

## DEPRESSIONE, ANSIA E QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI CON IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Fino ad alcuni decenni fa la diagnosi di iperparatiroidismo primitivo (PHPT) era clinica. Con l'introduzione della valutazione routinaria della calcemia, il riscontro occasionale di ipercalcemia è diventato sempre più frequente, fino a giungere alla situazione attuale, in cui la diagnosi di PHPT è nella maggioranza dei casi biochimica, con evidenza di ipercalcemia associata a livelli inappropriatamente elevati di paratormone. È stata quindi coniata l'espressione "PHPT asintomatico", per descrivere pazienti senza chiari segni o sintomi riferibili specificamente all'eccesso di calcio o di paratormone.

Alcuni autori contestano l'esistenza di pazienti con PHPT realmente asintomatici, perché i sintomi dell'ipercalcemia anche lieve possono essere piuttosto vari e aspecifici e la letteratura si arricchisce progressivamente di dati circa manifestazioni finora ritenute non classiche del PHPT, quali quelle influenzanti il sistema cardiovascolare e il quadro neuropsichiatrico e cognitivo.

Mentre è ampiamente dimostrato che il quadro classico del PHPT con ipercalcemia severa si può associare a manifestazioni neuropsichiatriche fino alla franca psicosi, meno definito è in che misura disturbi neurocognitivi e psichiatrici siano presenti nei pazienti con diagnosi biochimica di PHPT. Molti pazienti riportano in maniera aspecifica sintomi quali astenia, facile affaticabilità mentale e fisica, ansia, depressione, irritabilità, disturbi del sonno. Svariati studi hanno in precedenza tentato di caratterizzare tali manifestazioni neuropsicologiche potenzialmente associate a forme di PHPT considerate lievi, così come la loro eventuale reversibilità con il trattamento chirurgico, e diversi autori hanno evidenziato l'esistenza di sintomi neuropsichiatrici nei pazienti con PHPT e il miglioramento di alcuni di essi con l'intervento chirurgico. Tuttavia, questi studi precedenti erano gravati da diversi limiti, quali la natura osservazionale, la scarsa numerosità dei campioni con l'inclusione di soggetti con PHPT sintomatico, la mancanza di appropriati gruppi di controllo e la breve durata del follow-up post-chirurgico. Tre studi randomizzati controllati hanno messo a confronto chirurgia e osservazione in pazienti con PHPT definito asintomatico, senza tuttavia raggiungere risultati conclusivi.

Weber e coll hanno recentemente pubblicato su *JAMA Surgery* uno studio prospettico multicentrico per valutare, mediante la somministrazione di specifici e validati questionari neuropsicologici, la depressione, l'ansia, l'ideazione suicida e la qualità di vita correlata alla salute in pazienti con PHPT candidati all'intervento di paratiroidectomia, nonché gli effetti dell'intervento chirurgico su questi parametri. Sono stati reclutati 194 pazienti inviati consecutivamente all'intervento di paratiroidectomia per PHPT e un gruppo di controllo costituito da 186 soggetti inviati all'intervento di tiroidectomia per gozzo multi-nodulare normo-funzionante. A tutti i partecipanti allo studio il giorno precedente l'intervento chirurgico e a distanza di 2 settimane, 6 mesi e 1 anno sono stati somministrati 3 questionari: i) uno per la valutazione dell'ansia e della depressione in un contesto clinico in pazienti con patologia somatica; ii) uno che analizza i sintomi depressivi, compresa l'ideazione suicida; iii) infine un questionario che valuta la qualità di vita correlata alla salute, nelle sue dimensioni psicologica e fisica.

**I pazienti affetti da PHPT giungevano all'intervento con punteggi medi in tutti i questionari significativamente peggiori** rispetto ai soggetti appartenenti al gruppo di controllo. Inoltre nel gruppo con PHPT **tutti i punteggi miglioravano significativamente dopo la paratiroidectomia** e tali positive modificazioni si confermavano anche a distanza di un anno dall'intervento. In contrasto, nei soggetti sottoposti ad intervento per tireopatia solo alcuni parametri variavano in maniera significativa inizialmente, ma non si confermavano a distanza di un anno. Lo studio analizzava anche la prevalenza di ideazione suicida nella popolazione reclutata, riscontrandola pari al 22% nei pazienti con PHPT e all'11% nel gruppo di controllo, sottolineando inoltre come essa scomparisse dopo l'intervento nel gruppo con PHPT in maniera statisticamente significativa in più della metà dei pazienti.

Lo studio di Weber ha gli indubbi vantaggi dell'ampia numerosità del campione, della presenza di un gruppo di controllo a sua volta sottoposto ad un intervento chirurgico e di un follow-up di durata ragionevole. Tuttavia i due gruppi non appaiono paragonabili per età e sesso, perché il gruppo affetto da PHPT è più anziano e con una maggiore prevalenza di soggetti di sesso femminile rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente  $58.5 \pm 14.4$  anni vs  $51.1 \pm 14.6$  anni e 79% vs 72%) e non è stata applicata nessuna correzione per questi parametri ai risultati. Inoltre il gruppo dei pazienti con PHPT include, senza effettuare alcuna distinzione, sia pazienti sintomatici sia asintomatici e quindi non permette di chiarire con precisione l'impatto a livello neuropsicologico del PHPT sui secondi. Pur considerando tali limiti, questo studio ha comunque il merito di porre nuovamente attenzione sulle alterazioni neuropsicologiche associate al PHPT e sul potenziale effetto positivo della terapia chirurgica.

A fronte di ciò resta da chiedersi se sia forse venuto il momento di prendere in considerazione e valutare sistematicamente anche questi disturbi tra i sintomi classici del PHPT, con l'attesa conseguenza di una drastica riduzione dei casi di PHPT ancora considerati asintomatici e di un ampliamento delle indicazioni all'intervento di paratiroidectomia, che rappresenta attualmente l'unico trattamento risolutivo per questa patologia.

#### Bibliografia essenziale

- Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg* [2013, 148: 109-15](#).
- Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 351-65](#).
- Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* [2013, 16: 14-21](#).