

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI  
" FEDERICO II "**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA**

**SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE  
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE  
XVIII CICLO**

**TESI DI DOTTORATO**

**CHIRURGIA DELLE PARATIROIDI :  
DALLA TECNICA TRADIZIONALE ALLA M.I.R.P.  
( Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy )**

**Candidato :**  
Dott. Alessandro Scotti

**Coordinatore :**  
Prof. Andrea Renda

**ANNO ACCADEMICO 2004/2005**

## INDICE

INTRODUZIONE	pag 3
EMBRIOLOGIA ED ANATOMIA CHIRURGICA	pag 5
IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO E SECONDARIO	pag 8
DIAGNOSTICA	pag 10
INDICAZIONI E TIMING CHIRURGICO	pag 13
TATTICA E TECNICA CHIRURGICA NEGLI IPERPARATIROIDISMI	pag 18
TECNICHE CHIRURGICHE TRADIZIONALI	pag 23
TECNICHE CHIRURGICHE MINI-INVASIVE	pag 28
CHIRURGIA RADIOGUIDATA	pag 32
LA PARATIROIDECTOMIA MINI-INVASIVA RADIOGUIDATA	pag 33
COMPLICANZE DELLA CHIRURGIA	pag 35
ESPERIENZA PERSONALE	pag 36
CONCLUSIONI	pag 37
BIBLIOGRAFIA	pag 39

# INTRODUZIONE

## Evoluzione della chirurgia paratiroidea

Le ghiandole paratiroidi vennero descritte nell'uomo per la prima volta nel 1880 da un venticinquenne studente svedese di medicina, appassionato di anatomia, Ivor Sandstrom e nel 1890 Eugene Gley osservò che la loro asportazione unitamente alla tiroidectomia provocava quella tetania che tanto aveva preoccupato Kocher e Billroth. Agli inizi del novecento due italiani, Giulio Vassale e Francesco Generali, ipotizzarono che la tetania fosse dovuta alla sola asportazione delle paratiroidi, ma è soltanto nel 1923 che Harald Salvesen ne documenta il rapporto.

Nel 1925 a Vienna, Felix Mandl, un chirurgo generale, effettuava il primo intervento di paratiroidectomia, diagnosticando e trattando in modo adeguato l'iperparatiroidismo primitivo.

Per più di 100 anni la tecnica chirurgica della tiroidectomia e della paratiroidectomia messa a punto dai pionieri Theodor Kocher, William Halsted, Theodor Billroth e Felix Mandl ha retto, in modo esclusivo, la prova del tempo e ancora adesso è quella seguita per l'iperparatiroidismo secondario e terziario.

Per il trattamento dell'iperparatiroidismo primitivo, invece, si sono sviluppati due atteggiamenti diversi: il primo sostiene l'esplorazione bilaterale classica del collo senza necessità di localizzazione diagnostica preoperatoria; il secondo un'esplorazione unilaterale del collo con studio preoperatorio di localizzazione e questo con il duplice intento sia di minimizzare le ipocalcemie post operatorie e le lesioni ricorrenti, sia di ottenere delle piccole ferite chirurgiche grazie ad approcci sempre più mini invasivi.

Il pioniere della esplorazione unilaterale fu nel 1982 S. Tiblin, ma non ebbe successo per l'alta percentuale di fallimenti dovuti all'indeterminatezza che, allora, aveva la diagnostica.

La Consensus Conference del 1991 confermò come obbligatoria l'esplorazione bilaterale del collo dalla biforcazione carotidea al mediastino superiore, l'esplorazione di tutte le ghiandole e l'asportazione di quella patologica.

Nel 1992 venne introdotta, come metodica diagnostica per la ricerca dell'adenoma paratiroideo, la scintigrafia con sesta MIBI che, associata ad una sempre più raffinata immagine ecografica, consente un'attendibile localizzazione preoperatoria dell'adenoma e, inoltre, si cominciò subito dopo ad utilizzare il monitoraggio intraoperatorio del paratormone intatto per cui Y. Chapuis, nel 1996, ripropose l'esplorazione unilaterale del collo con una mini incisione al di sopra dell'adenoma, anche in anestesia locale.

L'affermarsi della tecnologia video, con l'utilizzo su larga scala delle fibre ottiche, ha portato inevitabilmente a valutare la possibilità di utilizzare questi nuovi mezzi per eseguire una paratiroidectomia. Inizialmente lo scopo era quello di dimostrarne la fattibilità, poi si è data la particolare importanza ai possibili vantaggi estetici che, per altro, andavano incontro ad una richiesta sempre più pressante da parte dei pazienti.

Michel Gagner realizzò nel 1996 la prima paratiroidectomia endoscopica subtotale per iperparatiroidismo primitivo con approccio mediano, aggiungendo il suo nome a quello dei pionieri della storia della chirurgia.

Nel 1997 J. Norman propose, per facilitare la paratiroidectomia mini invasiva aperta, l'uso della captazione nucleare intraoperatoria ovvero la paratiroidectomia radioguidata o M. I. R. P. (Minimally Invasive radioguided Parathyroidectomy), tecnica che trova ancora adesso la sua massima espressione nella chirurgia dell'iperparatiroidismo persistente e secondario.

La strada aperta da Gagner, per quanto poi trascurata dal suo stesso inventore, si è rivelata troppo interessante per essere abbandonata e ,infatti, è stata immediatamente percorsa con alcune interessanti e originali modifiche da Paolo Miccoli che nel 1998 lo pubblicava la sua iniziale esperienza di paratiroidectomia video assistita(V. A. P.) eseguita senza l'ausilio della CO2.

Jean Francois Henry nel 1999 ha riproposto per la paratiroidectomia un accesso endoscopico con approccio laterale, riferendo nel 2001 una morbilità consistente esclusivamente in due casi di ematoma del muscolo sternocleidomastoideo, una monoplegia definitiva del nervo laringeo ricorrente e quattro rotture capsulari su un totale di 166 pazienti operati in tre anni.

## EMBRIOLOGIA ED ANATOMIA CHIRURGICA

La conoscenza dello sviluppo embrionale delle paratiroidi è essenziale per la gestione chirurgica degli iperparatiroidismi. Essa spiega le diverse localizzazioni ghiandolari possibili, in particolare quelle legate ad anomalie di migrazione embriologica che sono presenti nel 2-5% dei soggetti e che spiegano un buon numero di insuccessi chirurgici.

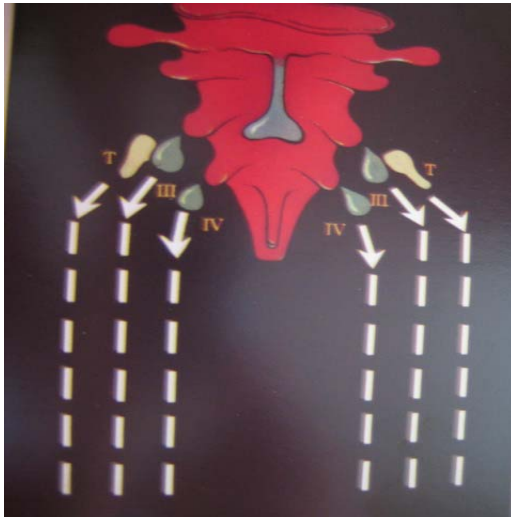
**Lo sviluppo embrionale** della testa e del collo è caratterizzato dalla comparsa, tra la quarta e la quinta settimana, dell'apparato brachiale costituito da archi, separati da solchi, che formano sul versante esterno le tasche ectoblastiche e sul versante interno le tasche entoblastiche.

L'embrione umano possiede cinque paia di tasche: la terza e la quarta sono all'origine delle paratiroidi.

Sin dalla sesta settimana, la terza tasca abbozzerà la paratiroide inferiore (P3) e il timo; l'area di dispersione possibile della paratiroide inferiore sarà compresa tra: in alto, il terzo medio della faccia posteriore dei lobi tiroidei e, in basso, la loggia timica nel mediastino antero-superiore.

La quarta tasca è all'origine della paratiroide superiore (P4) che migra con la tiroide fino al punto di penetrazione, in quest'ultima, dall'arteria tiroidea inferiore, la sua area di dispersione è più limitata, ma il suo meccanismo di migrazione favorisce le ectopie acquisite.

Al momento della deflessione del collo e della discesa del cuore e dei grossi vasi, P3 portata dall'abbozzo timico in incrocerà P4 e questo incrocio embriologico spiega il raggruppamento più o meno serrato delle paratiroidi superiori e inferiori.



DISCESA DELLE PARATIROIDI E DEL TIMO



EMBRIOLOGIA DELLE PARATIROIDI

**Da un punto di vista anatomico** le paratiroidi sono ghiandole endocrine presenti nella regione cervicale, da entrambi i lati dell'asse viscerale, sui margini postero-mediali dei lobi tiroidei.

Normalmente, misurano da 4 a 6 mm di lunghezza, da 2 a 4 mm di larghezza e da 1 a 2 mm di spessore. Il peso medio di una paratiroide normale varia tra i 25 e i 40 mg. Oltre i 60 mg, la ghiandola è considerata patologica.

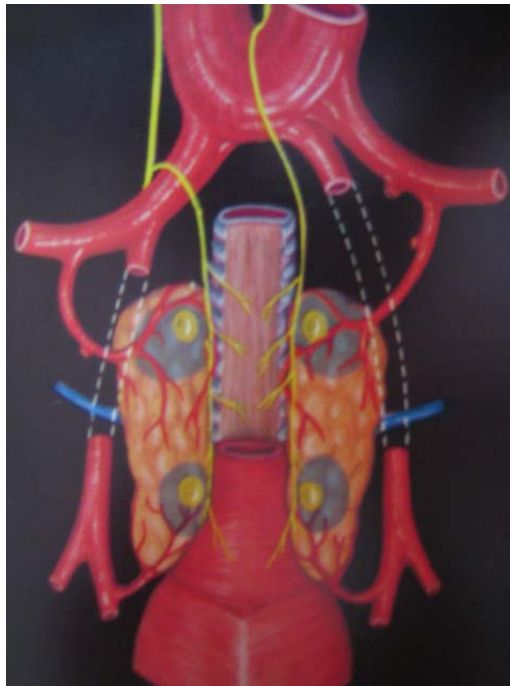
Di norma queste ghiandole sono quattro, ma il numero è variabile: tre ghiandole nel 3-6% dei casi, cinque nel 2,5-17% dei casi.

Per quanto riguarda la forma essa è variabile: spesso ovali o sferiche appiattite, possono anche essere oblunghe, bilobate o multilobate. Il loro colore è

classicamente giallo ocra, diverso dal grasso, e a volte si può notare la vascolarizzazione sottocapsulare a nervatura di foglia. Tranne che nei casi di ectopia, le paratiroidi si trovano nel tessuto cellulo-adiposo compreso tra la guaina peri-tiroidea e la capsula del corpo tiroideo, classicamente lungo i margini postero-mediali del lobo tiroideo o nelle sue vicinanze.

Per quanto riguarda le **paratiroidi superiori** in genere si trovano in una zona relativamente limitata, tra il terzo superiore e il terzo medio del margine postero-mediale del lobo tiroideo, in posizione posteriore rispetto al nervo ricorrente, proprio sopra il ramo più alto dell'arteria tiroidea inferiore, la loro localizzazione è per lo più simmetrica. Esse si trovano nel 75% dei casi in posizione media, al livello del secondo anello tracheale tra i rami di divisione dell'arteria tiroidea inferiore, in corrispondenza dell'incrocio con il nervo ricorrente; nel restante 25% dei casi in posizione alta; in rapporto con il piccolo corno della cartilagine tiroide, il muscolo cricofaringeo e la zona di penetrazione dei ricorrenti.

**Le paratiroidi inferiori**, invece, hanno un'area di dispersione maggiore rispetto alle paratiroidi superiori, sotto l'arteria tiroidea inferiore, in posizione pre-ricorrentiale e la loro posizione rispetto ai due lati è spesso asimmetrica. Tali ghiandole si trovano, in posizione bassa, nella maggior parte dei casi, cioè in corrispondenza del quarto e del quinto anello tracheale, al limite del polo inferiore del lobo tiroideo o all'apice della loggia timica; e in posizione media, in un 20% dei casi, tra i rami di divisione dell'arteria tiroidea inferiore.



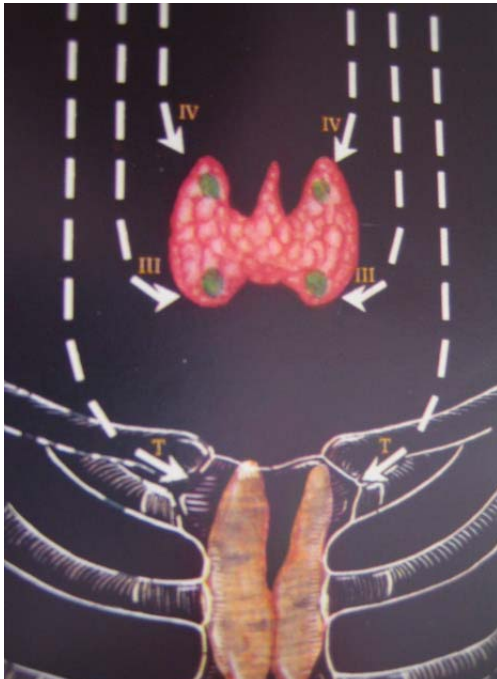
LOCALIZZAZIONI ABITUALI DELLE PARATIROIDI

Per quanto riguarda le **ectopie** se ne distinguono due tipi: quelle congenite, conseguenza delle migrazioni embrionali patologiche, che riguardano perlopiù le ghiandole inferiori; e quelle acquisite per migrazione secondaria tramite un meccanismo di gravità. Queste ultime riguardano in genere le ghiandole superiori e sono favorite dall'aumento del loro peso legato alla patologia.

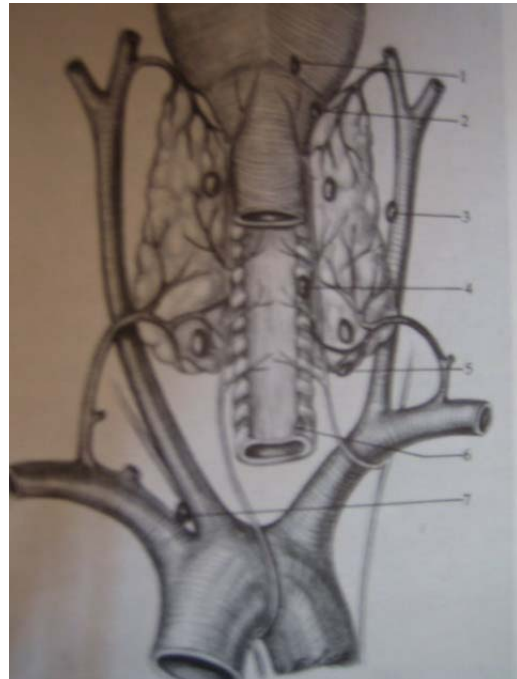
**Le localizzazioni ectopiche delle paratiroidi superiori** possono essere: *retroarteriose* e *sottoarteriose*, per stiramento del peduncolo e discesa dell'adenoma sotto l'arteria tiroidea inferiore; *retro-esofagee* e *inter-tracheo-esofagee*; *laterofaringee* o *retrofaringee*; *inter-crico-tiroidee*; *arteriose*, arteria

tiroidea superiore, satelliti del peduncolo vascolare; *intratiroidee*: classiche ma rare (1,5% delle ectopie).

**Le localizzazioni ectopiche delle paratiroidi inferiori** possono essere: *timiche*: nella lamina tireotimica o nel timo cervicale (la più frequente); *pretracheali* (rare); *pretiroidee* : nella faccia anteriore del polo inferiore tiroideo; *intratiroidee* (rare); *sotto-angolomandibolari*, per assenza di migrazione (eccezionali); *mediastiniche*: nel mediastino anteriore e medio, si disperdono fino al limite della faccia anteriore dell'arco dell'aorta, dietro al piano venoso (eccezionali).



DISCESA DELLE PARATIROIDI



POSSIBILI LOCALIZZAZIONI ECTOPICHE

Per quanto riguarda la **vascolarizzazione arteriosa** delle paratiroidi essa è di tipo terminale unico; l'arteria, infatti, penetra nella ghiandola al livello dell'ilo, dove può dividersi in due o tre rami .

Il sistema dell'arteria tiroidea inferiore è preponderante nella maggior parte dei casi (dall'80 al 90%); l'arteria paratiroidea proviene dall'arteria tiroidea inferiore o dalla arcata marginale posteriore di Halsted ed Evans, tesa nel bordo posteromediale del lobo tiroideo, tra l'arteria tiroidea inferiore e il ramo di triforcazione posteriore dell'arteria tiroidea superiore; in questo caso l'arteria nasce da questa arcata vicino al tronco dell'arteria tiroidea inferiore.

La paratiroide superiore può essere vascolarizzata dal ramo di divisione più posteriore dell'arteria tiroidea superiore (dal 5 al 10%) e in questo caso l'arteria ghiandolare è sempre molto corta.

La paratiroide inferiore in posizione bassa può essere vascolarizzata da un ramo proveniente dall'arco dell'aorta (arteria tiroidea media), dal tronco brachiocefalico o dall'arteria mammaria interna omolaterale.

Per quanto riguarda il **drenaggio venoso** esso è assicurato da una rete superficiale sottocapsulare che confluisce verso l'ilo e da una rete profonda a distribuzione più variabile, non sistematizzata.

Le paratiroidi superiori drenano verso le vene tiroidee medie o verso il corpo tiroideo, quelle inferiori drenano per lo più nelle vene tiroidee inferiori.

## IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO E SECONDARIO

L'ormone paratiroideo( PTH ) è un polipeptide lineare di 84 amminoacidi la cui principale funzione consiste nel controllo del livello di calcio ionizzato nel liquido extracellulare. Quando questo livello scende, la secrezione di PTH viene stimolata, infatti quando i livelli di calcio ionizzato rimangono bassi per lunghi periodi di tempo, come avviene per esempio nell'uremia, le ghiandole paratiroidee sono in grado di andare incontro ad una massiccia iperplasia per poter aumentare le loro capacità secretorie.

La principale **funzione del PTH** è quella di difendere l'organismo dal pericolo di ipocalcemia agendo attraverso numerose vie, sia dirette che indirette :

1 Il PTH stimola l'osteolisi da parte degli osteoclasti, con il conseguente, rilascio di calcio ed il fosfato nel liquido extracellulare.

2 Il PTH aumenta il riassorbimento tubulare renale di calcio, riducendo le perdite urinarie di quello che viene filtrato.

3 Il PTH riduce il riassorbimento tubulare renale del fosfato e del bicarbonato, aumentandone le perdite urinarie. Ciò aiuta ad eliminare il fosfato liberato dall'osso, che potrebbe altrimenti portare ad una riduzione del calcio ionizzato. La perdita di bicarbonato produce una forma di acidosi tubulare renale; ciò provoca secondariamente una riduzione delle legami del calcio alle proteine.

4 Il PTH aumenta la sintesi della forma attiva della vitamina D, il calcitriolo, a partire dalla 25-OH-D mediante l'attivazione della 1-idrossilasi specifica nel rene, favorendo indirettamente l'assorbimento intestinale del calcio.

**L'iperparatiroidismo** è una malattia caratterizzata da un'eccessiva secrezione di paratormone, con ipercalcemia, non sempre presente in tutti i pazienti e ipofosfatemia presente solo in un terzo dei casi. La diagnosi di iperparatiroidismo è divenuta più frequente con l'introduzione del dosaggio routinario del calcio serico; ciò ha consentito di identificare in percentuale sempre maggiore pazienti con iperparatiroidismo di grado lieve od anche asintomatici; questo dato ha provocato una radicale variazione del quadro clinico, sino alla scomparsa pressoché totale di quadri quali l'osteite fibrosistica, la nefrocalcinosi e la calcolosi renale, reperti clinici di frequente osservazione in passato.

**L'iperparatiroidismo primario** è provocato nell'80% dei casi da un adenoma paratiroideo singolo mentre l'iperplasia diffusa è presente nel 15% dei casi, di cui circa la metà correlati con una MEN 1 o MEN 2. Gli adenomi multipli sono causa di iperparatiroidismo nel 4-5% dei casi, mentre il carcinoma paratiroideo è responsabile solamente dell'1%.

**L'iperparatiroidismo secondario** è stato inizialmente descritto nel 1935 da Castleman e Mallony, ma solo successivamente, Berner nel 1944, Gilmour nel 1947 e soprattutto Stanbury nel 1960 evidenziarono una correlazione tra iperparatiroidismo ed insufficienza renale cronica. Oggi, la più lunga sopravvivenza offerta dalla dialisi e dal trapianto renale ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha spinto molti Autori ad approfondire questo legame, correlando l'ipocalcemia persistente e l'iperfosforemia con la comparsa di una iperplasia delle paratiroidee, a cui si associano lesioni ossee tipiche dell'osteodistrofia uremica, calcificazioni vascolari ed ectopiche.

**Nell'iperparatiroidismo secondario** la cronica tendenza all'ipocalcemia, infatti, stimola le ghiandole paratiroidee a secernere PTH che quindi diventano iperplastiche : il PTH in genere è notevolmente aumentato, la calcemia è medio-bassa o bassa, essendo proprio questa la causa dell'iperplasia e dell'ipersecrezione. La fosfatemia sarà solitamente bassa se la funzione renale è



integra. Può esservi osteite fibrosa cistica, come stanno a dimostrare il dolore osseo, il riassorbimento subperiosteale, o l'aumento della fosfatasi alcalina nel siero.

La causa più frequente di iperparatiroidismo secondario è l'insufficienza renale cronica (osteodistrofia renale), altre cause, meno frequenti, sono il malassorbimento intestinale di calcio (rachitismo, osteomalacia), il deficit o la resistenza alla vitamina D, l'ipercalciuria idiopatica, l'ipermagnesemia, o la somministrazione prolungata e in eccesso di farmaci come i diuretici tiazidici o gli antiepilettici.

L'iperparatiroidismo secondario è presente, anche se in maniera lieve e clinicamente poco significativa, nel 100% dei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi. La prevalenza e la gravità della patologia è direttamente correlata alla durata della dialisi; infatti l'European Dialysis and Transplant Association riporta una incidenza dello 0,8% nei pazienti in dialisi da meno di 2 anni, e del 15,9% nei pazienti in dialisi da più di 10 anni

Va infine ricordato che può esistere anche una forma di **iperparatiroidismo terziario** che insorge nel corso di un iperparatiroidismo secondario grave, nel quale si ritiene che la cronica stimolazione delle paratiroidi porti ad un funzionamento autonomo delle stesse per cui anche la rimozione definitiva delle cause scatenanti (ad esempio, con un trapianto renale coronato da successo), non determina la risoluzione dell'iperparatiroidismo.

**I sintomi** dell'iperparatiroidismo sono più frequentemente dovuti all'ipercalcemia, essi possono variare dalla facile stancabilità al coma, ma possono anche essere conseguenza della ipercalciuria, dal momento che calcoli renali si formano in circa il 10% dei pazienti con iperparatiroidismo. Più raramente la sintomatologia può essere dominata dal dolore osseo dovuto all'osteite fibrosa cistica (lesione ossea causata dall'eccesso di PTH) e molto raramente ci può essere una frattura patologica nella sede di una cisti ossea.

Gli esami di laboratorio mostreranno una calcemia elevata ed una fosforemia che tende ad essere bassa, il dosaggio del PTH dovrebbe dimostrare livelli di ormone eccessivamente elevati rispetto alla calcemia. Segni radiografici possono essere rappresentati dalla perdita di tessuto osseo (osteoporosi, osteopenia), si può avere inoltre, calcolosi renale e pancreatica.

## DIAGNOSTICA

La localizzazione preoperatoria di ghiandole paratiroidee patologiche è stato per molto tempo motivo di ampio dibattito. Essa, infatti, mentre per alcuni veniva ritenuta indispensabile, da altri era considerata del tutto superflua, e l'accurata esplorazione chirurgica, bilaterale del collo costituiva la strategia chirurgica da tutti seguita.

Sino a qualche anno fa le indagini di imaging disponibili erano dotate di una accuratezza diagnostica spesso insufficiente, oppure erano caratterizzate da una notevole invasività con un rapporto costo-beneficio non sempre vantaggioso. I risultati deludenti, soprattutto se paragonati a quelli ottenibili dalla chirurgia effettuata senza localizzazione preoperatoria, facevano sì che queste indagini venissero considerate poco utili.

Da qui il noto aforisma di Doppman, secondo cui *"the only preoperative localization study indicated in a patient with untreated HPT is locating an experienced parathyroid surgeon"*.

I progressi tecnologici degli ultimi anni, tuttavia, hanno determinato un significativo miglioramento della accuratezza diagnostica di tali metodiche, seppure con un incremento dei costi, per cui si continua a discutere se sia il caso di ricorrere sistematicamente a queste indagini o se invece se ne possa fare a meno. Attualmente l'indagine di localizzazione di scelta è rappresentata dalla Scintigrafia; la Ecografia è utile nel fornire informazioni accessorie in caso di localizzazioni cervicali, mentre la TAC e la RMN sono più utili nelle localizzazioni ectopiche.

**La scintigrafia** è la metodica di scelta per la localizzazione delle paratiroidee iperfunzionanti anche se non esistono radiofarmaci specifici per il tessuto paratiroideo ed è necessario impiegare alcuni artifici tecnici quali la somministrazione di un doppio tracciante con successiva sottrazione di immagine. Tale tecnica prevedeva la somministrazione di un radiotracciante come il Tallio radiomarcato e di un altro radiotracciante elettivo per il parenchima tiroideo (Tecnezio radiomarcato). Teoricamente, la sottrazione computerizzata delle immagini ottenute con il tallio da quelle ottenute con il tecnezio forniva, in presenza di una paratiroide ingrandita, un'area di ipercaptazione ad essa corrispondente. Tale tecnica, tuttavia, aveva una accuratezza assolutamente inadeguata (intorno al 50%), tanto da farla ritenere di limitata utilità.

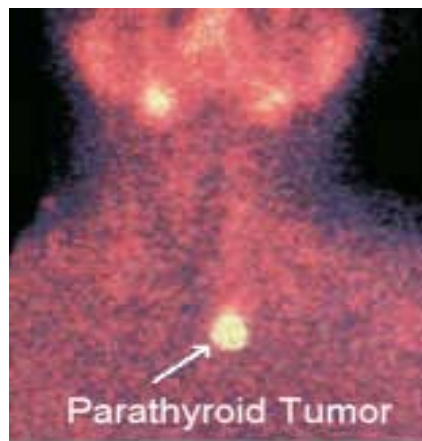
L'accuratezza diagnostica della metodica è stata successivamente di molto migliorata grazie all'impiego di un nuovo radiotracciante il 99mTc2methoxyisobutyl-isonitrile (sesta MIBI), che presenta maggiore affinità per il tessuto paratiroideo patologico e migliori caratteristiche farmaco-cinetiche.

**Il sesta MIBI** era già utilizzato negli studi scintigrafici di perfusione miocardica; proprio il riscontro accidentale di aree focali di uptake extra cardiaco in pazienti cardiopatici ed affetti da concomitante iperparatiroidismo ne ha suggerito questo impiego alternativo. Attualmente il sesta MIBI è divenuto il tracciante di elezione per la esecuzione della scintigrafia paratiroidea. Il sesta MIBI non è specifico per il tessuto paratiroideo; si accumula elettivamente nei mitocondri ed è captato anche a livello tiroideo, da cui però viene rilasciato molto rapidamente; nel tessuto paratiroideo patologico esso persiste invece per qualche ora. Questa caratteristica farmaco cinetica ha permesso di sviluppare diversi protocolli, quali la scintigrafia con tracciante singolo in doppia fase e la scintigrafia con doppio tracciante e sottrazione di immagine. La prima di queste prevede l'impiego esclusivo del sesta MIBI e la ricerca di aree di ipercaptazione tardiva, 2-3 h dopo l'iniezione endovenosa di 99mTc Sesta MIBI, utilizzando pertanto il differente tempo

di washout del tessuto paratiroideo rispetto a quello tiroideo. Noduli tiroidei con captazione prolungata del sesta MIBI possono generare dei falsi positivi; in tal caso la esecuzione di una ecografia può aiutare a differenziare l'origine tiroidea dell'iperfissazione. I falsi negativi sono invece dovuti agli adenomi paratiroidi con tempo di washout accelerato, paragonabile a quello del parenchima tiroideo. La scintigrafia con doppio tracciante e sottrazione di immagine, invece, prevede la somministrazione di  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato, la sua captazione da parte della tiroide, con acquisizione dell'immagine, la successiva somministrazione del sesta MIBI ed infine, l'acquisizione dell'immagine di ipercaptazione paratiroidea per sottrazione.

La scintigrafia con sesta MIBI permette la corretta localizzazione di un adenoma paratiroideo in caso di iperparatiroidismo primario con una accuratezza compresa tra l'85 ed il 95%. La eterogeneità dei risultati in letteratura dipende dalle differenti tecniche di esecuzione dell'indagine, nonché da caratteristiche proprie delle paratiroidi patologiche (attività metabolica mitocondriale, flusso ematico e volume ghiandolare, presenza di un adenoma singolo o di un'iperplasia multighiandolare). In caso di doppio adenoma o di iperplasia multighiandolare, la sensibilità della metodica può scendere anche al di sotto del 60%, a causa del notevole numero di falsi negativi. La negatività dell'indagine scintigrafica può far sospettare la presenza di un coinvolgimento multighiandolare, dal momento che in tale condizione le ghiandole spesso sono solo di poco aumentate di volume. Gli adenomi situati in corrispondenza del profilo posteriore della tiroide possono essere di difficile identificazione con le immagini planari, soprattutto se sussiste una patologia nodulare tiroidea.

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 (sensibilità superiore al 90%) proprio nei casi nei quali concomita una patologia nodulare tiroidea e nelle localizzazioni ectopiche altrimenti di difficile esplorazione (in mediastino o nello spazio retroesofageo). Tale tecnica, tuttavia, a causa dei costi elevati è indicata solo in casi selezionati, come l'iperparatiroidismo persistente o recidivo.



SCINTIGRAFIA CON SESTA-MIBI

**L'ecografia** è una tecnica che ha il vantaggio di non essere invasiva, di essere a costo relativamente basso e ripetibile, pur essendo fortemente operatore-dipendente. La sensibilità di tale indagine, infatti, varia tra il 30% ed il 70%, in base all'esperienza dell'ecografista; la specificità invece è molto bassa, in quanto la ecografia evidenzia la presenza di masse nodulari le cui caratteristiche ecografiche

non sono specifiche delle paratiroidi, ma possono essere comuni anche ad altre strutture come linfonodi patologici, vasi o noduli tiroidei.

Il vantaggio dell'ecografia è che fornisce dati sulle dimensioni della ghiandola, sulla sua topografia e sui rapporti con le strutture circostanti (tiroide, esofago, grossi vasi), essa, inoltre, può evidenziare la eventuale presenza di noduli tiroidei, che possono controindicare, a causa delle loro dimensioni, l'esecuzione di un intervento per via mini invasiva, o suggerire la necessità di ulteriori esami, come l'agoaspirato tiroideo con esame citologico.

La 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 e di iperfissazione alla scintigrafia, permette di differenziare tra origine tiroidea e paratiroidea.

Gli adenomi paratiroidi appaiono come masse ovoidali ipoecogene, localizzate posteriormente ed in contiguità con il parenchima tiroideo, da cui sono separati da una linea iperecogena che ne rappresenta la capsula. Le paratiroidi superiori sono più facilmente individuabili, quelle inferiori lo sono più difficilmente in quanto possono localizzarsi al di sotto del polo tiroideo inferiore e nel legamento tireotimico. Altre sedi di difficile reperimento di ghiandole ectopiche, sono la regione paratracheale e retrotracheale, retroesofagea e substernale, in quanto il tessuto osseo e l'aria contenuta nelle laringe e nella trachea impediscono la trasmissione del fascio degli ultrasuoni. Il Color-Doppler evidenzia una fine vascolarizzazione intraparenchimale.

Non è possibile la diagnosi differenziale ecografica tra un adenoma ed un'iperplasia, tuttavia una paratiroide aumentata di volume in più di una localizzazione tipica permette di far sospettare la presenza di un coinvolgimento multighiandolare.

**La TAC e la RMN** sono utilizzate più raramente, esse possono risultare utili nei casi di iperparatiroidismo ricorrente o persistente, o quando si sospetta la presenza di una paratiroide ectopica, soprattutto a livello mediastinico e quindi non evidenziabile ecograficamente. In questi casi tali indagini permettono di evidenziare i rapporti topografici con le strutture anatomiche circostanti e quindi di programmare l'intervento chirurgico.

La sensibilità della TAC varia tra il 50% e l'80%, le paratiroidi patologiche appaiono come masse nodulari, che si evidenziano meglio dopo somministrazione di contrasto, la specificità è bassa visto che sia i linfonodi che i vasi possono simulare una paratiroide patologica.

La RMN viene usata meno frequentemente essa, infatti, è più costosa, meno facilmente disponibile e comporta tempi di acquisizione e di elaborazione più lunghi. Essa, come la TAC, è indicata nei reinterventi ed in caso di sospetta localizzazione ectopica mediastinica. La sensibilità varia dal 65% all'80%, ma la specificità è molto bassa.

## INDICAZIONI E TIMING CHIRURGICO

Le indicazioni ed il timing chirurgico negli iperparatiroidismi sono argomenti ancora oggi dibattuti su cui non vi sono ancora delle linee guida comuni.

**Nell'iperparatiroidismo primitivo** la paratiroidectomia nelle sue varie modalità tecniche è il trattamento di scelta unico e definitivo per i pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo conclamato. Nei casi di iperparatiroidismo primitivo asintomatico o normocalcemico vi sono ancora notevoli discussioni sull'opportunità o meno del trattamento chirurgico.

L'indicazione alla chirurgia si pone in ogni paziente sintomatico con evidenti complicanze come calcoli renali, fratture o sindrome neuromuscolare, ma anche in caso di ipercalcemia significativa ( $> 12\text{mg/dl}$ ), prodotto CaxP  $> 60\text{mg/dl}$ , alti livelli di PTH ( $> 400\text{pg/ml}$ ), malattia ossea o nefrolitiasi attiva o quando la terapia medica non ha effetto. L'intervento è anche raccomandato nei pazienti giovani ( $< 50$  anni)

Il trattamento delle forme asintomatiche è ancora oggi oggetto di discussione: alcuni autori, infatti, nel tentativo di identificare con una certa precisione quali pazienti con iperparatiroidismo primario asintomatico possono essere seguiti senza chirurgia, hanno individuato un gruppo di pazienti a rischio per lo sviluppo di complicanze per i quali sarebbe indicato l'intervento chirurgico ed un gruppo con pochi o nessun fattore di progressione della malattia, che potrebbero beneficiare di un attento follow-up.. Uno dei fattori di rischio che più frequentemente emerge da numerosi studi e che viene preso in forte considerazione è l'aumento della mortalità per complicanze cardiovascolari in questi pazienti, ed un recente rapporto richiama l'attenzione anche sulla frequenza delle calcificazioni cardiache in questa malattia. Negli ultimi anni, grazie all'avvento delle tecniche mini invasive, le indicazioni all'intervento chirurgico si sono ampliate anche a causa della grande mole di prove sugli effetti benefici a lungo termine della chirurgia nei pazienti asintomatici. Dopo paratiroidectomia, infatti, si osserva, in questi pazienti un miglioramento della funzione rispetto ai non operati e l'intervento, effettuato al momento della diagnosi cura anche i sintomi aspecifici, inoltre, la possibilità di eseguire piccoli interventi mirati, poco traumatizzanti, anche in anestesia locale, ha permesso di trattare anche pazienti nei quali il ruolo della chirurgia potrebbe essere messo in discussione, eliminando i lunghi e dispendiosi follow-up che, soprattutto nei pazienti anziani, non sempre trovano una sufficiente compliance.

**L'iperparatiroidismo secondario**, invece, è una patologia cronica, ingravescente, la cui unica terapia consiste nel rimuovere la noxa patogena (l'insufficienza renale cronica), cosa ottenibile soltanto con il trapianto renale. In alcuni casi il processo può diventare irreversibile (iperparatiroidismo terziario) e neanche il trapianto è in grado di determinarne la risoluzione.

L'obiettivo della chirurgia non è quello di guarire il paziente ma di contribuire alla palliazione dei sintomi e delle manifestazioni cliniche preoperatorie (osteite fibrocistica, calcificazioni ectopiche, prurito); di normalizzare la calcemia in modo da consentire alla terapia medica di correggere l'osteodistrofia e l'iperfosforemia con piccole dosi di vitamina D e calcio-carbonato; di ottenere una riduzione dei livelli di PTH, per ostacolarne l'effetto a livello osseo e renale dove può agire come una tossina uremica.

Per questi motivi le indicazioni e il timing alla chirurgia sono ancora oggi dibattute. Secondo alcuni, infatti una paratiroidectomia praticata precocemente potrebbe ritardare l'esordio del danno osseo e diminuire il rischio di mortalità

cardiovascolare dovuto all'insorgenza delle calcificazioni vascolari ed alla iperfosfatemia. Questo, però, comporta l'esecuzione dell'intervento in un momento in cui l'iperplasia potrebbe essere ancora reversibile e vi potrebbero essere maggiori possibilità di recidive e quindi la necessità di successivi reinterventi. D'altro canto l'esecuzione di una paratiroidectomia tardiva, può essere poco efficace nel contribuire al miglioramento dell'osteodistrofia e delle calcificazioni vascolari, ma riduce certamente il rischio di recidive e la conseguente morbilità.

Attualmente, secondo le linee guida della Società Italiana di Nefrologia, l'intervento di paratiroidectomia può essere proposto in tutti i casi di iperparatiroidismo secondario grave, confermabile con dati di natura clinica, laboratoristica, radiologica od istologica e nei quali il trattamento medico conservativo sia inefficace o contro indicato.

Il fallimento o la impossibilità a proseguire un appropriato trattamento farmacologico, dialitico e dietetico rappresentano i principali requisiti per l'esecuzione di un intervento di paratiroidectomia. La comparsa della osteodistrofia uremica può essere ritardata da un adeguato tenore calcico nel bagno dialitico, dalla somministrazione di calcio e di analoghi della vitamina D (ed eventualmente anche da agenti calciomimetici) o da una dieta a basso tenore di fosfati con somministrazione di chelanti del fosforo, tuttavia, l'insorgenza di una ipercalcemia impedisce la prosecuzione del trattamento calciovitaminico ed impone il ricorso alla chirurgia.

La presenza di sintomatologia clinicamente significativa, correlabile all'iperparatiroidismo, indipendentemente dai dati laboratoristici disponibili rappresenta quindi una valida indicazione all'esecuzione dell'intervento chirurgico. La presenza di sintomatologia dolorosa osteoarticolare (dovuta all'osteodistrofia o alle calcificazioni periarticolari) può essere a volte talmente invalidante da imporre il ricorso alla chirurgia, con un miglioramento molto significativo.

La calcifilassi, con ulcerazioni cutanee di tipo ischemico associate ad estese calcificazioni vascolari, può indicare l'esecuzione di una paratiroidectomia, anche se talvolta questa non è risolutiva. Può essere inoltre necessaria una terapia aggressiva delle ulcerazioni cutanee, fino all'ossigeno terapia iperbarica ed ai trapianti autologhi di cute.

Il prurito rappresenta raramente una condizione sufficiente per l'esecuzione dell'intervento chirurgico a meno che sia assolutamente intrattabile, espressione di grave iperparatiroidismo ed associato ad altri sintomi sistemici come la nausea, una patologia ulcerosa, ecc.

L'ipercalcemia persistente controindica la prosecuzione della terapia medica e quindi pone l'indicazione alla chirurgia. La sola ipercalcemia non indica però necessariamente la presenza di iperfunzione paratiroidea, in quanto la si può osservare anche nell'osteopatia da alluminio, nelle sindromi paraneoplastiche, ecc. Di conseguenza, prima dell'intervento, è importante escludere queste patologie e confermare l'esistenza di un grave iperparatiroidismo secondario. La presenza di ipercalcemia d'altronde, non deve essere considerata indispensabile per la indicazione all'intervento, poiché spesso a fronte di un elevato iperparatiroidismo, si trova una calcemia normale o addirittura ai limiti inferiori.

L'aumento del rapporto Calcio-Fosforo è una situazione che impone l'intervento chirurgico: si ritiene, infatti che valori persistentemente superiori a 60 mg/dl per più di 6 mesi costituiscano un fattore di rischio importante per l'insorgenza di calcificazioni extrascheletriche e quindi di morbilità cardiovascolare. Non vi è invece accordo sulla livello critico di PTH oltre il quale diviene obbligatorio il trattamento chirurgico. Valori di PTH inferiori a 600 pg/ml non sempre sono

associati a danno osseo, così come pazienti con valori superiori a 1500 pg/ml possono rispondere adeguatamente alla terapia medica.

In genere si interviene chirurgicamente in caso di PTH superiore 10-15 volte il limite superiore della norma, ma in molti casi è opportuno porre come cut-off un valore di PTH più basso (600 pg/ml) ed intervenire più precocemente, soprattutto se è previsto un trapianto di rene, per evitare danni successivi alla funzionalità dell'organo trapiantato. Dopo il trapianto, se vi è un IPT terziario, l'indicazione all'intervento può essere posta già per valori di PTH superiori a 150-200 pg/ml, per non esporre il rene trapiantato ad un dannoso carico di calcio.

Un incremento notevole della fosfatasi alcalina indica la presenza di un coinvolgimento osseo in maniera molto sensibile e può quindi essere considerato tra gli elementi utili nel suggerire la necessità di un intervento chirurgico. La presenza di segni radiografici di riassorbimento osseo a livello delle mani, del cranio, delle clavicole, nonché la presenza di calcificazioni extra scheletriche e del dato istologico di osteite fibrosa, rappresentano ulteriori elementi per l'indicazione chirurgica.

*Le controindicazioni* alla chirurgia sono rappresentate dalle condizioni cliniche generali di questi pazienti, spesso non ottimali ed affetti da comorbidità rilevanti.

La paratiroidectomia, infatti, è un intervento finalizzato non alla guarigione dalla malattia ma al miglioramento della qualità di vita. Sebbene i progressi anestesiológicos e la possibilità talora di praticare l'intervento anche in anestesia loco regionale siano elementi di indubbia utilità, la morbidità intra e post operatoria deve essere tenuta in debita considerazione nella programmazione dell'intervento.

Notevoli cambiamenti della strategia chirurgica sono stati resi possibili, negli ultimi anni, grazie al progresso della diagnostica di laboratorio che ha permesso di determinare in sala operatoria, nel corso dell'intervento chirurgico ed in maniera rapida il livello di PTH.

Il Paratormone intatto è una molecola polipeptidica prodotta dalle paratiroidi e composta da 84 aminoacidi, ha una breve emivita, inferiore ai 5 min (mediamente 3,5 min) ed una rapida clearance e viene rapidamente catabolizzato, soprattutto a livello epatico, in frammenti inattivi, che vengono eliminati a livello renale.

Negli Iperparatiroidismi la rimozione chirurgica delle ghiandole ipersecernenti comporta una rapida diminuzione dei livelli plasmatici del PTH e la sua rapidità e precocità permettono di dimostrare immediatamente la avvenuta guarigione biologica. In questo modo il dosaggio intraoperatorio del PTH può confermare la guarigione già durante l'intervento chirurgico o modificare in tempo reale la strategia chirurgica.

Il limite principale al dosaggio intraoperatorio del PTH è stato per anni di natura essenzialmente laboratoristica: le metodiche di dosaggio radioimmunologico ed immunoradiometrico, infatti, necessitavano per la misurazione dell'ormone, di tempi tecnici anche superiori alle 24 h, impedendo di fatto il dosaggio intraoperatorio. Successivamente lo sviluppo di analizzatori portatili e la tecnica della immuno-chemiluminescenza hanno reso possibile l'esecuzione del dosaggio del PTH intatto direttamente in sala operatoria.

Il vantaggio principale del dosaggio rapido intraoperatorio del PTH è rappresentato dalla capacità di predire con accuratezza se la asportazione chirurgica è stata completa, escludendo la eventuale persistenza di tessuto paratiroideo iperfunzionante. Tale dato fornisce al chirurgo informazioni non solo su ciò che è stato asportato, ma soprattutto su ciò che invece non è stato

eventualmente ancora asportato, suggerendo in tempo reale variazioni della tattica chirurgica. Questo elemento è di fondamentale importanza, soprattutto perché la gran parte degli insuccessi della chirurgia degli iperparatiroidismi sono dovuti proprio ad asportazioni incomplete, inadeguate o insufficienti con conseguente iperparatiroidismo persistente o recidivo.

Gli insuccessi, infatti, sono dovuti al mancato reperimento di un adenoma o all'asportazione di tessuto non paratiroideo (linfonodi, noduli tiroidei), il cui aspetto può simulare quello di una paratiroide patologica. La seconda causa di insuccesso è la presenza di un iperparatiroidismo a coinvolgimento multighiandolare, come nel caso di un doppio adenoma o di una iperplasia che interessa le quattro ghiandole. Proprio per questo motivo per anni la tecnica chirurgica di scelta, in assenza di altri mezzi capaci di valutare la completezza della paratiroidectomia, è stata rappresentata dall'esplorazione cervicale bilaterale completa. Quest'ultima prevede l'identificazione di almeno 4 paratiroidi, in modo da escludere o confermare la presenza di una malattia ad estensione multighiandolare, e l'asportazione delle ghiandole di aspetto macroscopicamente patologico (con eventuale esame istologico estemporaneo).

Il dosaggio rapido intraoperatorio del PTH, permette di effettuare una sorta di "esame istologico estemporaneo biochimico": una riduzione significativa dei livelli di PTH, infatti, è in grado di predire la guarigione quasi nel 100% dei casi, dimostrando la completezza dell'exeresi. Al contrario, il riscontro di valori elevati di PTH al termine dell'intervento è indice di persistenza di malattia e suggerisce di prolungare l'intervento sino all'identificazione ed ha all'asportazione di tutto il tessuto patologico.

Questa metodica di indagine intraoperatoria, pertanto, non solo "certifica" la natura paratiroidea del tessuto asportato, ma documenta, sia pure indirettamente, anche l'assenza di tessuto iperfunzionante residuo, rendendo di fatto superflua la esplorazione delle altre paratiroidi. Il protocollo adottato per il dosaggio del PTH intraoperatorio prevede 4 prelievi: uno, basale, all'induzione dell'anestesia; un secondo all'identificazione delle ghiandole patologiche; un terzo a 10 minuti ed un quarto a 20 minuti dall'asportazione delle ghiandole. Una diminuzione dei valori di PTH post-ablazione superiore al 50% (il cosiddetto "cut off") rispetto al valore pre-ablazione (il cosiddetto valore basale) sarebbe in grado di predire la guarigione biologica con una sensibilità del 98% ed una specificità del 94% ed una accuratezza del 97%. La mancata diminuzione del PTH indica invece la persistenza di tessuto paratiroideo iperfunzionante.

Recentemente la letteratura internazionale ha riportato risultati e pareri spesso ampiamente discordanti riguardo l'accuratezza e l'utilità di questa metodica. Esistono, infatti, ancora oggi delle problematiche non definitivamente risolte riguardo all'impiego del dosaggio del PTH intraoperatorio: esse sono di natura economica (costi e rapporto costo-beneficio), biologica (differente cinetica del decadimento del PTH nell'adenoma unico e nella iperplasia multighiandolare) e tecnica. Le problematiche di natura tecnica sono dovute alla sensibilità ed alla specificità del tipo di metodica impiegata ed al protocollo utilizzato: non vi è accordo unanime, infatti, sul numero e sul timing dei prelievi, sulla definizione di prelievo basale e sul cut-off. Per quanto riguarda il timing dei prelievi pre e post exeresi, la metodica originale prevede che i prelievi che precedono la ablazione vengano effettuati prima dell'incisione e prima dell'asportazione della paratiroide patologica ed i successivi alla distanza di 5 e 10 minuti dalla exeresi. Altri autori hanno suggerito protocolli differenti, considerando come prelievo basale quello effettuato il giorno prima dell'intervento, oppure all'atto dell'induzione dell'anestesia



o dell'incisione o dopo mobilizzazione della tiroide, ma prima dell'isolamento della paratiroide; sono stati inoltre proposti prelievi post-asportazione effettuati a tempi variabilissimi (da 5 a 90 min). In qualunque momento si eseguano i prelievi prima dell'ablazione, è necessario definire quale sia quello basale, ovvero quale debba essere considerato il valore rispetto al quale calcolare la percentuale di decremento post-exeresi. In tale ottica è stato proposto di considerare come prelievo basale il valore più alto che precede la ablazione (che molto spesso corrisponde a quello pre-escissione, in cui l'aumento è determinato proprio dalla manipolazione della paratiroide). Altri autori invece obiettano che considerare tale valore come prelievo basale può essere causa di errori di interpretazione. È stato perciò proposto di considerare soltanto il valore all'atto dell'incisione o quello che precede la manipolazione della ghiandola. È necessario, però, considerare che anche dosaggi praticati al momento dell'incisione possono presentare valori superiori di oltre il 60% rispetto a quelli misurabili all'induzione dell'anestesia, rendendo ancora più difficoltosa l'interpretazione dei risultati.

Direttamente correlato alla problematica del prelievo basale è quella del cosiddetto cut-off, ovvero della entità della diminuzione del PTH che ci si deve attendere nei prelievi post exeresi, per poter considerare guarito il paziente. Il cut-off del 50% proposto da Irvin è un limite puramente empirico, che presenta il vantaggio di essere facile da calcolare. Nella maggior parte dei casi di iperparatiroidismo dovuti ad un singolo adenoma paratiroideo e con un livello preoperatorio di PTH molto elevato, la asportazione dell'adenoma determina una riduzione molto rapida, e di entità anche notevolmente superiore al 50%. Nei casi, invece, in cui vi è un coinvolgimento multighiandolare, ed in quelli in cui i valori iniziali di PTH sono più bassi, la diminuzione è lenta e più graduale, e quindi un cut-off del 50% risulta essere inadeguato, perché in molti di essi, nonostante una diminuzione superiore al 50%, è stata osservata persistenza dell'iperparatiroidismo, a causa di una malattia multighiandolare non adeguatamente riconosciuta e trattata. Per tali ragioni sono stati proposti valori di cut-off maggiori, ad esempio il 70%, questi valori così elevati, però, possono determinare un incremento significativo nel numero di falsi negativi e quindi di esplorazioni cervicali inutilmente prolungate. Al momento attuale, non è possibile identificare nel dosaggio intraoperatorio un cut-off del PTH in grado di predire nel 100% dei casi la presenza di malattia multighiandolare e ciò rappresenta il limite maggiore di questa metodica.

Nell'iperparatiroidismo secondario un ulteriore problema è rappresentato dalle alterazioni del metabolismo del PTH (rallentato catabolismo, emivita prolungata) in caso di insufficienza renale e dalla necessità di identificare un nuovo cut-off in grado di predire la radicalità dell'exeresi e quindi la guarigione con una accuratezza accettabile, in quanto quello del 50%, già individuato per l'iperparatiroidismo primario è assolutamente inadeguato. Si ritiene attualmente, in attesa di ulteriori studi che confermino a più lunga distanza i risultati, in termini di recidive, che un cut-off a 10 min del 70% possa essere sufficiente per predire la guarigione (intesa come assenza di iperparatiroidismo persistente) con una sensibilità dell'85% e specificità del 100%. In alcuni casi però potrebbero essere necessari più prelievi a più lunga distanza ed un cut-off anche superiore al 75%.

Nell'iperparatiroidismo terziario permangono le stesse problematiche poste dal coinvolgimento multighiandolare delle forme primarie e quindi un cut-off del 50% a 10 min sarebbe sufficiente a predire la guarigione con una sensibilità dell'84% e specificità del 100%, anche se sono talvolta necessari ulteriori prelievi ed un cut-off del 70%. Il dosaggio rapido intraoperatorio del PTH può essere molto utile anche nei reinterventi.

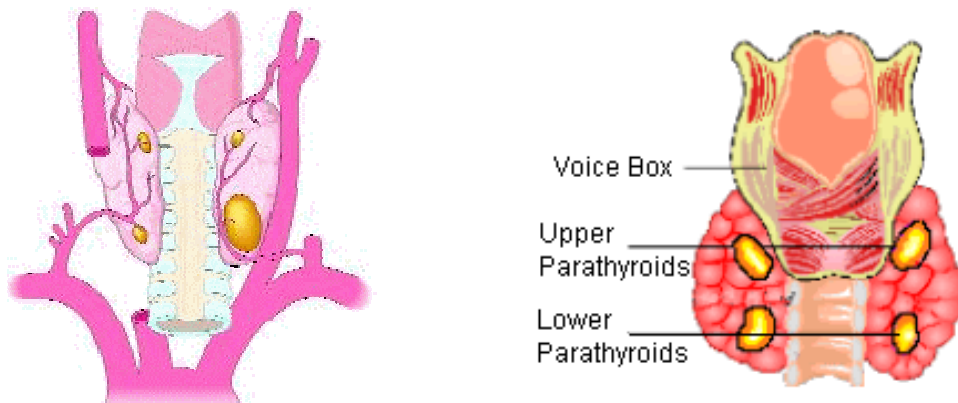
## TATTICA E TECNICA CHIRURGICA NEGLI IPERPARATIROIDISMI

**Il trattamento chirurgico nell'iperparatiroidismo primario** si differenzia a seconda del tipo di lesione responsabile della patologia. Con l'avvento del dosaggio intraoperatorio del PTH, la tattica chirurgica è notevolmente cambiata e si è di molto semplificata. Non sono più necessarie, infatti, tranne che in casi particolari, ampie dissezioni ed esplorazioni prolungate alla ricerca di tutte le paratiroidi, né quelle biopsie ghiandolari, molto discusse in passato, per riconoscere eventuali associazioni di iperplasie nelle altre ghiandole, una volta rimossa quella adenomatosa. Tutto questo oggi si può evitare grazie, appunto, alla possibilità di dosare in sala operatoria il PTH che fornisce indicazioni o meno sulla completezza dell'intervento eseguito o sulla necessità di ricorrere ad una esplorazione più ampia, nel caso che i risultati del dosaggio ormonale non siano rispondenti alle aspettative. Un altro elemento che in passato ha spesso creato problemi nella diagnosi intraoperatoria fra adenoma ed iperplasia e più raramente fra adenoma e carcinoma è l'esame istologico estemporaneo al congelatore, ormai quasi da tutti abbandonato, dal momento che il PTH può fornire molte risposte non solo in merito alla completezza o meno dell'intervento ma indirettamente anche nel discriminare tra adenoma singolo e patologia multighiandolare, anche se non fra adenoma e carcinoma. Per quest'ultima diagnosi l'esame istologico mantiene ancora tutta la sua validità, seppure con tutte le limitazioni che gli si devono riconoscere.

La lesione di più frequente riscontro è l'**Adenoma** (85-90% dei casi), nel caso in cui quest'ultimo sia stato localizzato preoperatoriamente, si può direttamente andare nella sede segnalata ed asportare la ghiandola ingrandita. Le dimensioni della ghiandola possono essere molto diverse, l'exeresi dell'adenoma deve avvenire con la massima accuratezza, evitando trazioni su di esso e soprattutto non usando strumenti appuntiti o grossolani che ne possano danneggiare la capsula. Il pericolo maggiore, infatti, in queste situazioni è la Paratiroidomatosi, conseguente alla rottura della capsula, che può predisporre a recidive locali il paziente per l'inseminamento di cellule paratiroidi che col tempo si accrescono. A questo punto è necessario essere certi che la ghiandola asportata sia l'unica ad essere responsabile della sintomatologia del paziente e che non esistano altri adenomi od una coesistente iperplasia nelle altre ghiandole, poiché ciò indurrebbe ad una esplorazione completa per la ricerca di tutte le ghiandole.

In caso di coesistente malattia multighiandolare (doppio adenoma od iperplasia) bisogna proseguire nella esplorazione accurata del collo, alla ricerca di tutte le ghiandole, osservando di ciascuna le dimensioni, la forma e l'aspetto. Le ghiandole iperplastiche sono in genere lievemente aumentate di volume, un doppio adenoma è più facile da reperire e spesso ha le stesse caratteristiche dell'adenoma già asportato e molto frequentemente è simmetrico ad esso. In caso di possibile, coesistente iperplasia la tattica prevede una più accurata esplorazione cominciando dalla ricerca della paratiroide omologa residua e procedendo successivamente sul lato opposto. Se l'aspetto, le dimensioni e la forma sono uguali per tutte, si dovrà eseguire la biopsia su una sola delle ghiandole; se invece si trova una ghiandola diversa per aspetto e forma, anche se di dimensioni normali, sarà questa ad essere biopsata. Qualora l'esame istologico estemporaneo confermi la diagnosi di iperplasia (peraltro non sempre attendibile) o in caso di difficoltà diagnostica, si deve trattare la patologia come una malattia multighiandolare.

In caso di mancata localizzazione preoperatoria dell'adenoma o di sospetto di malattia multighiandolare, la tattica prevede una accurata e completa esplorazione del collo alla ricerca di tutte le paratiroidi, sia nelle sedi tipiche che in quelle atipiche ed ectopiche. Dopo aver esplorato le sedi abituali di localizzazione delle ghiandole, bisognerà ricercarle nelle sedi atipiche, iniziando con l'allargamento dello spazio tiro-carotideo. Se non si trova la paratiroide superiore si può staccare il polo tiroideo superiore e lo si può abbassare per verificare l'eventuale presenza di un adenoma. Successivamente, medializzato il lobo tiroideo, si passa un dito dietro il faringe discendendo lungo l'esofago ed esplorando lo spazio pre-vertebrale alla ricerca di noduli: molti degli adenomi si trovano in questa sede. La dissezione esofagea deve procedere fino al mediastino, sulla guida del sondino naso-gastrico posizionato precedentemente dall'anestesista. Analoga dissezione dovrà essere fatta nello spazio intertracheoesofageo. In caso di paratiroide inferiore mancante, si dovrà liberare il polo tiroideo inferiore, portarlo verso l'alto, in modo da poter eseguire una tiectomia cervicale la più completa possibile, perché la gran parte degli adenomi ectopici delle paratiroidi inferiori si trovano soprattutto nei corni timici e non raramente anche nel corpo timico. In caso di ricerca ancora negativa si dovrà aprire ed esplorare accuratamente la guaina carotidea. Sedi ectopiche più rare sono la regione mediastinica ed eccezionalmente quella sotto-mandibolare. Bisogna ricordare che una piccola percentuale di adenomi si trova nel contesto della tiroide e quindi si dovrà prendere in considerazione l'asportazione di parte di essa, in presenza di noduli sospetti, apparentemente non tiroidei. Nell'eventualità di un mancato reperimento dell'adenoma e nel sospetto di una localizzazione mediastinica, non bisogna praticare subito la sternotomia,, ma rinviare tale procedura ad un secondo tempo, dopo una più accurata diagnostica strumentale ed optando, una volta localizzato l'adenoma, per una eventuale esplorazione mediastinica video-assistita, meno traumatizzante ed anche più accettata dal paziente.



ADENOMA DELLA PARATIROIIDE INFERIORE

La seconda lesione, in ordine di frequenza, responsabile di un Iperparatiroidismo primitivo è rappresentata dall'**Iperplasia** (15-20% dei casi). In questo caso, come nel caso dell'**Iperparatiroidismo secondario**, ci troviamo di fronte ad una patologia multighiandolare e il presupposto essenziale è il reperimento di tutte le ghiandole, cosa che si ottiene esplorando accuratamente sia le sedi tipiche che quelle atipiche in regione cervicale. L'obiettivo dell'intervento chirurgico nell'iperparatiroidismo secondario, non potendo curare una patologia cronica ed evolutiva, che per definizione colpisce la totalità del tessuto paratiroideo, è finalizzato alla riduzione quantitativa del parenchima iperplastico e quindi della

secrezione del PTH per il tempo più lungo possibile, senza peraltro determinare un ipoparatiroidismo. Quest'ultimo, infatti, è altrettanto dannoso per il tessuto osseo (determinando la sindrome dell'osso adinamico) ed in caso di trapianto renale, può diventare fortemente sintomatico, sino alla evidenza di una tetania conclamata.

La chirurgia deve essere condotta con esplorazioni cervico-mediastiniche complete, bilaterali ed estremamente scrupolose, finalizzate alla identificazione di tutte le ghiandole e di eventuali abbozzi sovranumerari, anche in posizione ectopica che, diventando iperplastici, possono assumere una rilevanza anche sul piano funzionale. Attualmente tale obiettivo è conseguibile soltanto con la chirurgia tradizionale e, secondo noi, con la chirurgia radio-guidata, essendo gli approcci mini-invasivi almeno per il momento controindicati.

In caso di **Iperparatiroidismo terziario** la strategia chirurgica dovrà seguire gli stessi criteri che nelle forme secondarie, con la peculiarità di dover effettuare interventi più precoci ed altrettanto radicali per preservare l'organo trapiantato dall'ipercalcemia e dalla conseguente ipercalcemia

Una volta individuate tutte le ghiandole, le differenti opzioni tecniche sono rappresentate dalla *Paratiroidectomia subtotale*, dalla *Paratiroidectomia totale con autoinnesto o, senza autoinnesto*.

L'approccio chirurgico è quello classico già descritto per l'iperparatiroidismo primario, con la peculiarità di dover obbligatoriamente identificare almeno 4 ghiandole più eventuali paratiroidi sovranumerarie.

È necessario esplorare anche le più comuni sedi di localizzazioni ectopiche, esplorando, per le paratiroidi superiori, i recessi retro faringei, retroesofagei, mediastinici posteriori e mediamente al polo tiroideo superiore, e per le paratiroidi inferiori, il mediastino antero-superiore, il legamento tirotoimico o lo stesso timo. A casa della frequenza con cui abbozzi sovranumerari possono essere contenuti a livello timico (più del 30% dei casi), è praticamente obbligatorio effettuare una timectomia bilaterale trans-cervicale indipendentemente dal tipo di intervento scelto.

*La paratiroidectomia totale con autotrapianto* prevede due tempi strategici di grande importanza.

Il primo consiste nella ricerca e nell'asportazione di tutte le ghiandole e la loro conferma istologica, in caso di dubbi sulla loro natura (paratiroidi, grasso, noduli tiroidei) e nella timectomia. Tutte le ghiandole asportate vanno conservate in soluzione fisiologica (se l'innesto viene eseguito immediatamente) o in un liquido particolare (liquido di Waymouth assieme a del siero del paziente e dimetilsolfossido) e quindi crioconservate, in caso si voglia eseguire l'autoinnesto in un tempo successivo, ad esempio, dopo aver verificato l'insorgenza di ipocalcemia certa ed aver escluso l'esistenza di altra o altre ghiandole dimenticate.

Se l'autoinnesto viene eseguito subito, si sceglierà la ghiandola più regolare (in genere la regolarità e l'assenza di noduli nel suo contesto corrispondono nella gran parte dei casi ad una iperplasia diffusa!). Anche se questa non può essere considerata una regola certa, si ritiene che l'iperplasia nodulare esponga più frequentemente ad d'ingrandimento dei residui e quindi a recidiva. La ghiandola prescelta per l'innesto viene quindi sezionata e ridotta in quadratini di 1 mm, ciascuno dei quali (10-15 frammenti) verrà inserito in uno o più tasche ricavate nel muscolo brachiale dell'avambraccio non dominante o opposto a quello che ospita l'accesso arterovenoso per l'emodialisi. Le piccole dimensioni degli innesti sono importanti per il successivo attecchimento ghiandolare.

Se si decide di effettuare l'autoinnesto successivamente, perché si nutre qualche dubbio sulla certezza della totalizzazione della paratiroidectomia, la

ghiandola prescelta dovrà essere criocongelata a -70 °C. L'innesto potrà essere fatto nei giorni o nei mesi successivi, dopo aver valutato lo stato calcemico del paziente. È buona regola, prima di eseguire l'innesto, valutare la vitalità della ghiandola conservata, ponendone una piccola porzione in coltura e misurando il PTH secreto in vitro. La vitalità delle paratiroidi crioconservate e quindi la loro capacità di secernere PTH diminuisce, infatti, col passare del tempo. Per questo motivo non è consigliabile aspettare molti mesi prima di eseguire l'innesto.

La sede di impianto deve essere marcata per facilitarne la individuazione in caso di reinterventi.

*La paratiroidectomia subtotale* prevede il reperimento di tutte le paratiroidi, la cui natura, in caso di dubbio, deve essere confermata con l'esame istologico estemporaneo e l'asportazione di 3 paratiroidi e di 3/4 o 4/5 della quarta, lasciando in situ un frammento ghiandolare ben vascolarizzato di volume pari a 30-50 mg, magari marcandolo con filo non riassorbibile e clip in zone limitrofe, per facilitarne la individuazione in caso di eventuali reinterventi.

Prima della asportazione è bene visualizzare tutte le ghiandole per poter decidere quale deve essere la Paratiroide da risparmiare e lasciare in sede: solo dopo avere eseguito la scelta si asporteranno le altre tre ghiandole. In genere è preferibile preservare una paratiroide inferiore, più accessibile in caso di reintervento perché le ghiandole superiori sono più posteriori e molto vicine al nervo ricorrente che quindi, è esposto a possibili lesioni in caso di reintervento. Dopo la exeresi, conviene eseguire un dosaggio del PTH o, in caso di chirurgia radioguidata, la eventuale presenza di radioattività residua (come vedremo in seguito), questo mette al riparo da eventuali dimenticanze di altre ghiandole sovranumerarie che potrebbero essere state lasciate in sede. Proprio per ridurre questa possibilità, la paratiroidectomia, sia essa subtotale o totale con autoinnesto, deve sempre prevedere, prima della conclusione dell'intervento, l'asportazione del timo per via cervicale, perché questo, nel 30% dei casi, contiene paratiroidi sovranumerarie.

In entrambi i casi, se è possibile, è buona norma crioconservare alcuni frammenti ghiandolari da reinnestare, nel caso in cui l'intervento sia complicato da ipoparatiroidismo per mancato attecchimento del reimpianto o per necrosi del moncone residuo. La paratiroide più idonea ad essere lasciata in sede (ove si opti per una exeresi subtotale) o eventualmente da trapiantare e crioconservare (in casi di exeresi totali) è solitamente la meno sovvertita dal processo iperplastico, cioè la più piccola, circondata possibilmente da tessuto adiposo, non nodulare. È stato, infatti, dimostrato che le recidive sono minori selezionando ghiandole affette da iperplasia diffusa (recidive nel 4-15% dei casi) piuttosto che nodulare (recidive nel 33-61%). Per essere certi della scelta della paratiroide più idonea è stato da taluni proposto anche l'utilizzo intraoperatorio di un microscopio in vivo.

Un'alternativa suggerita da pochi centri è la *paratiroidectomia totale* senza autotrapianto, che è ritenuta indicata soltanto in pazienti anziani non candidati a trapianto di rene. Questa tecnica azzerava virtualmente il rischio di recidive e persistenze, determinando un ipoparatiroidismo definitivo, che non è sintomatico per il concomitante stato di acidosi metabolica e che può essere, seppur parzialmente, trattato con terapia calcio-vitaminica ed adattando il tenore calcico nel bagno dialitico. Esso comporta, però, un'adinamia che danneggia ulteriormente il tessuto osseo e diviene fortemente sintomatico, fino alla tetania, nel caso in cui venga effettuato un trapianto renale.

Le varie tecniche differiscono teoricamente per il tasso di Iperparatiroidismo persistente e/o recidivante e di Ipoparatiroidismo postoperatorio.

*La paratiroidectomia totale con autotrapianto*, infatti, sarebbe gravata da minori percentuali di iperparatiroidismo persistente e recidivo (e quindi minore necessità di reinterventi) ma da una maggiore incidenza di ipoparatiroidismo (in caso di mancato attecchimento del reimpianto) rispetto alla *Paratiroidectomia subtotale*. La presenza del reimpianto a livello brachiale permette, inoltre, di effettuare, in caso di recidiva, dei test che ne confermino l'origine extra cervicale (Test di Casanova) e di praticare un eventuale reintervento in anestesia locale, in caso di necessità, in un distretto di più facile accesso rispetto a quello cervicale.

In realtà non ci sono in letteratura prove della superiorità di una opzione chirurgica rispetto alle altre, tranne che per la *paratiroidectomia totale* senza reimpianto, che è usualmente controindicata nei pazienti più giovani ed in quelli candidati al trapianto renale, per il grave rischio di ipoparatiroidismo definitivo.

Da questa complicità non sarebbe esente neanche la *paratiroidectomia subtotale* per la quale è stata da alcuni riportata una prevalenza di ipoparatiroidismo variabile dal 29 al 38%, a causa della necrosi ischemica del moncone paratiroideo. Anche se la paratiroidectomia totale è gravata da una percentuale di persistenze minore rispetto alla subtotale, i risultati a lungo termine, in termini di iperparatiroidismo recidivante, sarebbero sovrapponibili e variabili tra il 6 e il 14%.

Gli insuccessi nella chirurgia dell'iperparatiroidismo secondario sono dovuti essenzialmente alla presenza di ghiandole sovranumerarie o ectopiche di difficile identificazione e dalla difficoltà di valutare la quantità e qualità del tessuto da reimpiantare o da preservare in situ.

La conseguente persistenza o recidiva di malattia indica la esecuzione di un reintervento, che a livello cervicale è indaginoso e talora anche rischioso per le possibili lesioni ricorrenti, ma può essere disagevole anche a livello del reimpianto, poiché la recidiva a tale livello può assumere caratteristiche pseudo-infiltrative, rendendo necessarie demolizioni muscolari ampie.

Il reintervento deve avere come obiettivo la totalizzazione della paratiroidectomia, crioconservando, se è possibile, alcuni frammenti nel caso in cui il conseguente ipoparatiroidismo non sia tollerato da paziente. In ogni caso il reintervento dovrebbe essere preceduto da indagini di localizzazione (TAC, RMN, e soprattutto scintigrafia al sestaMIBI). In caso di reimpianto a livello brachiale, il test di Casanova permette di identificare l'origine della recidiva a livello brachiale o cervicale, effettuando dosaggi del PTH nel braccio controlaterale prima e dopo aver escluso il deflusso venoso dal braccio sede dell'innesto con un bracciale pneumatico.

In seguito all'intervento di Paratiroidectomia i valori di PTH crollano rapidamente, tanto da poter determinare un'ipocalcemia anche grave, spesso associata a ipofosforemia, che può persistere per settimane o mesi dopo l'intervento ed è espressione della "sindrome dell'osso affamato" (Hungry Bone Syndrome) che sottrae calcio e fosfato al liquido interstiziale.

Sebbene l'ipocalcemia sia raramente sintomatica a causa della concomitante acidosi metabolica, è possibile talvolta osservare intorpidimento, parestesie, crampi, tetania e persino convulsioni che a loro volta possono determinare fratture ossee. La tetania e le convulsioni possono essere anche osservate durante la dialisi, se l'effetto alcalinizzante prevale sulla cessione di calcio dal bagno dialitico al sangue, determinando un calo del calcio ionizzato. L'ipocalcemia, quindi, deve essere prevenuta e trattata con alte dosi di calcitriolo e calcio, per via orale o endovenosa. Nell'immediato periodo postoperatorio sono utili determinazioni frequenti della calcemia per modulare le infusioni di calcio.

## TECNICHE CHIRURGICHE TRADIZIONALI

L'esplorazione cervicale bilaterale completa rappresenta ancora oggi, a distanza di quasi 80 anni dal primo intervento chirurgico per iperparatiroidismo effettuato da Mandl nel 1925, il gold standard con cui tutte le tecniche chirurgiche alternative devono confrontarsi. L'esplorazione bilaterale per via cervicotomica prevede l'identificazione di almeno 4 paratiroidi e l'asportazione di quelle macroscopicamente patologiche; questa strategia è in grado di garantire percentuali di successo, in termini di guarigione biologica, superiori al 95%, con mortalità nulla e morbilità inferiore all'1%. Questo approccio permette di riconoscere e trattare con successo tutti i tipi di patologia paratiroidea, da quelli ad interessamento unighiandolare a quelli a coinvolgimento multighiandolare (doppi adenomi, iperplasia), alle localizzazioni ectopiche minori (quelle accessibili direttamente attraverso l'esplorazione cervicale, comprese le intratimiche), fino ai rarissimi casi di carcinoma paratiroideo. Non sono molti in chirurgia gli interventi in grado di assicurare risultati così brillanti, con costi contenuti, senza l'impiego di tecnologie sofisticate. L'elemento discriminante in questa strategia, ovviamente, è rappresentato dall'abilità del chirurgo, dalla sua esperienza e dalle conoscenze di embriologia, anatomia chirurgica e patologia paratiroidea. Infatti le più alte percentuali di guarigione si riscontrano solo in centri di riferimento; mentre è stato calcolato che, in centri dotati di minore esperienza, in cui vengano praticate in meno di 10 paratiroidectomie per anno, gli insuccessi e di conseguenza le persistenze di malattia possono superare anche il 30%. Negli ultimi anni, tuttavia, il miglioramento delle tecniche di localizzazione pre ed intraoperatorie, la possibilità di dosare il PTH intraoperatoriamente e la chirurgia radioguidata, hanno determinato il rapido sviluppo di tecniche chirurgiche alternative all'intervento classico.

L'indicazione assoluta all'intervento classico è rappresentata dalla malattia multighiandolare, essa è tipica, oltre che dei pazienti con Iperparatiroidismo secondario e terziario, anche in rare forme di Iperparatiroidismo primario, e di varie forme di Iperparatiroidismo familiare. In questi casi è necessario esplorare tutte le paratiroidi, ricercare eventuali localizzazioni ectopiche e ghiandole sovranumerarie ed in alcuni i casi praticare una timectomia per asportare paratiroidi intratimiche. La mancanza di una localizzazione preoperatoria rappresenta il 15-20% delle attuali indicazioni all'esplorazione bilaterale e questa condizione rende impossibile un approccio focalizzato. Si aggiunga che l'impossibilità di localizzare preoperatoriamente una paratiroide patologica con almeno due metodiche di imaging, è indicativa, nel 30% dei casi, di una patologia multighiandolare.

La presenza di un gozzo multinodulare o comunque di una patologia tiroidea associata, per i quali è indicato il trattamento chirurgico, rappresenta la più importante indicazione all'approccio tradizionale. In queste condizioni, infatti, l'identificazione delle paratiroidi patologiche può risultare tecnicamente difficoltosa. La presenza di noduli tiroidei è, inoltre, causa frequente di falsi positivi delle tecniche di imaging ed in questi casi la localizzazione preoperatoria può essere inaffidabile. Il sospetto di un Carcinoma paratiroideo, è una condizione rara ma che deve far optare per un approccio classico, sostenuto più che dalla volontà di esplorare tutti i siti paratiroidi, dalla necessità di trattare la neoplasia in maniera radicale, praticando la paratiroidectomia in blocco con l'emitiroidectomia e la eventuale linfadenectomia.

La tecnica chirurgica classica prevede il posizionamento del paziente sul tavolo operatorio con il collo in iperestensione, può essere utile far posizionare un sondino naso-gastrico per poter eseguire più facilmente l'esplorazione dello spazio prevertebrale e periesofageo. L'incisione arciforme secondo Kocher viene praticata 2 dita trasverse al di sopra del manubrio sternale per poi essere approfondita, attraverso il tessuto sottocutaneo, fino al platisma, al di sotto del quale inizia la dissezione del lembo mio-cutaneo superiore che viene continuata per via smussa fino al livello della cartilagine tiroidea. Il lembo superiore va quindi trazione verso l'alto, verso il basso, invece, non è necessario un ampio scollamento, ma è utile procedere fino ad aprire il giugulo, in caso di poli tiroidei bassi o di dissezione del tessuto timico. La dissezione procede lungo la linea mediana (linea alba cervicale), separando i due muscoli pretiroidei, si procede alla legatura delle vene tiroidee medie e quindi alla liberazione e medializzazione dei lobi tiroidei, per poter effettuare, per via smussa, l'allargamento dello spazio tiro-carotideo. In questo tessuto lasso, compreso tra trachea e fascio vasco lo-nervoso, si dovrà indirizzare la ricerca delle ghiandole, dopo aver ricercato e liberato per via smussa il peduncolo dell'arteria tiroidea inferiore, in questa zona, infatti, sono comprese le paratiroidi ed i nervi laringei inferiori. Una volta identificata l'arteria tiroidea inferiore (che vascolarizza sia le paratiroidi inferiori che quelle superiori) ed il nervo ricorrente bilateralmente, si visualizza direttamente la regione paratiroidea superiore (posta supero-lateralmente rispetto al nervo ricorrente) e successivamente quella inferiore (infero-medialmente rispetto al nervo, in prossimità della faccia posteriore del polo inferiore del lobo tiroideo).

L'intervento prevede una prima fase di esplorazione che deve essere completa ed effettuata bilateralmente, finalizzata al riconoscimento di almeno 4 paratiroidi nelle sedi di localizzazione più tipiche e seguita dalla asportazione delle paratiroidi con aspetto macroscopico patologico. La dissezione deve essere praticata con accuratezza, per non causare emorragie né ledere i nervi laringei, preservando la vascolarizzazione delle paratiroidi normali. Lesioni dei peduncoli vascolari nelle ghiandole normali sono, infatti, causa dell'immediato infarcimento emorragico della paratiroide, responsabile di ipoparatiroidismo post operatorio che, insieme alle lesioni del ricorrente, rappresentano le complicanze maggiori di questa chirurgia. Nel caso in cui non tutte le ghiandole siano identificabili in posizione ortotopica, è necessario ampliare l'esplorazione alle più comuni sedi di ectopia, in maniera accurata, il più possibile atraumatica, esangue e metodica, evidenziandone ogni nodulo sospetto su cui, in caso di dubbio, si eseguirà un esame istologico estemporaneo per accertarne la natura.

La medializzazione del lobo tiroideo consente innanzitutto l'esplorazione del polo superiore e della sua porzione latero-posteriore, poiché è proprio in questa sede che si dovrà ricercare la Paratiroide superiore. Essa si trova idealmente proiettata nella porzione superiore della regione circolare prima menzionata, al di sopra dell'incrocio tra arteria tiroidea inferiore e nervo ricorrente, ricoperta da tessuto adiposo.





**MEDIALIZZAZIONE DEL LOBO TIROIDEO ED  
ESPOSIZIONE DELLE PARATIROIDI**

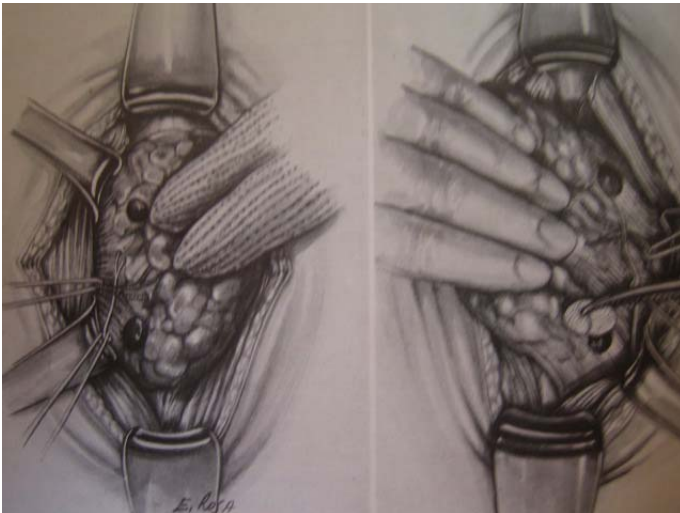
Le paratiroidi superiori di solito sono localizzate più profondamente, rispetto a quelle inferiori ed assumono rapporti più stretti con il nervo laringeo inferiore, il quale quindi deve essere identificato preventivamente ed isolato fino al suo ingresso in laringe. Una volta identificata la ghiandola, bisogna evitare di ischemizzarla e prima di qualunque decisione bisogna andare a reperire le altre.

Le paratiroidi inferiori sono invece più superficiali e mediali rispetto al nervo ricorrente ed all'arteria tiroidea inferiore, anche se devono essere ricercate su un territorio più esteso nello spazio tiro-carotideo. Esse possono localizzarsi al livello della faccia anteriore del polo inferiore del lobo tiroideo, in corrispondenza della superficie posteriore del legamento tiro-timico, nel timo stesso o più lateralmente, in prossimità dei punti di sfioccamento dell'arteria tiroidea inferiore. La loro ricerca è spesso più difficile per una maggiore variabilità di sede.

Per iniziare la sua ricerca, perciò, bisogna spingersi più in basso, sempre con il lobo tiroideo medializzato e tirato verso l'alto. Per prima cosa si ricerca il nervo ricorrente in prossimità dell'arteria tiroidea inferiore, perché abitualmente la Paratiroide inferiore si trova davanti al nervo. La mancata identificazione di una paratiroide in posizione tipica deve far sospettare la presenza di una ectopia. Per il reperimento di queste ghiandole è necessario tenere presente lo sviluppo embriologico e la migrazione ghiandolare. In caso di paratiroide superiore non in posizione ortotopica ed in assenza di una ectopia acquisita per gravità verso il basso, è necessario esplorare i siti di ectopia congenita più frequente, ovvero le regioni intercricotiroidea, laterofaringea, pre-vertebrale o retroesofagea, intertracheoesofagea e quella lungo il peduncolo tiroideo superiore. Talvolta queste localizzazioni sono evidenziabili soltanto dopo aver liberato, sezionato e trazionato verso il basso e lateralmente il polo tiroideo superiore.

In caso di mancato reperimento di una paratiroide inferiore, è utile considerarne la localizzazione intratiroidea, solitamente in sede immediatamente sottocapsulare, soprattutto se è presente un tireopatia nodulare. In tali casi è indicata la resezione polare inferiore del lobo tiroideo. Altre possibili localizzazioni ectopiche sono quelle del fascio vascolo-nervoso giugulo-carotideo, in posizione alta (in corrispondenza della biforcazione carotidea) o bassa (al livello del mediastino, all'interno del timo oppure più raramente al di fuori) o nell'avventizia del tronco arterioso brachio-cefalico. L'assoluta impossibilità di identificare una paratiroide patologica a livello cervicale, deve fare sospettare una ectopia maggiore mediastinica, come si verifica nelle localizzazioni a livello della finestra aortopolmonare o in quelle mediastiniche profonde.

Identificata la paratiroide patologica, essa deve essere disseccata completamente dalle strutture circostanti, come la tiroide, l'esofago e soprattutto i nervi laringei, evitando lesioni della capsula (fonte di possibile diffusione cellulare). La dissezione deve essere finalizzata a scheletrizzare completamente il peduncolo vascolare, che va legato e sezionato, evitando di lasciare frammenti di tessuto patologico.



ISOLAMENTO DEL RICORRENTE E DELL'A. TIROIDEA INF.

Nel caso più frequente di un adenoma paratiroideo singolo (85%), si rinvencono 3 paratiroidi normali ed una francamente patologica, che può quindi essere asportata determinando la guarigione di malattia nel 100% dei casi. In una minoranza di pazienti (5% circa) è possibile rinvenire due paratiroidi normali e due macroscopicamente patologiche (doppio adenoma). In questo caso è necessario asportare i due adenomi e può essere utile biopsizzare almeno un'altra ghiandola per escludere la presenza di una malattia multighiandolare coinvolgente, a livello microscopico, anche le paratiroidi restanti.

Nel 10% dei casi, e negli Iperparatiroidismi secondari, infine, è possibile identificare 4 ghiandole francamente iperplastiche, seppure in modo notevolmente asimmetrico per la prevalenza di alcune sulle altre. In questa evenienza la esplorazione deve essere estesa alla ricerca di possibili paratiroidi sovranumerarie, poiché anch'esse possono essere affette da iperplasia e deve essere associata sempre l'asportazione del timo, spesso sede di ghiandole sovranumerarie.

Il trattamento consiste nella *paratiroidectomia subtotale*, ovvero nell'asportazione di 3 paratiroidi e nella resezione di 2/3 o 3/4 dell'ultima, lasciando quindi in sede una quantità di ghiandola pari a quella di una paratiroide normale.

È preferibile preservare il frammento della ghiandola meno voluminosa, possibilmente una paratiroide inferiore, in quanto più distante dal nervo ricorrente e quindi di più facile aggressione in caso di reintervento, avendo cura di conservare un peduncolo vascolare trofico e vitale, in quanto la necrosi del moncone determina un ipoparatiroidismo di difficile gestione e mal tollerato. Il moncone deve anche essere marcato con clips ed un filo non riassorbibile, per facilitarne il

reperimento in caso di reintervento. Per questo motivo è consigliabile scegliere la paratiroide da preservare, all'inizio dell'intervento, ed effettuare la resezione parziale prima dell'asportazione delle altre paratiroidi in modo da poterne controllare la vitalità durante l'intervento. In caso di necrosi del moncone sarà allora possibile selezionare un'altra paratiroide su cui effettuare la resezione parziale oppure convertire l'intervento in una paratiroidectomia totale con autotrapianto.

La tecnica della *Paratiroidectomia totale con autotrapianto*, alternativa alla Subtotale, prevede l'asportazione delle quattro ghiandole patologiche. Queste vanno immerse in un liquido di coltura refrigerato a +4 °C, finché la loro consistenza aumenta al punto da poterle affettare con un bisturi a lama sottile.

Se si prevede di eseguire l'innesto immediatamente, la ghiandola o le ghiandole prescelte possono essere momentaneamente conservate in soluzione fisiologica sterile. Si preparano 3-4 gruppi di fettine di 10-15 frammenti paratiroidi, delle dimensioni di 1 mm circa e si innestano in tasche muscolari ricavate a livello del muscolo brachioradiale dell'avambraccio non dominante sul suo versante volare, mentre alcune vanno crioconservate a -190 °C. Le tasche muscolari devono essere chiuse con dei punti non riassorbibili, di modo che siano facilmente reperibili in caso si debba reintervenire per aumentare l'innesto o ridurlo in tempi successivi.

Nei casi di iperplasia multighiandolare possono essere presenti ghiandole sovranumerarie ectopiche in posizione intratimica, per cui è consigliabile effettuare la timectomia trans-cervicale.

## TECNICHE CHIRURGICHE MININVASIVE

Il miglioramento delle indagini di localizzazione preoperatoria, lo sviluppo e l'applicazione delle nuove tecnologie alla chirurgia endocrina (strumentazione per video-endoscopia, sonde per chirurgia radioguidata), la possibilità di dosare il PTH intraoperatorio, hanno determinato, negli ultimi anni, dei cambiamenti significativi nel trattamento chirurgico degli Iperparatiroidismi.

La scintigrafia al sestaMIBI, eventualmente praticata anche con tecnica SPECT, associata alla ecografia con sonde ad alta frequenza, permette di localizzare una ghiandola iperfunzionante con una accuratezza superiore al 90%.

Il dosaggio intraoperatorio del PTH con tecnica rapida, inoltre, è in grado di documentare la guarigione della malattia con una accuratezza superiore al 97%, soprattutto negli iperparatiroidismi primari, mentre è ormai da tutti accettato il fatto che, la mancata diminuzione del paratormone al termine dell'intervento, sia predittiva della presenza di ulteriore tessuto paratiroideo patologico iperfunzionante, come avviene in caso di malattia multighiandolare, con un margine di errore inferiore al 5%.

Tutti questi ausili rendono oggi possibile l'impiego di tecniche di chirurgia mini-invasiva, capaci di ottenere la risoluzione della malattia con un intervento praticato con un approccio selettivo, anziché dopo una esplorazione cervicale bilaterale classica.

In chirurgia delle paratiroidi, tuttavia, la definizione stessa di approccio mini-invasivo si presta a numerosi fraintendimenti, venendo, talvolta, indicati come tali sia interventi condotti attraverso una cervicotomia di dimensioni standard, ma con esplorazione limitata o comunque unilaterale, che interventi di esplorazione bilaterale "mirata" praticati, peraltro, con l'ausilio della videoendoscopia o della chirurgia radioguidata, attraverso una limitata via di accesso.



PARATIROIDECTOMIA MINI-INVASIVA

Le tecniche mini-invasive, rispetto alla classica esplorazione cervicale bilaterale, presentano alcuni vantaggi, a volte molto evidenti, altre invece più discutibili, in rapporto al tipo di tecnica impiegata. Quale che sia quella prescelta, la chirurgia mini-invasiva, deve poter garantire risultati almeno sovrapponibili a quelli della chirurgia tradizionale che, come già evidenziato, è in grado di conseguire indici di guarigione di malattia a lungo termine superiori al 95% dei casi, con mortalità nulla, complicanze inferiori al 5% e costi minimi per la mancanza di tecnologie particolari.

La chirurgia mini invasiva, seppure con variazioni correlate al tipo di tecnica adottata ed alle diverse casistiche, è in grado di conseguire gli stessi risultati (e talvolta anche migliori), solo dopo un'accurata selezione dei pazienti.

In tutte le casistiche più cospicue, infatti, il ricorso agli approcci mini invasivi varia tra il 70% ed il 55%.

In pazienti adeguatamente selezionati, le percentuali di successo e di casi di IPT Persistente (cioè che compare entro 6 mesi dall'intervento) sono assolutamente sovrapponibili a quelli dei pazienti operati per via tradizionale; il numero di casi di IPT Recidivo (ovvero a distanza di più di 6 mesi dall'intervento) non sembra essere aumentato, almeno con i follow-up attualmente disponibili).

La mancata o non corretta selezione dei pazienti determina, invece, una percentuale di insuccessi inaccettabile. Per questo motivo è necessario definire rigidi criteri di indicazione e controindicazione alla esecuzione delle varie metodiche mini invasive. Le *indicazioni* prevedono la presenza di una localizzazione preoperatoria certa, l'assenza di pregressa chirurgia cervicale, l'assenza di patologia tiroidea associata (gozzo nodulare voluminoso, tiroidite) e la sicurezza che non ci si trovi di fronte ad un carcinoma.

Le *controindicazioni* possono essere assolute o relative e variare in rapporto alla tecnica utilizzata ed all'esperienza degli operatori.

La principale controindicazione all'approccio mini invasivo è rappresentata dalla mancanza di una localizzazione preoperatoria, in quanto in assenza di tale elemento, risulta impossibile indirizzare la dissezione. Questa eventualità, inoltre, è fortemente predittiva di IPT da coinvolgimento multighiandolare.

Alcune tecniche mini invasive (come quella video-assistita per via mediana) sono potenzialmente in grado di effettuare una esplorazione cervicale bilaterale, peraltro raramente completa e sistematica (come quella cervicotomica classica), notevolmente indaginosa e con tempi operatori prolungati. Queste caratteristiche rappresentano la causa più frequente di conversione dell'intervento alla chirurgia tradizionale. In tutte le casistiche numericamente più importanti le conversioni attuate per tale evenienza rappresentano una percentuale non trascurabile, che si attesta tra il 6% ed il 13%.

Gli esiti di un pregresso intervento cervicale rappresentano una controindicazione soltanto relativa alla chirurgia mini-invasiva. Il tessuto cicatriziale, infatti, impedisce che la dissezione sia esangue, effettuabile in tempi accettabili ed in condizioni di sicurezza. Ove si disponga di una localizzazione preoperatoria certa e della possibilità di dosaggio intraoperatorio del PTH, queste esplorazioni focali possono essere addirittura più vantaggiose. In caso di reintervento, infatti, la dissezione di un nervo laringeo ricorrente, controlateralmente alla paratiroide patologica e la ricerca di ghiandole di fatto normali, possono essere manovre inutili e talora pericolose, per la possibilità di lesioni e per una più elevata percentuale di ipoparatiroidismo post operatorio. Alcune tecniche mini-invasive, come ad esempio quella radioguidata, possono trovare paradossalmente proprio nei reinterventi una importante indicazione. La presenza di una patologia tiroidea che necessiti di un trattamento chirurgico, come un voluminoso gozzo nodulare o una tiroidite, sono altre controindicazioni alla chirurgia mini invasiva. Infatti la esecuzione di una exeresi tiroidea comporta il notevole allungamento dei tempi operatori e talvolta può richiedere la conversione per la estrazione del pezzo chirurgico. La presenza di fenomeni di tiroidite e di una tireopatia nodulare, inoltre, rendono difficoltosa la dissezione, oltre ad aumentare considerevolmente la percentuale di falsi positivi alle indagini di localizzazione preoperatoria.

Il sospetto di un carcinoma paratiroideo è una controindicazione assoluta, anche se non esistono dei fattori predittivi certi, un IPT acuto o una calcemia elevata e livelli di PTH molto alti con presenza di una massa voluminosa o addirittura palpabile, devono sconsigliare il ricorso a tecniche mini invasive.

In questi casi solo la chirurgia tradizionale è in grado di asportare la massa in blocco con le strutture circostanti, realizzando una exeresi radicale in tessuto sano ed evitando, fra l'altro, la diffusione della malattia per paratireomatosi. Per lo stesso motivo si deve evitare di asportare attraverso tali accessi adenomi paratiroidei voluminosi. La dissezione in spazi ristretti di ghiandole voluminose (> 3 cm) è indaginoso, espone al rischio di effrazioni capsulari con insembramento locale e paratireomatosi e può necessitare di conversione dell'intervento per l'estrazione della massa attraverso l'incisione cutanea. La riduzione della sintomatologia dolorosa è stata inequivocabilmente dimostrata, così come sono evidenti i risultati estetici. Analogamente, il minore disagio legato all'intervento ed avvertito dal paziente, che può apparire di interesse limitato nelle localizzazioni cervicali, diviene assolutamente discriminante nelle localizzazioni mediastiniche.

La percentuale di complicanze (ematomi, infezioni e lesioni ricorrenti), una volta completata la curva di apprendimento, è sovrapponibile a quella degli interventi per via tradizionale. È necessario sottolineare, però, che la dissezione che si effettua con queste tecniche è sicuramente più indaginoso e che i positivi risultati citati sono riproducibili soltanto in centri di riferimento con buona esperienza sia di chirurgia tradizionale che mini-invasiva.

Con gli approcci mini-invasivi è stata ampiamente dimostrata la riduzione dei casi di ipoparatiroidismo post operatorio. Le esplorazioni mirate o monolaterali, infatti, riducono il rischio di lesione di altre paratiroidi normali, abbassando l'incidenza di ipoparatiroidismo dal 4% della chirurgia tradizionale allo 0%.

In alcune esperienze è stata evidenziata anche una riduzione dei costi, in quanto con queste tecniche sarebbe possibile diminuire la durata dei tempi operatori e della degenza post operatoria.

La durata della degenza rappresenta un altro problema irrisolto, in quanto se è vero che con gli approcci mini invasivi è possibile effettuare un intervento in regime ambulatoriale, è ugualmente vero che lo stesso si può fare anche con un approccio cervicotomico classico. È più corretto affermare che, nei pazienti sottoposti a Paratiroidectomia, non è il tipo di intervento che influenza la durata della degenza post operatoria, ma piuttosto il tipo di patologia la cui caratteristica principale è l'entità della calcemia.

Le caratteristiche che probabilmente meglio definiscono il concetto di chirurgia mini-invasiva sono rappresentate dalla possibilità di eseguire un intervento con un minimo trauma tissutale, con una dissezione "mirata", con incisioni limitate e con l'eventuale ausilio di tecnologie dedicate.



ESEMPLI DI PARATIROIDECTOMIE MINI-INVASIVE

In base a questa definizione, possiamo considerare interventi di chirurgia mini-invasiva: la paratiroidectomia *mini-cervicotomica semplice per via aperta*, quella *video assistita*, quella *endoscopica* e quella *radioguidata*.

La *Paratiroidectomia semplice mini-cervicotomica per via aperta* non differisce in alcun tempo dalla classica esplorazione bilaterale, se non per la

disponibilità di un campo operatorio molto più limitato: l'incisione, infatti, di circa 2 cm, viene praticata direttamente al di sopra della zona di sospetta localizzazione della paratiroide patologica. Il campo operatorio può essere illuminato con una lampada frontale e la visione magnificata con l'utilizzo di occhialini ingranditori, in questo modo, in mani esperte, sono possibili anche esplorazioni bilaterali, che talora però possono risultare incomplete e comunque indaginose.

La *Paratiroidectomia video-assistita per via mediana* prevede l'utilizzo di un endoscopio di 5 mm a 30°, di un applicatore di clips da 2 mm o pinza bipolare, di forbici, dissectori ed eventualmente di altri strumenti di piccolo calibro. L'incisione di accesso (15 mm) viene eseguita al di sopra del giugulo, in posizione lievemente più cefalica rispetto alla classica cervicotomia, si separano, con l'ausilio di piccoli divaricatori, i muscoli pretiroidei, viene medializzato il lobo tiroideo e, grazie all'uso dell' endoscopio, che facilita il riconoscimento del nervo laringeo inferiore, delle paratiroidi normali e di quelle patologiche con una visione decisamente superiore a quella ottenibile in corso di esplorazione tradizionale, si procede all'isolamento ed alla dissezione della ghiandola patologica. La tecnica prevede l'utilizzo del dosaggio intraoperatorio del PTH, anche se la esplorazione può essere anche proseguita bilateralmente alla ricerca delle paratiroidi controlaterali. Questa tecnica presenta il vantaggio di poter effettuare esplorazioni senza insufflazione di gas; essa, terminata la curva di apprendimento, è ben riproducibile in quanto ripercorre in cervicoscopia le stesse tappe della chirurgia tradizionale e permette, in teoria, di praticare una esplorazione bilaterale, completa anche se con tempi operatori più lunghi.

La *Paratiroidectomia endoscopica* prevede l'utilizzo di un trocar di accesso per l'ottica ed altri 2 per gli strumenti operatori che vengono posizionati a livello cervicale, successivamente con l'ausilio di gas (CO<sub>2</sub>) a bassa pressione (4-8 mmHg) inizia la dissezione e la ricerca delle ghiandole patologiche che può risultare particolarmente difficile, a causa dell'angusto spazio operatorio disponibile. La tecnica necessita di una curva di apprendimento particolarmente lunga, e per questo motivo è poco utilizzata.

La *Paratiroidectomia endoscopica per via laterale* prevede un'incisione cutanea di 15 mm praticata sul bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, attraverso questa incisione viene inserito un trocar di 10-12 mm per l'endoscopio a 0° e per l'insufflazione di CO<sub>2</sub> ad una pressione inferiore a 10 mmHg. Altri due piccoli trocar da 2,5 mm, per ospitare gli strumenti da dissezione, vengono inseriti 3-4 cm al di sopra e al di sotto del incisione cutanea principale. La dissezione, quindi, è praticata usando strumenti da 2 mm attraverso i due trocar nello spazio latero-tiroideo, è possibile isolare il nervo ricorrente ed entrambe le paratiroidi, individuata la ghiandola patologica, questa viene liberata dalle strutture adiacenti, il suo peduncolo vascolare viene isolato e repertato con una pinza da presa. A questo punto i trocar vengono rimossi, attraverso l'incisione cutanea l'adenoma repertato precedentemente viene identificato ed asportato per via aperta. Questa tecnica presenta lo svantaggio di poter eseguire solo esplorazioni monolaterali e per tale motivo è indispensabile il sistematico dosaggio intraoperatorio del PTH. In caso di adenomi delle paratiroidi inferiori, risulta essere più indaginosa delle altre tecniche. Questa metodica, grazie all'approccio diretto, visualizza molto meglio gli adenomi delle paratiroidi superiori, più profondi e posteriori e male evidenziabili con gli approcci endoscopici e video-assistiti per via anteriore.

La *Paratiroidectomia radioguidata*, secondo la nostra esperienza, può essere la tecnica che meglio di ogni altra può sommare i vantaggi delle tecniche mini-invasive con quelle chirurgiche tradizionali

## LA CHIRURGIA RADIOGUIDATA

La Chirurgia Radioguidata è una tecnica che consente l'identificazione in sede chirurgica di determinate strutture anatomiche mediante la preliminare somministrazione di composti radioattivi che si concentrano nel loro contesto.

La nascita ed il successo della Chirurgia Radioguidata derivano dalla difficoltà a localizzare alcune strutture, infatti, al giorno d'oggi nessun'altra tecnica è in grado di aggiungersi alla tradizionale ispezione e palpazione chirurgica, ed alla sua validità nel ridurre i tempi dell'intervento, risparmiando i tessuti sani e rendendo quindi possibile una chirurgia sempre più conservativa e "mirata".

Il principio base consiste nella introduzione preoperatoria di un radiofarmaco (per via interstiziale o endovenosa) che, localizzatosi grazie a proprie caratteristiche in un particolare organo o tessuto, ne consente la rilevazione mediante opportune sonde a rilevazione fotonica.

I principali radio-composti impiegati sono di tre categorie:

- Traccianti colloidali, somministrati per via interstiziale, che tendono a seguire il deflusso linfatico ed a fissarsi per fagocitosi nel tessuto reticolo-endoteliale linfonodale, impiegati per questo nella ricerca del Linfonodo Sentinella.

- Traccianti oncotropi di natura non immunologica (di cellularità, recettoriali, di vitalità, di metabolismo), somministrati per via endovenosa che marcano determinate tipologie tumorali.

- Traccianti oncotropi di natura immunologica (anticorpi monoclonali e loro frammenti peptidici), somministrati per via endovenosa, anch'essi in grado di marcare particolari tumori (Chirurgia radioimmunoguidata o RIGS).

I principali isotopi impiegati sono il  $^{99m}\text{Tc}$ -Tecnezio, alcuni isotopi dello Iodio (perlopiù Iodio-125, qualche volta lo Iodio-131 e lo Iodio-123) e talora l'Indio-111, tutti in grado di essere rilevati efficacemente dalle sonde di comune impiego.

La Chirurgia Radioguidata viene proposta in un numero sempre crescente di situazioni, la sua importanza come già accennato nasce dalla sua estrema precisione nel localizzare determinati tessuti mediante la sonda e nel guidare in modo appropriato il chirurgo nella resezione. Ma nasce anche dalla rilevante necessità di implementare tecniche diagnostiche accurate non invasive o minimamente invasive che provvedano alla stadiazione linfonodale pre- o intraoperatoria. Ciò è ancora più importante se si tiene conto che la ricerca di micro-metastasi in linfonodi regionali è ad esempio uno dei parametri più importanti nella stadiazione e nella valutazione diagnostica dei tumori di origine epiteliale.

Da punto di vista delle finalità, quindi, la chirurgia radioguidata ha come vantaggio rispetto alla chirurgia non radioguidata di potere localizzare più velocemente e con maggior precisione strutture anatomiche quali ad esempio linfonodi, ingrandimenti paratiroidei, tumori primitivi ancora molto localizzati, recidive loco-regionali ovvero metastasi resecabili con intento radicale. Ciò conduce ad incisioni sempre più limitate e con minor impatto estetico (ad esempio nel collo o in sede mammaria).

La Chirurgia Radioguidata è stata studiata e proposta in due principali ambiti chirurgici:

- La ricerca del linfonodo sentinella,

- La ricerca di tumori benigni funzionanti (adenomi paratiroidei) o dotati di malignità locale (osteoma osteoide), ovvero di tumori maligni e loro metastasi loco-regionali o a distanza.



## **LA PARATIROIDECTOMIA MINIINVASIVA RADIOGUIDATA M.I.R.P.**

La Paratiroidectomia mini-invasiva radioguidata è una tecnica postulata da Norman nel 1996 in Florida, adesso divenuta alternativa alla procedura chirurgica standard. Questa tecnica consiste nella localizzazione radioguidata di paratiroidi ingrandite ed iperfunzionanti, mediante iniezione endovenosa preoperatoria e scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-MIBI. Essa sfrutta l'affinità del tessuto paratiroideo per il sestaMIBI, un radio farmaco utilizzato per la scintigrafia paratiroidea.

Il sestaMIBI non è specifico per il tessuto paratiroideo, venendo captato anche dalla tiroide, da cui però viene rilasciato più precocemente. Questa caratteristica farmaco cinetica determina la formazione del cosiddetto "periodo finestra" (2-3,5 ore), in cui il radiotracciante si accumula prevalentemente nel tessuto paratiroideo patologico prima di essere completamente eliminato. In questo periodo la rilevazione della radioattività con una sonda collegata ad un gamma-counter portatile è in grado di indirizzare la dissezione verso la sede della paratiroide patologica.

Per questa metodica sono utilizzabili diversi protocolli. Il primo prevede l'iniezione di 740MBq di sestaMIBI, seguita successivamente da una scintigrafia standard con rilevazioni sino a due ore ed in caso di positività della captazione, l'avvio del paziente direttamente in sala operatoria per l'esecuzione dell'intervento "nel periodo finestra".

Questo protocollo ovviamente presuppone la possibilità di coordinare l'attività della sala operatoria con quella del servizio di medicina nucleare, oppure di eseguire due volte la scintigrafia in giorni separati, somministrando quindi dosi più alte di radiofarmaco.

In alternativa è possibile selezionare pazienti in cui è già stata effettuata una scintigrafia che ha evidenziato un'area di iperfissazione ed iniettare il giorno stesso dell'intervento (30-60 min prima), all'atto dell'induzione anestesiológica, direttamente in sala operatoria, una dose notevolmente più bassa (37 MBq) di sestaMIBI. In tal caso l'irradiazione del paziente e del personale risulta inferiore, le problematiche logistiche ed organizzative sono minori, ma sono possibili falsi positivi in quanto l'intervento viene effettuato al di fuori del "periodo finestra", con conseguente persistenza di captazione anche da parte del parenchima tiroideo.

Indipendentemente dalla tecnica prescelta, l'intervento consiste nella misurazione metodica della radioattività su tutta l'area cervicale, con una sonda collegata ad un gamma counter portatile (del tipo utilizzato per la tecnica del linfonodo sentinella), alla ricerca di un'area di elettiva captazione individuata mediante la lettura del gradiente di radioattività sull'apparecchio. Su questa zona si esegue una piccola incisione cutanea di circa 2 cm, nel caso si tratti di un singolo adenoma, che viene approfondita fino a consentire l'introduzione della sonda nel campo operatorio. Questa, opportunamente direzionata dalla osservazione dei picchi di radioattività, indicherà la direzione verso la quale continuare la dissezione fino a giungere all'identificazione e quindi all'asportazione di un singolo adenoma o di più ghiandole patologiche, nel caso di un coinvolgimento multighiandolare.



**GAMMA-COUNTER INTRAOPERATORIO**

La tecnica radioguidata si può giovare del dosaggio intraoperatorio del PTH, oppure, in alternativa ad esso od in caso di sua indisponibilità, può essere utile il ricorso alla cosiddetta "regola del 20%", secondo la quale una radioattività della massa asportata (misurata in conti/secondo) superiore di almeno il 20% rispetto a quella del campo operatorio dopo la exeresi, sarebbe in grado di dimostrare la natura paratiroidea della massa asportata e di escludere la presenza nel campo operatorio di ulteriori ghiandole patologiche. Con questo criterio sarebbe possibile predire la radicalità dell'intervento e la guarigione della malattia con un'accuratezza vicina al 100%, anche senza effettuare l'esame istologico estemporaneo ed il dosaggio del PTH.



**USO INTRAOPERATORIO DEL GAMMA COUNTER**

La Paratiroidectomia radioguidata presenta il vantaggio, rispetto ad altre tecniche, di poter essere utilizzata, nel caso di adenomi singoli, anche in anestesia locale, ma soprattutto di essere utilissima in caso di reinterventi (quando la presenza di tessuto cicatriziale rende molto difficoltosa la identificazione delle paratiroidi patologiche) e nelle localizzazioni in siti ectopici. Una eccezione negativa è rappresentata dalle localizzazioni mediastiniche profonde, a causa dell'interferenza della captazione miocardica.

Le limitazioni all'utilizzo di questa tecnica (oltre alla necessità di disporre di una sonda per chirurgia radioguidata) possono essere di tipo logistico (rispetto rigoroso dei tempi di somministrazione del radiofarmaco, necessità di coordinamento tra programmazione dell'attività operatoria e disponibilità del medico nucleare), di tipo radio-protezionistico (necessità di effettuare rilievi dosimetrici per il personale esposto in sala operatoria) e soprattutto di tipo tecnico. Infatti essa non può essere utilizzata se le ghiandole paratiroidee non captano il sestaMIBI ed in presenza di noduli tiroidei che, captando il sestaMIBI, possono depistare la dissezione e rendere l'intervento più difficoltoso.

## COMPLICANZE DELLA CHIRURGIA

La chirurgia delle paratiroidi è caratterizzata da percentuali di successo altissime, scarsissime complicanze e mortalità praticamente nulla. Le complicanze, infatti, si riscontrano in una percentuale inferiore al 5%, questo nelle casistiche dei Centri dotati di esperienza specifica in tale settore.

Le complicanze della chirurgia delle paratiroidi possono essere:

**Iperparatiroidismo persistente** dovuto al mancato reperimento delle ghiandole iperfunzionanti o per la presenza di ghiandole sovranumerarie o ectopiche;

**Ipoparatiroidismo post-operatorio** che deve essere ben differenziato dalla ipocalcemia post-operatoria da Sindrome dell'Osso Affamato, in cui alla rimozione delle paratiroidi ipersecernenti consegue un naturale, brusco calo della calcemia. Tale complicanza, difficilmente prevedibile è relativamente più frequente nei pazienti con Iperparatiroidismo grave ed inveterato e nei soggetti nei quali concomita un deficit di vitamina D. Questo ipoparatiroidismo è però transitorio e dura un periodo variabile di tempo fino alla ripresa funzionale delle paratiroidi residue. Tale condizione, perciò, non va considerata una complicanza, ma talvolta l'effetto desiderato dell'intervento stesso, e può essere trattata con somministrazione di calcio e di vitamina D per via orale con regressione usualmente in qualche settimana.

L'ipoparatiroidismo post-operatorio propriamente detto, invece, può essere sia transitorio che permanente, ed è causato, in corso di esplorazione cervicale completa e bilaterale, dall'eventuale danno iatrogeno determinato a carico delle paratiroidi normali, dopo asportazione di un adenoma singolo. Esso è, pertanto, virtualmente assente in caso di esplorazione unilaterale. Tale complicanza può anche far seguito ad una Paratiroidectomia subtotali, in caso di coinvolgimento multighiandolare, quando il moncone di ghiandola residua risulta insufficiente o va in necrosi per la mancata conservazione dell'apporto vascolare. Questa grave complicanza che si manifesta con bassi livelli di calcemia e di PTH, può diventare fortemente invalidante e si manifesta con parestesie ed è in casi più gravi, con astenia profonda, crampi o addirittura tetania. Nei casi più gravi si rende necessario il ricovero e la somministrazione endovenosa di boli di calcio gluconato, in genere, però, la situazione è meno eclatante e la sintomatologia può essere controllata con terapia calcio-vitaminica orale.

**La Paratiroidectomia** si verifica in caso di effrazione capsulare della ghiandola che comporta l'impianto in situ di cellule adenomatose che continuano a secernere PTH, comportando una recidiva della malattia.

**Le lesioni nervose** rappresentano la complicanza più grave e spesso più pericolosa, sono a carico dei nervi laringei inferiori e l'incidenza può variare tra 0 e 0,8%. Si possono avere paralisi *monolaterali* con disfonia e talvolta disfagia o paralisi *bilaterali*, che possono comportare oltre alla disfonia di od alla completa afonia, una importante disfagia con inalazione di alimenti e conseguente ab ingestis, causa di bronco polmoniti, o dispnea da ostruzione laringea. Tale evenienza è rarissima ma diventa più frequente in caso di reinterventi.

Le lesioni nervose e quindi le conseguenti paresi possono essere transitorie, risolvendosi spontaneamente entro i primi sei mesi dall'intervento nell'80% dei casi o permanenti, anch'essi possono diventare asintomatiche a causa dei fenomeni di compenso della corda vocale controlaterale.

**Gli ematomi e le infezioni della ferita** sono complicanze più rare e in genere meno pericolose

## ESPERIENZA PERSONALE

Dal febbraio 2003 a giugno 2005, presso il nostro reparto, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 8 pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in corso di insufficienza renale cronica, di età compresa tra 44 e 62 anni ed in trattamento dialitico da 4 a 12 anni (media 8 anni).

L'indicazione all'intervento chirurgico è derivata dalla comparsa e dall'aggravamento delle manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo nonostante tutti i pazienti fossero stati sottoposti a terapia medica con sali di calcio e/o di magnesio, controllo della iperfosforemia con opportuna dieta e somministrazioni di chelanti del fosforo. La vitamina D attiva era somministrata quotidianamente o trisettimanalmente per os o per venam.

Ulteriore indicazione all'intervento sono stati considerati i livelli ematici di paratormone superiore a 600 pg/ml nonostante la terapia medica, sintomatologia dolorosa ossea, prurito, calcifilassi, osteodistrofia, iperfosforemia, iperfosfatemia alcalina, ipercalcemia o prodotto calcemia x fosforemia superiore a 60 mg/dl.

Tra le manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo 3 pazienti presentavano osteodistrofia, 2 pazienti calcificazioni ectopiche con pancreatiti e nefrolitiasi.

La calcemia media pre-operatoria dei pazienti era 11,6 mg/dl, la fosforemia media pre-operatoria 6,8, il PTH pre-operatorio medio 457 pg/ml.

L'intervento chirurgico è consistito nell'identificazione di tutte le ghiandole paratiroidiche con esplorazione sistematica del collo e del mediastino antero-superiore previa somministrazione preoperatoria di 99mTc MIBI, seguita dall'uso intraoperatorio del gamma counter (tranne che in un caso).

In 5 casi è stata eseguita una paratiroidectomia subtotale con asportazione dell'omento tireotimico, in 1 caso è stata eseguita una paratiroidectomia totale ed in 2 casi è stata effettuata una paratiroidectomia cosiddetta incompleta non essendo stata reperita una ghiandola. All'esame istologico 6 pazienti presentavano iperplasia diffusa (75%) e 2 pazienti iperplasia nodulare (25%).

Dopo l'intervento di tutti i pazienti sono stati trattati con vitamina D3 con l'aggiunta di calcio nelle paratiroidectomie totali.

I risultati immediati sono stati soddisfacenti in quanto la paratiroidectomia è un intervento ben tollerato anche da pazienti in condizioni non brillanti, come lo sono quelli affetti da insufficienza renale cronica.

La calcemia si è normalizzata nelle 24-48 ore post-operatorie nei 5 pazienti trattati con la paratiroidectomia subtotale, nei 2 pazienti trattati con paratiroidectomia incompleta, invece, il valore del calcio ionizzato non si è normalizzato, anche se è diminuito. Il PTH è sceso a valori accettabili in 25-35 giorni in tutti i pazienti eccetto in quelli sottoposti a paratiroidectomia incompleta.

Le complicanze riscontrate comprendono 1 caso di ipocalcemia con ipoparatiroidismo post-operatorio nel paziente sottoposto a paratiroidectomia totale, dovuto a necrosi del moncone ghiandolare residuo per mancata conservazione dell'apporto vascolare, in questo caso la sintomatologia è stata controllata con terapia calcio-vitaminica per via orale.

L'altra complicanza che è stata riscontrata, in un paziente sottoposto a paratiroidectomia incompleta, è rappresentata da una ipercalcemia persistente. In questo caso, per motivi organizzativi, non è stato possibile effettuare l'intervento con la tecnica radioguidata, ed il mancato reperimento di ghiandole sovranumerarie od ectopiche ha comportato, di conseguenza, un iperparatiroidismo persistente.

## CONCLUSIONI

Nonostante l'evoluzione e l'arricchimento del bagaglio farmacologico disponibile, la paratiroidectomia costituisce un elemento terapeutico imprescindibile nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario sia per i pazienti in dialisi che per quelli trapiantati di rene.

In accordo con le linee-guida della Società Italiana di Nefrologia, secondo la nostra esperienza, le principali indicazioni all'intervento chirurgico, nei pazienti in trattamento dialitico, sono rappresentate da elevati livelli di PTH ( $> 500$  pg/ml) e dai segni di osteite fibrosa associati ad almeno uno dei seguenti fattori resistenti alla terapia medica: ipercalcemia, iperfosforemia, calcificazioni ectopiche progressive, sintomatologia clinica severa; la calcifilassi, invece, costituisce un'indicazione assoluta all'intervento.

Un'ulteriore interessante indicazione è rappresentata dall'aumento delle dimensioni delle paratiroidi: un volume ghiandolare maggiore di  $0,5 \text{ cm}^3$  o di  $1 \text{ cm}$  di diametro (peso corrispondente di circa  $1 \text{ g}$ ) si associa, infatti, ad una refrattarietà al trattamento intermittente con calcitriolo ed a una iperplasia nodulare istologica delle paratiroidi stesse.

La tecnica chirurgica che rappresenta il gold standard nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario è la paratiroidectomia previa esplorazione bilaterale completa delle logge cervicali con identificazione delle quattro paratiroidi, a causa del coinvolgimento tipicamente multighiandolare che la malattia comporta.

È indicata inoltre l'esecuzione di una timectomia per via trans-cervicale per la frequente localizzazione a tale livello di tessuto paratiroideo ectopico o soprannumerario.

Per tutti questi motivi, secondo noi, la chirurgia radioguidata può essere di grande ausilio: con questa tecnica, infatti, il chirurgo ha il grande vantaggio di conoscere preoperatoriamente la posizione delle quattro paratiroidi, l'esplorazione cervicale bilaterale, quindi, può essere condotta in maniera più "mirata" e quindi più sicura e il rischio di complicanze (lesioni vascolari e nervose) è minore.

L'uso del gamma-counter intraoperatorio, inoltre, dopo aver identificato e rimosso le paratiroidi iperfunzionanti, consente di misurare la radioattività residua (regola del 20%) e di essere sicuri quindi, dopo aver esplorato le sedi di possibili localizzazioni ectopiche, di aver rimosso tutto il tessuto paratiroideo patologico senza necessità del dosaggio intraoperatorio del PTH che, come abbiamo visto, in caso di coinvolgimento multighiandolare risulta essere poco attendibile.

Per quanto riguarda i tipi di intervento da effettuare, la **Paratiroidectomia totale** è considerata da molti come intervento di scelta nei pazienti anziani e senza prospettive di trapianto renale per il vantaggio di ridurre al minimo il rischio di recidive e quindi di un ulteriore intervento, mal sopportato da tali pazienti che presentano un rischio operatorio cinque volte maggiore; l'ipocalcemia da essa prodotta è, peraltro, ben tollerata perché compensata dalla concomitante acidosi metabolica. Altri autori viceversa non concordano con tale indirizzo e sottolineano il carattere invalidante, di difficile controllo a lungo termine, della totale mancanza di paratiroidi. È opinione corrente ed assolutamente condivisibile che esso rappresenti l'intervento di scelta nei casi di iperparatiroidismo persistente o recidivo, purché sia disponibile la possibilità di crio-conservazione delle paratiroidi.

**La Paratiroidectomia totale con autotrapianto** è un intervento in linea teorica molto seducente in quanto consente di asportare il tessuto paratiroideo iperplastico nella sua totalità al collo e nel mediastino, di reimpiantarne una quantità nota nell'avambraccio e sorvegliarne quindi la secrezione; essa

consentirebbe di incrementare, con reimpianto differito di frammenti ghiandolari crio-conservati, la funzione in caso di ipoparatiroidismo post-operatorio o di ridurla in caso di ipersecrezione conservando quindi l'ottimizzazione quantitativa del tessuto funzionante. Tutto questo insieme alla grande facilità di attecchimento dell'innesto ed alla bassa incidenza di ipoparatiroidismo post-operatorio (dal 2 al 4%) ha suscitato inizialmente consensi entusiastici.

Tuttavia, nel corso degli anni sono emerse alcune problematiche connesse: la prima e più importante è rappresentata dalla difficoltà in caso di ipercalcemia o di recidiva di diagnosticare la sede del tessuto iperfunzionante: se esso sia nell'avambraccio oppure sia localizzato nel collo o nel mediastino. Si deve inoltre sottolineare che l'autotrapianto praticato al momento del primo intervento di paratiroidectomia non ha semplificato, anche nelle casistiche più ampie, l'iter diagnostico ed il trattamento chirurgico dei pazienti che hanno presentato iperparatiroidismo persistente o recidivo.

Altro inconveniente di rilievo della metodica è costituito dal fatto che l'exeresi chirurgica delle ghiandole impiantate è un intervento difficile nell'esecuzione ed impreciso nella quantizzazione del tessuto da asportare: gli autotrapianti rimossi per recidiva, infatti, mostrano un atteggiamento invasivo nei confronti del connettivo e dei muscoli circostanti ed in qualche caso può essere presente una degenerazione neoplastica dell'innesto. Di qui la deduzione che l'autoinnesto può favorire l'iperplasia e la possibile degenerazione del tessuto paratiroideo. In altri studi, inoltre, non sono state trovate differenze significative in merito all'ipocalcemia post-operatoria tra la paratiroidectomia totale con autotrapianto e la paratiroidectomia subtotale.

**La Paratiroidectomia subtotale**, primo intervento eseguito in ordine storico-cronologico da Stanbury nel 1960, ha dato ottime prove di essere la procedura più fisiologica e semplice da realizzare: essa, infatti, con l'ausilio del gamma-counter intraoperatorio, permette di preservare in situ un certo volume di tessuto paratiroideo per garantire uno stato di normofunzione. molta attenzione va posta a conservare un frammento ben vascolarizzato di ghiandola per evitare la necrosi (ipoparatiroidismo postoperatorio) e quindi la tetania la cui frequenza varia tra il 10 ed il 25% in alcune casistiche.

Inoltre, secondo molti Autori ed in accordo con la nostra esperienza, con questa tecnica è minore anche la percentuale di iperparatiroidismo persistente. Tale complicanza, infatti, è dovuta alla presenza di ghiandole sovranumerarie misconosciute, e riguarda indistintamente tutte le tecniche di paratiroidectomia.

È opinione condivisa che un'accurata ispezione del campo chirurgico sia essenziale nel reperimento di ghiandole sovranumerarie come lo è d'altronde la rimozione cervicale del tessuto timico: tali manovre si giovano in maniera indubbia delle tecniche radioguidate, come abbiamo già detto, infatti, l'uso del gamma-counter intraoperatorio, dopo l'iniezione del sestaMIBI, facilita l'identificazione delle paratiroidi iperfunzionanti, rappresentando la migliore soluzione del problema.

In definitiva, dall'esperienza di molti Autori e nostra, si può concludere che la Paratiroidectomia subtotale radioguidata rappresenta l'approccio terapeutico più soddisfacente, nel caso di un Iperparatiroidismo secondario, per semplicità di esecuzione, risultati, minori complicanze e migliore gestione dei pazienti nel follow-up.

## Bibliografia ;

- 1) Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14
- 2) Wang CA. The anatomie basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183:271
- 3) Gilmour JR, Martin WJ. The weight of thè parathyroid glands. *J Pathol Bact* 1987;34:431
- 4) Wang CA, Gaz RD, Moncure AG. Mediastinal parathyroid exploration: a clinical and pathologic study of 47 cases. *World J Surg* 1986;10:687
- 5) Fraker DL, Doppman JL, Shawker TH, Marx SJ, Spiegel AM, Norton JA. Undescended parathyroid adenoma: An important etiology for failed operations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990;14:342
- 6) Thompson NW, Eckhauser FÉ, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982;92:814
- 7) Cohn KH, Silen WS. Lessons of parathyroid reoperations. *Am. J Surg* 1982;144:511
- 8) Curley IR, Wheeler MH, Thompson NW, Grant CS. The challenge of the middle mediastinal parathyroid. *World J Surg* 1988;12:818
- 9) McHenry C, Jarosz H, Henkin R, Lawrence AM, Paloyan E. Resection of parathyroid tumor in the aorto-pulmonary window. *Surgery* 1988;104:1090
- 10) Udekwu AO, Kaplan EE, Wu TC, Arganini M. Ectopie parathyroid adenoma of the lateral triangle of the neck: report of two cases. *Surgery* 1987;101:114
- 11) Joseph MP, Nadol JB, Goodman ML. Ectopic parathyroid tissue in the hypofaryngeal mucosa (pyriforma sinus). *Head Neck Surg* 1982;5:70
- 12) Pyrtek LJ, Painter RL. An anatomic study of the relationship of the parathyroid glands. *Surg Gynecol Obstet* 1964;119:509
- 13) Heath H, Hodgson SF, Kennedy M. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302:189
- 14) Melton LJ. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 1991;6(Suppl2):S25
- 15) Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;21:174
- 16) Keating FRJr, Cook EN. Recognition of primary hyperparathyroidism: analysis of 24 cases. *J Am Med Assoc* 1945;129:994
- 17) Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114:593
- 18) Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5353
- 19) Bilezikian P, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *Journal of Internal Medicine* 2005;257:6
- 20) Palmer M, Jacobsson G, Akerstrom G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcemia in a health survey: A 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest* 1988;8:39

- 21) Lindstedt G, Nystrom E, Lundberg P-A, Johansson E, Eggertsen R. Screening of an elderly population in primary care for primary hyperparathyroidism. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10:192
- 22) Sorva A, Valvanne J, Tilvis RS. Serum ionized calcium and the prevalence of primary hyperparathyroidism in age cohorts of 75, 80 and 85 years. *J Intern Med* 1992;231:309
- 23) Stenstrom G, Heedman P. Clinical findings in patients with hypercalcemia: a final investigation based on biochemical screening. *Acta Med Scand* 1974;195:473
- 24) Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287
- 25) Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 1990;264:581
- 26) Bondeson AG, Bondeson L, Thompson NW. Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine: not only a coincidence? *Surgery* 1989;106:1025
- 27) Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *British Journal of Anaesthesia* 2000;85:29
- 28) Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:254
- 29) Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *Journal of Internal Medicine* 2005;257:27
- 30) Gittes RF, Radde IC. Experimental model for hyperparathyroidism: effect of excessive numbers of transplanted isologous parathyroid glands. *J Urol* 1996;95:595
- 31) Parfitt M. Parathyroid growth: normal and abnormal. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA eds. *The Parathyroids*, 2nd edition, 2001. San Diego, Academic Press, 293
- 32) Brossard J, Lepage R, Cardinal H, Roy L, Rousseau L, Dorias C, d'Amour R. Influence of glomerular filtration rate on non-(I-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. *Clin Chcm.* 2000;46:697
- 33) Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John M, Rao S, Schmidt-Gayk H, Cantor T. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Min Res* 2001; 16:605
- 34) Silverberg SJ, Brown IN, Bilezikian JP, Deftos LJ. A new highly sensitive assay for parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Rcs.* 2000; 15: S167
- 35) Bilezikian JP, Potts JT Jr, Iil-Hajj Fuleihan Ci et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;S7:53
- 36) Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000Jul;85:29
- 37) Luong KVQ, Nguyen LTH. Coexisting hyperthyroidism and hyperparathyroidism with vitamin D deficient osteomalacia in a Vietnamese immigrant. *Endocr Pract* 1996;2:250
- 38) Lumb GA, Stanbury SW. Parathyroid function in vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism. *AmJ Med* 1974;54:S33



- 39)Kaplan EL, Yoshiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. *Ann Surg* 1992;215:300
- 40)Doppman JL. Preoperative localization of parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism. In: Bilczikian JP, Marcus R, Levine MA (eds) *The Parathyroids*, 2 edition, San Diego, Academic Press; 2001: 475.
- 41)Hajiott DJyngkaran T Panagamuwa C, Mili D, Stearns MP Preoperative localization of parathyroid adenoma: ultrasonography, sestamibi scintigraphy or both? *Clin Otolaringol*. 2004;29:549.
- 42)Fayet P, Hoeffel C, Fulla Y, et al. Technetium-99m-sestamibi, magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism. *BrJ Radiol*. 1997;70:459
- 43)Levin KE, Clark OH. Localization of parathyroid glands. *Annu Rev Med*. 1988;39:29
- 44)Loney EL, Buscombe JR, Hilson AJW, Davenport A, Francis IS: Preoperative imaging of parathyroid glands. *Lancet*. 1999;354:1819
- 45)Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC. 99mTc-Sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989;10:791
- 46)Bernard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois ME, Bisson G. Rapid wash-out of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med*. 1995;36:241
- 47)Leslie WD, Riese KT, Dupont JO, Teterdy AE. Parathyroid adenomas without sestamibi retention. *Am J Nucl Med*. 1995;20:699
- 48)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;25:527
- 49)Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Lind P. Comparison between 99mTc-tetrofosmin/pertechnetate subtraction scintigraphy and 99mTc-tetrofosmin SPECT for preoperative localization of parathyroid adenoma in an endemic goiter area. *Invest Radiol*. 2000;35:453
- 50)Hishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound, and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med*. 1988;39:320
- 51)Lumachi F, Ermani M, Basso S, Zucchetta P, Borsate N, Favia G. Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: which technique should be chosen? Population-based analysis of 253 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland detection. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:63
- 52)Hetrakul N, Civelek AC, Stag C A, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 2001;130:1011
- 53)Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A, Franzius C, Schipper ML, Wagner M, Hoffken H, Sitter H, Rothmund M, Joseph K, Nies C. Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J Surg* 2004;28:100
- 54)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 Dec;134:1038;1041

- 55) Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med*.2005;30:1
- 56) Ahuja KT, Wong ASC, Ching MK, Fung JYW, Lau EHY, Yuen AD. Imaging for primary hyperparathyroidism — what beginners should know. *Clinical Radiology* 2004;59:967
- 57) NIH Consensus Development Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593
- 58) Bilezikian JP, Potts JT Jr, GEH Fuleihan, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a Workshop on Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21<sup>st</sup> Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353
- 59) Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary Hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993;95:197
- 60) Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Survival after diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998;1(4):115
- 61) Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessow I, Melsen F, Heickendorff L, Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up. *Bone* 1999;25:589
- 62) Bilezikian JP, Polis JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions- bridging in the past with future. *J Bone Miner Res* 2002; 17:5
- 63) Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:297
- 64) Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. To treat or not to treat: conclusions from the NIH Consensus Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2275
- 65) Sudhaker Rao D, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5415
- 66) Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2275
- 67) Talpos GB, Bone HG, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, Divine G W, Riio DS. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patients description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 2000;128:101
- 68) Sywak MS, Knowlton ST, Pasieka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health consensus guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery* 2002;132:1019
- 69) Eigelberger MS, Cheah WK, Huarte PH, Streja L, Dtiq QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann Surg* 2004;239:528
- 70) Nilsson H, Lundgren E, Ekblom A, Ljungha H S, Rastad J. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. New North American guidelines discussed from a Swedish perspective. *Lakartidningen* 2003;100:3848

- 71)Andress, DL, Oti, SM, Maloney, NA, Sherrard, DJ. Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1985;312:468
- 72)AmannK, Cross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085
- 73)Drueke TB, Zingraff J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:386
- 74)Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. US-guided percutaneous fine needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:412
- 75)Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang C. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;104:1121
- 76)Irvin GL III, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *AmJ Surg* 1991;162:299"
- 77)Charter AB, Howanitz PJ. Intraoperative Testing for Parathyroid Hormone: A Comprehensive Review of the Use of the Assay and the Relevant Literature. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 127,11,1424.
- 78)Irvin GL III, Deriso GT. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *AmJ Surg* 1994;168:466
- 79)Al-Fehaily M, Clark OH. Persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Ann It Chir* 2003;74:423
- 80)Levin KE, Clark OH. The reasons for failure in parathyroid operations. *Arch Surg* 1989; 124:911
- 81)Westra WH, Pritchett DD, Udelsrnan R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of frozen section. *Ani J Surg Pathoi* ]998;22:538
- 82)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; 124:559
- 83)Boggs JE, Irvin GL III, Carneiro DM, Molinari AS. The evolution of parathyroidectomy failures. *Surgery* 1999;126:998
- 84)Thompson GB, Grand CS, Perrier ND et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg* 1999;134:699
- 85)Irvin GL III, Molinari AS et al. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg* 1998;229:874
- 86)Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barré M, D'amour P. Accumulation of a non-( 1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3923
- 87)PragerG.RissP, Bicglmayer C, NiederleB. The role of intraoperative quick PTH measurements in primary hyperparathyroidism. *Ann Ital Chir* 2003;74:395
- 88)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;146:783

