



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
Per la qualità clinica in endocrinologia

Presidente: Roberto Valcavi

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

AME News Giugno 2005

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

”Position Statement” sull’Iperparatiroidismo Primitivo

Task force

American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)

American Association of Endocrine Surgeons (AAES)

Raccomandazioni contenute nel Position Statement

1. **La paratiroidectomia è l’unica terapia ‘curativa’ dell’iperparatiroidismo primitivo.** Essa costituisce un provvedimento sicuro e “cost-effective”. Procedure alternative, quali l’alcolizzazione percutanea, la laserterapia o l’ablazione con radio-frequenza devono essere considerate come sperimentali.
2. **Le modalità dell’approccio chirurgico** dipendono dall’esperienza e dalle preferenze del singolo operatore e dalla disponibilità di determinate tecnologie. L’accuratezza e l’efficacia delle diverse strategie può risultare sensibilmente differente in diverse realtà operative. L’esperienza dell’operatore resta fondamentale.
3. **Non vi sono dati sufficienti a favore dell’efficacia a lungo termine della terapia medica o della sola osservazione clinica.** Il follow-up del paziente non sottoposto a intervento è time-consuming, costoso e inaccettabile per molti. Il trattamento chirurgico deve essere considerato e raccomandato anche nei pazienti con iperparatiroidismo asintomatico, se dotati di una ragionevole aspettanza vitale e in assenza di significativo rischio anestesilogico.
4. **Ecografia e scintigrafia devono essere utilizzate nel planning chirurgico.** L’agoaspirato paratiroideo ecoguidato con dosaggio del PTH intralesionale può risultare maggiormente specifico e meno costoso rispetto alla scintigrafia

Background

La fisionomia clinica dell’iperparatiroidismo primitivo è radicalmente mutata negli ultimi due decenni: sono oggi nettamente prevalenti (>80% dei casi) le forme asintomatiche, mentre assai rari (<5%) sono i quadri caratterizzati da severo impatto sistemico e alterazioni morfostrutturali ossee. Inoltre, sul piano terapeutico, il crescente ricorso a procedure chirurgiche selettive

(paratiroidectomia “mini invasiva” o “diretta”), in luogo della tradizionale esplorazione bilaterale delle logge paratiroidiche, ha consentito di contenere l'invasività dell'intervento, riducendo i tempi della fase chirurgica e del post-operatorio.

Questo lo scenario che fa da sfondo al “*Position Statement*” sull'iperparatiroidismo primitivo redatto da una *task force* congiunta dell'American Association Of Clinical Endocrinologist (AAACE) e dall'American Association of Endocrine Surgeons (AAES). Si tratta di un documento sintetico (articolato in nove brevi capitoli e circa quattro pagine di testo) il cui obiettivo è rivedere criticamente le linee guida NIH, formulate nel 1990 e riviste in occasione del workshop NIH-NIDDKD nel 2002, dedicate al trattamento dell'iperparatiroidismo asintomatico.

Definizione, epidemiologia e patogenesi

L'iperparatiroidismo primitivo (pHPT) è una condizione di ipercalcemia sostenuta da un'autonoma iperproduzione di PTH. La definizione, per quanto la migliore delle possibili, non è del tutto soddisfacente poiché il pHPT può decorrere con normali valori di calcemia (iperparatiroidismo normocalcémico). Tale aspetto è di rilevante interesse clinico (alcune osservazioni suggeriscono che le forme ipercalcemiche possano corrispondere al 15-20% dei casi di pHPT).

Quanto è frequente la malattia ? Probabilmente più di quello che riteniamo, giungendo ad interessare l'1% della popolazione adulta (il 2% di quella al di sopra dei 55 anni). Il dato è sorprendentemente elevato (nella sola provincia di Milano dovremmo aspettarci 30.000 adulti affetti da pHPT) e superiore allo 0.2-0.5% tradizionalmente riportato in letteratura, in larga parte rappresentata da studi nordamericani o scandinavi. Il pHPT appare quindi nel nostro Paese una patologia sotto-diagnosticata.

La frequenza relativa delle forme da adenoma singolo (80-85%) o plurighiandolari (10% iperplasia, 4% adenoma multiplo) rispecchia quella tradizionale, sebbene alcune serie chirurgiche documentino una minore frequenza delle forme plurighiandolari (2-5%). Anche la frequenza del carcinoma paratiroideo (1%) meriterebbe probabilmente una discussione.

Diagnosi

Il pHPT è la più comune causa di ipercalcemia nel paziente non ospedalizzato; la diagnosi il più delle volte è posta per il riscontro occasionale di elevati valori di calcemia nel corso di una routine laboratoristica. Attualmente circa il 30% delle nuove diagnosi avviene a seguito di accertamenti (determinazione di calcio, PTH e, talora dei livelli di 25OH-Vit D) mirati ad indagare un quadro di osteopenia/osteoporosi rilevato allo screening densitometrico mediante MOC (v. tabella 1) Ciò ha un'importante ricaduta sul piano pratico, poiché la diagnostica differenziale dell'iperparatiroidismo primitivo sempre più spesso non avviene a partire dall'ipercalcemia, bensì dal riscontro di elevati livelli sierici di PTH. In tali situazioni, spesso la diagnostica differenziale si sposta sulla distinzione tra quadri di pHPT normocalcémico e quadri di iperparatiroidismo secondario. Queste considerazioni non trovano spazio nel *Position Statement*, nel quale viene raccomandato che **tutti i pazienti con valori ridotti di BMD vengano sottoposti a valutazione della calcemia** per escludere un quadro di pHPT. Al tempo stesso, **i pazienti con diagnosi di pHPT devono essere sottoposti ad uno studio densitometrico** e tale valutazione dovrebbe possibilmente essere condotta ad almeno tre differenti sedi, poiché il polso (osso corticale) è la sede di elezione per mostrare le alterazioni indotte dalla malattia, mentre la colonna (osso trabecolare) e il femore (osso trabecolare e corticale) sono le sedi clinicamente più rilevanti per una valutazione del rischio di morbilità. **Diagnostica differenziale tra pHPT e ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH).** Questa condizione, su base ereditaria, è caratterizzata dalla associazione di modesta ipercalcemia con valori normali o modicamente elevati di PTH. Nel caso la valutazione della calciuria delle 24 ore non sia

dirimente, si può ricorrere al calcolo del rapporto clearance del calcio/ clearance della creatinina, decisamente ridotto (< 0.01) nella FHH. La FHH è un *uncommon disorder*: la prevalenza della malattia è stimata 1:80.000. Di fronte ad un paziente con aumento (modesto) del PTH e valori di calcemia border-line, la probabilità di un caso di FHH è pertanto da 160 a 400 volte inferiore a quella di un caso di pHPT.

L'imaging paratiroideo non ha un ruolo nella diagnosi di pHPT. Vengono così trascurati due aspetti di frequente riscontro nella pratica clinica: a) il ricorso agli studi di immagine nella diagnostica differenziale tra iperparatiroidismo primitivo normocalcemico e iperparatiroidismo secondario; b) l'incidentaloma paratiroideo come motivo di accesso alla diagnosi (v. tabella 1). Viene tuttavia affermato un principio importante: **l'imaging (ecografia o scintigrafia) deve essere utilizzato nel planning chirurgico.** Tale posizione, in contrasto con il preteso ruolo ancillare dell'imaging nei confronti della capacità di localizzazione intraoperatoria di un chirurgo "esperto", riconosce che se l'ecografia o la scintigrafia localizzano l'adenoma, "facilitano un approccio chirurgico focalizzato o minimamente invasivo".

Altro elemento di novità per un documento di matrice anglosassone, è l'affermazione che **l'agoaspirato paratiroideo ecoguidato con determinazione intralesionale del PTH costituisce una indagine più specifica (e meno costosa) della scintigrafia.**

Storia naturale dell'iperparatiroidismo primitivo non trattato e benefici della paratiroidectomia.

a) non esiste a tutt'oggi alcun parametro di laboratorio in grado di predire quali pazienti con iperparatiroidismo asintomatico mostreranno una evoluzione della malattia in forma clinica. Tale rischio può essere stimato nel 23-62% in un arco di tempo di 10 anni.

b) nel paziente "asintomatico" sono presenti sintomi sfumati (facile faticabilità, apatia, depressione, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno, confusione mentale etc.). Tali sintomi mostrano un miglioramento dopo intervento di paratiroidectomia e suggeriscono l'opportunità di includere tra i criteri per l'indicazione chirurgica una valutazione dello stato neuropsicologico e della qualità della vita del paziente con pHPT

c) Il ricorso alla paratiroidectomia previene il rischio di morte per cause cardiovascolari (v. Tabella 2) e il rischio di fratture associati alla malattia

Tali concetti, insieme con quelli esposti nei successivi paragrafi, costituiranno le basi per una valutazione sostanzialmente critica delle linee guida NIH-NIDDKD.

Benefici e rischi dell'intervento

a) l'intervento chirurgico costituisce l'unica terapia curativa dell'iperparatiroidismo primitivo. Tutte le procedure eointerventistiche (alcolizzazione, laser, radio-frequenza) devono allo stato attuale essere considerate sperimentali. Il successo dell'intervento, in mani esperte, è stimabile nel 95-98% con un tasso di complicanze pari a 1-2% (principali cause di un intervento non risolutivo: malattia multighiandolare; paratiroidi ectopiche o sovrannumerarie; cancro delle paratiroidi; inadeguata esperienza dell'operatore.

b) I progressi delle procedure chirurgiche video-assistite, l'impiego del PTH intraoperatorio e/o di sonde intraoperatorie per localizzazione con metodica medico-nucleare, consentono oggi di utilizzare un'incisione assai limitata (2-3 cm). L'efficacia dell'intervento si associa alla riduzione del disagio post-operatorio.

Trattamento medico

Non vi sono dati convincenti a favore dell'efficacia a lungo termine della terapia medica o della sola osservazione clinica nella gestione del paziente con pHPT. Allo stato attuale, l'unico dato consolidato è che i **bisfosfonati** determinano un miglioramento dei dati densitometrici, mentre resta ancora da definire il possibile ruolo dei farmaci **calcimimetici**. In ogni caso, il costo della gestione medica del paziente nell'arco di un follow-up pluriennale supera nettamente quello del trattamento chirurgico.

Strategie chirurgiche

L'accuratezza degli studi di imaging non è sostitutiva dell'esperienza del chirurgo. La chirurgia bilaterale resta necessaria in una quota significativa di pazienti (20-40%) e, più importante, l'evidenza ecografica o scintigrafica di un singolo adenoma non esclude completamente la possibilità di una malattia multighiandola. L'approccio chirurgico al paziente con iperparatiroidismo primitivo resta una strategia operatore-specifica, dipendente dall'esperienza e dalle preferenze del singolo chirurgo e dalle tecnologie che ha a disposizione; non esistono linee guida che individuino tra i diversi studi di localizzazione e le diverse procedure operatorie una modalità preferenziale rispetto alle altre

Linee Guida all'indicazione chirurgica

L'indicazione al trattamento chirurgico nel pHPT resta oggetto di una controversia. Il documento prodotto dal NIH nel 1990 e la sua revisione del 2002 **raccomandano l'intervento nelle seguenti categorie di pazienti:**

1) età inferiore a 50 anni; 2) pazienti impossibilitati ad un follow-up adeguato; 3) livelli di calcemia elevati di oltre 1.0 mg/dl rispetto al range di normalità; 4) calciuria > 400 mg/24 ore; 5) diminuzione del 30% della funzionalità renale; 6) complicanze della malattia: nefrocalinosi, osteoporosi o severi disturbi psiconeurologici.

Alcune considerazioni sostengono tuttavia l'opportunità di indicazioni chirurgiche più estensive:

- impossibilità di prevedere quali pazienti con iperparatiroidismo asintomatico mostreranno una evoluzione della malattia.
- costi elevati e impraticabilità di un follow-up a lungo termine del paziente non sottoposto a paratiroidectomia
- rischio di complicanze a lungo termine in ambito cardiovascolare e neuropsicologico

Su tali basi, il documento conclude che **l'opzione chirurgica vada contemplata in "tutti i pazienti asintomatici che abbiano una spettanza vitale ragionevolmente lunga e privi di un elevato rischio anestesilogico"**

Considerazioni conclusive

L'AACE-AAES Position Statement contesta le restrizioni all'indicazione chirurgica formulate nelle linee guida NIH: l'architettura del documento e i passi salienti dei diversi paragrafi si prefiggono l'obiettivo di smantellare l'approccio "wait and see" al paziente con pHPT asintomatico. Questo e l'importanza degli studi di imaging prima dell'intervento costituiscono gli elementi di principale interesse del documento, per il resto caratterizzato da contenuti non innovativi.

Tabella 1. Motivo delle indagini che ha condotto alla diagnosi in 123 casi consecutivi di pHPT. (Reggio Emilia 2000-2004)

Motivo dell'indagine	Frequenza (%)
Riscontro occasionale di ipercalcemia	36
Screening osteoporosi/osteopenia	32
Screening urolitiasi	10
Incidentaloma paratiroideo	11
Sospetto clinico di iperparatiroidismo	8
Sospetto di MEN	3

Tabella 2. Iperparatiroidismo primitivo e rischio di mortalità.

	N pz	Ca ++ (mg/dl)	Follow-up (anni)	RR morte	RR malattie cardiovascolari
Hedbäck, 1991	896	12.1	12.9	1.67	1.66
Uden, 1990	282	11.6	8	NP	1.18
Lundgren, 2001	172	10.9	14	2.21	1.43
Wermers, 1998	435	10.9	NP	0.69	0.60

Andrea Frasoldati

Servizio di Endocrinologia

Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

e-mail Andrea.Frasoldati@asmn.re.it