

LINEE-GUIDA PER L'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO ASINTOMATICO: LE RACCOMANDAZIONI DEL THIRD INTERNATIONAL WORKSHOP

In sei articoli pubblicati sul numero di febbraio 2009(1-6) del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism sono state rese note le conclusioni del Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Questa consensus segue quelle del 1990 e del 2002. Le raccomandazioni sono riportate sotto forma di risposta a 22 domande, di cui 7 riguardanti la diagnosi, 6 la presentazione clinica, 5 la terapia chirurgica e 4 la terapia medica dell'iperparatiroidismo primitivo. Riportiamo le 22 domande con la sintesi finale delle relative risposte, rimandando agli articoli originali per la trattazione completa.

DIAGNOSI

- 1 Esiste un intervallo di riferimento ottimale per il PTH? Questi limiti di riferimento si riferiscono a soggetti con adeguata supplementazione di vitamina D?**
Non sono ancora disponibili intervalli di riferimento ottimali per i livelli di PTH rapportati ai livelli di 25-OH-vitamina D. Per stabilire gli intervalli di riferimento per il PTH dosato con metodiche di seconda e terza generazione sono necessari ulteriori studi: questi dovrebbero essere condotti su ampie popolazioni con adeguati livelli di vitamina D, e dovrebbero consentire di differenziare i valori di "normalità" in base a età, sesso, etnia, funzione renale e indice di massa corporea.
- 2 Per la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo i metodi di dosaggio del PTH di terza generazione sono più efficaci di quelli di seconda generazione?**
Complessivamente, nella valutazione dell'iperparatiroidismo primitivo non c'è differenza fra i metodi di dosaggio del PTH di seconda e terza generazione. Entrambi, peraltro, costituiscono un miglioramento rispetto ai metodi di prima generazione.
- 3 I test genetici per il gene del calcium-sensing receptor e per i geni delle MEN sono adeguati per la valutazione delle forme genetiche di iperparatiroidismo primitivo?**
La ricerca delle mutazioni dei geni del calcium-sensing receptor, MEN1 e HRPT2 può fornire indicazioni clinicamente utili, in particolare nei casi di iperparatiroidismo familiare noto o sospetto. Queste analisi non sono raccomandate come indagini di routine. La ricerca delle mutazioni del gene RET è di particolare importanza per il carcinoma midollare della tiroide nella MEN2A.
- 4 L'iperparatiroidismo normocalcémico, definito come PTH elevato con calcemia normale in assenza di cause di iperparatiroidismo secondario, fa parte dello spettro diagnostico?**
Cfr. risposta alla domanda n. 10.

- 5 È opportuno misurare i livelli di 25-OH-vitamina D in tutti i pazienti con sospetto iperparatiroidismo primitivo? Come devono essere interpretati gli intervalli di riferimento dei diversi metodi di dosaggio? Quale è la soglia di sovradosaggio?**

Poiché nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo è frequente il deficit di vitamina D, è raccomandata la misurazione routinaria dei livelli di 25-OH-vitamina D. Il deficit di vitamina D deve essere corretto prima di prendere ogni decisione terapeutica, sia medica che chirurgica, sull'iperparatiroidismo. Si raccomanda di mantenere i livelli di 25-OH-vitamina D > 50 nmol/l (20 ng/ml). È opportuna una standardizzazione dei metodi di laboratorio per il dosaggio della vitamina D. Si raccomanda l'esecuzione di ulteriori ricerche per determinare i livelli ottimali di vitamina D nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo.

- 6 La presenza di calcolosi renale deve essere ricercata in tutti i pazienti con iperparatiroidismo primitivo asintomatico? Con quale metodo?**

Si raccomanda l'esecuzione della diagnostica per immagini a livello renale in tutti i pazienti con sospetta calcolosi renale (vedi commento). L'esame di prima scelta è l'ecografia, seguita dalla TAC.

- 7 Quali sono precisione e accuratezza del calcolo del filtrato glomerulare nella valutazione della funzione renale? Questo calcolo può sostituire la misurazione della creatinina clearance?**

Nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo raccomandiamo una soglia di filtrato glomerulare di 60 ml/min per la decisione chirurgica. La stima del filtrato glomerulare tramite l'equazione dello studio MDRD è più precisa di quella ottenuta con l'equazione di Cockcroft-Gault.

PRESENTAZIONE CLINICA

- 8 Esistono manifestazioni cardiovascolari dell'iperparatiroidismo primitivo asintomatico? Possono essere identificate?**

Nonostante la forte evidenza di effetti cardiovascolari negativi dell'iperparatiroidismo primitivo con marcata ipercalcemia, i dati sull'interessamento cardiovascolare nelle forme lievi sono troppo limitati per poter trarre conclusioni definitive. Ci sono prove a favore di modeste alterazioni cardiovascolari nell'iperparatiroidismo primitivo lieve, quali modifiche nella funzione endoteliale, aumentata rigidità vascolare, e forse disfunzione diastolica. Non è al momento nota la rilevanza di queste alterazioni, alcune delle quali sono solo parametri surrogati dei veri end-point clinici, e sono necessari ulteriori studi per dimostrarne la reversibilità.

- 9 È possibile rilevare una disfunzione cognitiva nell'iperparatiroidismo primitivo asintomatico? Esiste l'evidenza di una relazione causale?**

Nonostante i pazienti con iperparatiroidismo primitivo abbiano chiari disturbi neuropsicologici, non sono disponibili dati completi sulla loro esatta natura e

sulla loro reversibilità dopo intervento chirurgico. Vi sono dati che dimostrano un modesto effetto benefico della paratiroidectomia sulla qualità di vita.

10 Quale è la storia naturale dell'iperparatiroidismo primitivo asintomatico? E dell'iperparatiroidismo normocalcémico?

Complessivamente, l'analisi delle evidenze disponibili indica che la chirurgia è indicata nella maggioranza dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo asintomatico. Sebbene vi siano prove a favore di una stabilità della malattia per quanto riguarda parametri di laboratorio e BMD, i pochi dati disponibili indicano che questa stabilità non è infinita: i dati biochimici sono stabili fino a 12 anni, e la BMD fino a 8 anni. Per contro, dopo la paratiroidectomia i parametri di laboratorio si normalizzano e si ottiene un recupero precoce e duraturo della densità ossea a livello vertebrale, dell'anca e del radio. Esistono pazienti con iperparatiroidismo primitivo asintomatico per i quali l'approccio non chirurgico è sicuro, almeno per i primi 8 anni. Dato che non è possibile prevedere quali pazienti avranno una progressione di malattia e quali rimarranno stabili, è essenziale il monitoraggio di calcemia e BMD nei pazienti in cui viene fatta la scelta non chirurgica. In conclusione, viene raccomandato un atteggiamento preferenziale verso la gestione chirurgica, anche se c'è spazio e ruolo per una gestione medica conservativa.

I dati riguardanti la storia naturale dell'iperparatiroidismo primitivo normocalcémico sono insufficienti. In alcuni pazienti, ma non in tutti, si verifica una progressione dallo stato normocalcémico allo stato ipercalcémico. Inoltre, esiste un'eterogeneità clinica dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo normocalcémico.

11 L'ipercalciuria (> 10 mmol/die o > 400 mg/die) deve essere considerata indicazione alla chirurgia, anche in assenza di calcoli renali?

In assenza di calcolosi renale, l'ipercalciuria non deve essere considerata indicazione alla chirurgia.

12 Quale grado di riduzione di densità minerale ossea (BMD) consiglia l'intervento chirurgico? è ancora valida la soglia di T-score di -2.5 DS?

Si raccomanda la chirurgia paratiroidea quando:

- il T-score è ≤ -2.5 DS a livello di colonna lombare, collo femorale, anca, o terzo distale del radio nelle donne in età peri- e post-menopausale e negli uomini ≥ 50 anni;
- lo Z-score è ≤ -2.5 DS nelle donne premenopausali e negli uomini < 50 anni.

13 Nell'iperparatiroidismo primitivo non operato quali possono essere considerate modificazioni significative di calcemia, creatininemia e BMD, tenuto conto della variabilità di questi parametri sul lungo periodo?

Si raccomanda di valutare/rivalutare l'opzione chirurgica nei pazienti che hanno diminuzioni della BMD uguale o maggiore della "modificazione minima significativa" della metodica utilizzata per la densitometria. La creatinina sierica non sembra essere un marker affidabile di progressione di malattia. Non esistono dati attendibili sulle variazioni di calcemia.

CHIRURGIA

- 14 **Quali sono le indicazioni per l'intervento chirurgico nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo?**
- 15 **Chi deve eseguire la chirurgia paratiroidea?**
- 16 **Quale è il ruolo della localizzazione preoperatoria?**
- 17 **Quale è il tipo di intervento appropriato, e quale la percentuale attesa di guarigione e di complicanze?**
- 18 **Quali tecniche ausiliarie sono disponibili per aiutare il chirurgo?**

Pazienti con iperparatiroidismo primitivo asintomatico hanno di frequente significativa compromissione neurocognitiva, riduzione della BMD e, forse, aumento del rischio di fratture che migliora dopo l'intervento chirurgico. I pazienti con PHPT devono essere inviati alla valutazione di un chirurgo esperto in chirurgia paratiroidea. Se sussiste indicazione chirurgica, vengono attuate le metodiche di diagnostica per immagini per la localizzazione preoperatoria delle paratiroidi anormali. Tali metodiche non servono per confermare la diagnosi di iperparatiroidismo né per candidare i pazienti all'intervento chirurgico. Una localizzazione preoperatoria negativa non impedisce il successivo intervento chirurgico: la percentuale di successo di un chirurgo paratiroideo esperto è significativamente superiore alla percentuale di veri positivi delle tecniche di diagnostica per immagini.

Il tipo di intervento chirurgico e l'utilizzo di eventuali metodiche ausiliarie dipende fortemente dalle disponibilità locali. Quando eseguita da personale esperto, la chirurgia paratiroidea è sicura, con buon rapporto costo/efficacia, alta percentuale di successo e percentuale di morbilità perioperatoria assai ridotta.

Bilezikian et al. riportano le **indicazioni alla chirurgia paratiroidea** per l'iperparatiroidismo asintomatico formulate dalla 3rd Consensus on asymptomatic hyperparathyroidism, in paragone alle raccomandazioni del 1990 e del 2002.

- Calcemia superiore di almeno 1 mg/dl al limite massimo dell'intervallo di normalità.
- Creatinina clearance (calcolata) < 60 ml/min.
- T-score < -2.5 DS a livello di colonna lombare, anca, collo femorale o terzo distale del radio, e/o presenza di pregresse fratture da fragilità. Nelle donne in età premenopausale e negli uomini di età < 50 anni si considera lo Z-score (sempre con il cut-off di -2.5 DS).
- Età < 50 anni.

Lo stesso articolo di Bilezikian et al. riporta le **modalità per il follow-up dei pazienti non operati**, anche queste modificate rispetto alle precedenti Consensus:

- calcemia annuale;
- creatininemia annuale;
- BMD ogni 1-2 anni a livello di colonna, collo femorale, anca in toto.

TERAPIA MEDICA

19 **Quale è l'efficacia dei bisfosfonati nel prevenire le complicanze scheletriche dell'iperparatiroidismo primitivo e nel diminuire PTH e calcemia?**

I dati degli studi randomizzati e controllati hanno dimostrato in modo convincente che l'alendronato riduce il turn-over osseo nell'iperparatiroidismo primitivo, aumentando la BMD nella colonna lombare e nel femore prossimale. Va tenuto presente che non è noto l'effetto sulla riduzione delle fratture. Questo farmaco non ha significativo effetto sulla calcemia.

20 **Quale è l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nel prevenire le complicanze scheletriche dell'iperparatiroidismo primitivo e nel diminuire PTH e calcemia?**

È possibile che la terapia ormonale sostitutiva in donne in postmenopausa con PHPT riduca la calcemia totale. Ha anche un effetto benefico sull'aumento della BMD che, quantitativamente, è paragonabile a quello che si osserva dopo paratiroidectomia.

21 **Quale è l'efficacia del raloxifene nel prevenire le complicanze scheletriche dell'iperparatiroidismo primitivo e nel diminuire PTH e calcemia?**

Gli unici dati sugli effetti del raloxifene sulla BMD nel PHPT derivano da una casistica di tre casi, in cui il farmaco è risultato efficace nell'arrestare la perdita di osso nella colonna e nell'anca.

22 **Quale è l'efficacia del calcimimetico cinacalcet nel prevenire le complicanze scheletriche dell'iperparatiroidismo primitivo e nel diminuire PTH e calcemia?**

Il cinacalcet imita l'azione del calcio sul calcium-sensing receptor, bloccando la secrezione di PTH. Mentre non ha effetti sulla BMD, il cinacalcet ha importanti effetti biochimici, con riduzione della calcemia fino alla normalizzazione.

Sintesi delle raccomandazioni sul trattamento farmacologico dell'iperparatiroidismo primitivo.

L'iperparatiroidismo primitivo è frequentemente diagnosticato in pazienti asintomatici. Ciononostante, possono essere presenti ridotta BMD e aumentato rischio di fratture. Le opzioni farmacologiche per le complicanze ossee dell'iperparatiroidismo primitivo comprendono bisfosfonati, terapia ormonale sostitutiva e raloxifene. Gli studi clinici randomizzati e controllati nell'iperparatiroidismo primitivo indicano che bisfosfonati e terapia ormonale sostitutiva diminuiscono efficacemente il turn-over osseo e aumentano la BMD, in modo quantitativamente simile alla paratiroidectomia. Tuttavia, non sono disponibili studi che riportino dati sulle fratture. Tra questi due farmaci, quello chiaramente **da preferire è l'alendronato**, a causa degli effetti collaterali non scheletrici della terapia ormonale sostitutiva di lungo termine. I dati sugli effetti del raloxifene sulla BMD in corso di iperparatiroidismo primitivo sono inconsistenti. **Nessuna delle terapie anti-riassorbitive è in grado di modificare in modo significativo la calcemia.**

Il calcimimetico **cinacalcet** riduce efficacemente calcemia e PTH, mentre non modifica turn-over osseo e BMD. Al momento, l'uso appropriato di questo farmaco è **nei pazienti con ipercalcemia sintomatica che non possono essere sottoposti a chirurgia.**

COMMENTO

Questa serie di 6 lavori complessivi rappresenta un importante aggiornamento delle precedenti raccomandazioni sull'iperparatiroidismo primitivo asintomatico, rilasciate nel 1990 e nel 2002. Il lavoro metodologico che supporta queste pubblicazioni è ampio, e comprende lo sforzo di ricercare sistematicamente le evidenze disponibili e graduarne la qualità su una scala che rispetta i criteri della evidence-based medicine. Non vi è dubbio che le raccomandazioni espresse devono essere tenute in considerazione ogni volta che si ha a che fare con un paziente con questa patologia e che devono essere assunte decisioni importanti sulla sua gestione clinica.

Su una patologia di questo genere, tuttavia, rimane necessariamente un ampio margine di discrezionalità, sia nel formulare le raccomandazioni che, di conseguenza, nella loro applicazione pratica. Inoltre la realtà sanitaria statunitense è per vari aspetti diversa da quella europea ed italiana in particolare, e quindi è necessario operare degli adattamenti alle raccomandazioni originali per poterle applicare localmente.

A nostro avviso, i punti che richiedono un commento sono i seguenti.

- La **distinzione fra iperparatiroidismo primitivo sintomatico ed asintomatico** è ormai in parte arbitraria, dato che ci sono convincenti evidenze che anche le forme ritenute asintomatiche hanno in realtà significativa presenza di ridotta densità ossea, alterazioni cardiovascolari e sintomi da decadimento neurocognitivo. Più utile è la stratificazione della malattia in base all'entità delle alterazioni di laboratorio e strumentali, finalizzata all'identificazione dei pazienti da candidare alla chirurgia.
- L'entità clinica dell'**iperparatiroidismo primitivo normocalcémico**, ora riconosciuta come parte dello spettro dell'iperparatiroidismo, va ricercata ed identificata con maggiore accuratezza. **Devono essere** preliminarmente **esclusi deficit** anche parziali **di vitamina D**, i cui livelli plasmatici vanno quindi sempre valutati nell'inquadramento clinico, così come tutte le forme di iperparatiroidismo secondario. L'iperparatiroidismo primitivo normocalcémico è una condizione fenotipicamente eterogenea: potrebbe infatti rappresentare lo stato iniziale di un iperparatiroidismo dotato di potenziale evolutivo e quindi destinato a divenire ipercalcémico, e della quale non è a tutt'oggi nota la percentuale di complicanze ossee e cardiovascolari.
- Tenuto conto che la **litiasi renale** può decorrere in modo pauci- o asintomatico, lo studio ecografico dell'addome dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti con iperparatiroidismo.
- Anche se la **calciuria** elevata non è più riconosciuta come criterio per selezio-

nare i pazienti da candidare a chirurgia, tale determinazione appare comunque utile per un più completo inquadramento clinico del paziente e per la diagnosi differenziale dell'ipercalcemia ipocalciurica familiare.

- Nella decisione se avviare o meno il paziente al chirurgo, oltre ai 4 criteri della Terza Consensus (erano 5 nelle precedenti due consensus: è stata rimossa la calciuria > 400 mg/die) va considerato l'esito della localizzazione preoperatoria dell'adenoma paratiroideo. La negatività degli studi di imaging non costituisce controindicazione alla chirurgia, ma è vero che in questo caso la propensione ad inviare il paziente alla chirurgia si riduce, e la cervicotomia esplorativa viene di fatto riservata a condizioni in cui l'iperparatiroidismo è più grave. Allo stesso modo, una sicura identificazione e **localizzazione topografica dell'adenoma**, in Italia, come dicevamo, gestita solitamente dall'endocrinologo più che dal chirurgo, non è criterio per inviare automaticamente il paziente all'intervento, ma certamente aumenta la propensione verso la chirurgia.
- Tra le metodiche ausiliarie per la chirurgia, particolare rilevanza assume il **dosaggio intra-operatorio del PTH**.
- La percentuale di pazienti che non viene avviata alla chirurgia non è trascurabile: una **gestione conservativa** può essere presa in considerazione in:
 - forme lievi;
 - mancata localizzazione preoperatoria dell'adenoma;
 - pazienti anziani o con alto rischio chirurgico o con altre priorità cliniche.

In questo caso, i parametri fondamentali da **tenere sotto controllo**, e che potrebbero fare cambiare strategia in caso di significativo peggioramento, sono di fatto la **calcemia** e la **BMD**. È esperienza comune che l'evolutivezza di questi parametri è modesta, e che in genere rimangono stabili per molti anni. Tuttavia, esistono pazienti che evolvono da forme lievi a forme franche di iperparatiroidismo primitivo. In ogni caso, il cinacalcet è efficace per il controllo della calcemia, e la terapia con alendronato fornisce un buon grado di protezione ossea. Oggi esiste quindi in un gruppo selezionato di pazienti con PHPT la concreta possibilità di un'affidabile gestione farmacologica.

Bibliografia

1. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr; Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 333-4.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 335-9.
3. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Rao DS, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mosekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 340-50.
4. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 351-65.
5. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 366-72.
6. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 373-81.