-guida della Società Italiana di Nefrologia per la gestione clinica della calcolosi renale e della insufficienza renale, anche se queste non sono specificamente indirizzate ai pazienti con PHPT



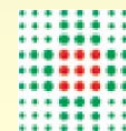
PHPT + PATOLOGIA NODULARE TIROIDEA

- Frequente concomitanza tra PHPT e patologia nodulare tiroidea (fino al 70%)
- Consigliabile trattamento simultaneo per evitare un eventuale reintervento che comporterebbe maggior rischio operatorio, soprattutto dopo BNE ma anche dopo MIP
- Soprattutto se è programmata una MIP è necessario un accurato studio ecografico tiroideo preoperatorio



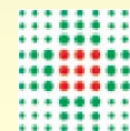
PHPT + PATOLOGIA NODULARE TIROIDEA

- **Suggeriamo:**
 - MIP/UNE quando c'è indicazione alla emitiroidectomia omolaterale all'adenoma paratiroideo localizzato preoperatoriamente
 - BNE in tutte le altre situazioni



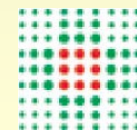
PHPT in GRAVIDANZA

- **Raccomandiamo** la paratiroidectomia:
 - alle donne con PHPT in età fertile prima di programmare una gravidanza
 - alle donne in gravidanza con PHPT sintomatico/severo
- **Suggeriamo** che la paratiroidectomia venga proposta anche alle donne in gravidanza con PHPT asintomatico/lieve
- **Raccomandiamo** che la paratiroidectomia venga eseguita durante il secondo trimestre di gravidanza, se possibile con MIP



QUICK REFERENCE CARD (1)

- Operare i pazienti con PHPT sintomatico
- Operare i pazienti con PHPT asintomatico
- Se non c'è alcun criterio Workshop 2008:
 - considerare trattamento conservativo
 - soprattutto in caso di imaging preoperatorio negativo



QUICK REFERENCE CARD (2)

- Se il paziente non viene operato:
 - alendronato se osteoporosi o osteopenia + fattori di rischio
 - cinacalcet se calcemia > 1 mg/dl al massimo normale

→ follow-up

