

Il ruolo del dosaggio del PTH intraoperatorio nella terapia chirurgica dell'iperparatiroidismo



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 91-96

Anna Maria Romani, Alessandra Panarese, Valentina La Torre, Daniele Pironi, Daniela Sardella, Elvira Mancini, Sandro Mazzaferro, Stefano Arcieri, Angelo Filippini

Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico "Umberto I", Dipartimento di Scienze Chirurgiche, U.O.C. Chirurgia generale ed Endocrina (Direttore: Prof. A. Filippini).

The role of intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of hyperparathyroidism

BACKGROUND: *Intraoperative parathyroid hormone (iPTH) assay (QPTH) in combination with preoperative localization, permits a less invasive operative approach in the treatment of hyperparathyroidism. A 50% reduction of the intraoperative PTH level, misured within 15 minutes with an immunochemistry system of III generation (ICMA), shows the completeness of the hypersecretive tissues surgical removal.*

PATIENTS AND METHODS: *From June 2003 to December 2005 a series of 39 patients underwent target parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone assay for parathyroid disease. Intraoperative PTH was measured before, 5-10 and 20 minutes after parathyroidectomy. 79.5% of patients had secondary hyperparathyroidism, 29.5% had primary disease. In 38 patients (97,4%) the intraoperative PTH levels declined more than 70% and in only one patient (2,6%) intraoperative PTH levels declined less than 50%.*

RESULTS AND CONCLUSIONS: *QPTH has deeply modified the surgical approach to the treatment of hyperparathyroidism. Intraoperative measurement of iPTH is useful in prediction the complete removal of all parathyroid tissue after surgery for parathyroid disease, thus avoiding persistence or recurrence of disease and surgical failures.*

In well-studied cases QPTH can be considered a valid alternative to the intraoperative histological examination.

KEY WORDS: Hyperparathyroidism, QPTH (intraoperative Parathyroid hormone assay), Parathyroidectomy.

Introduzione

Dai più recenti dati epidemiologici si evince come la diagnosi di iperparatiroidismo sia divenuta più frequente grazie al dosaggio routinario del calcio sierico e per la possibilità del dosaggio quantitativo del PTH (Parathyroid hormone) intatto¹.

L'iperparatiroidismo primitivo è sostenuto nell'80% dei casi da un adenoma delle paratiroidi, nel 15% da iperplasia, talvolta correlata a rare malattie familiari quali la MEN1 e MEN2, nel 4-5% da adenomi multipli e nel 1% da carcinomi.

L'iperfunzione paratiroidea nelle forme secondarie ha un evidente scopo compensatorio come risposta ad un cronico stimolo ipocalcémico. Questi meccanismi sono alla

base della speciale ipertrofia-iperplasia paratiroidea caratterizzata da resistenza alla terapia medica e alla necessità di intervento chirurgico nel 21,1% dei casi.

Fino a 10 anni fa il trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo sia esso primitivo che secondario si basava sull'identificazione e asportazione del tessuto iperfunzionante, cercando di evitare complicanze come la persistenza o la recidiva del quadro clinico, l'ipoparatiroidismo post-operatorio e le lesioni del ricorrente.

Mentre tale obiettivo è semplice nelle forme sostenute da adenoma singolo, nel caso di iperplasia ghiandolare il successo dell'intervento è legato all'accurata localizzazione preoperatoria delle paratiroidi e all'esperienza del chirurgo²⁻⁴.

Un aspetto peculiare della paratiroidectomia è la non rara evenienza di recidiva a distanza di tempo (circa 15%). La maggior parte dei reinterventi per iperparatiroidismo secondario è attribuibile alla presenza di tessuto residuo nel collo o nel mediastino che, in presenza di un persistente stimolo metabolico, andrebbe incontro ad iperplasia ed iperfunzione. Ciò sarebbe dovuto ad una inadeguata paratiroidectomia al primo intervento, alla pos-

Pervenuto in Redazione Aprile 2006. Accettato per la pubblicazione Ottobre 2006.

Per la corrispondenza: D.ssa Alessandra Panarese, Via degli Archinti 9, 00163 Roma (e-mail: sandrapana@libero.it).

sibile presenza di ghiandole soprannumerarie e/o ectopiche o alla presenza di patologia multighiandolare ⁵.

L'introduzione del dosaggio del PTH intraoperatorio ha profondamente modificato l'approccio chirurgico sia nelle forme primitive che secondarie dell'iperparatiroidismo. Applicata per la prima volta da Nusbaum et al. nel 1988, questa metodica ha subito numerose modificazioni nel tempo fino ad arrivare alla più recente applicazione costituita da un sistema di III generazione di immuno-chemiluminescenza (ICMA) che consente con un tempo di incubazione di 7 minuti, un dosaggio rapido entro 15 minuti, del PTH nel sangue dopo l'asportazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante ⁶⁻⁸.

I vantaggi di questa metodica risiedono nella possibilità, nel caso di una patologia multighiandolare, di verificare, in tempo reale, l'asportazione effettiva di tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante; nel caso di un adenoma singolo, individuato da un accurato studio preoperatorio, di eseguire una paratiroidectomia mirata anche con tecniche mini-invasive, limitando l'intervento all'asportazione della singola ghiandola adenomatosa, senza ulteriori manipolazioni chirurgiche, riducendo i tempi operatori, la degenza ospedaliera e le complicanze intraoperatorie, quali lesioni ai nervi ricorrenti (4%), o ipoparatiroidismo permanente (13%) ⁹⁻¹¹.

Inoltre, sempre in casi ben selezionati, il QPTH può sostituire l'Esame Istologico Estemporaneo, dal momento che quest'ultimo non è in grado di indicare la presenza o l'assenza di tessuto ghiandolare residuo di definire istologicamente l'adenoma dall'iperplasia ¹².

Abbiamo preso in considerazione 39 pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo e secondario, sottoposti a intervento di paratiroidectomia con dosaggio intraoperatorio del PTH, inseriti in un follow-up per la valutazione dei risultati a distanza. Questo studio è stato effettuato nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche, del Policlinico Umberto I, Università di Roma "La Sapienza".

Pazienti e metodo

PAZIENTI

Nel periodo compreso dal Giugno 2003 a Dicembre 2005 nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche, del Policlinico Umberto I, Università di Roma "La Sapienza", sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per patologia paratiroidea 39 pazienti, 20 donne e 19 uomini con età compresa tra i 30 e i 72 anni.

L'indicazione al tipo di intervento chirurgico è stata modulata collegialmente con i nefrologi sulla base della diagnosi preoperatoria nel rispetto, nei casi di iperparatiroidismo secondario, delle linee guida della KDOQI del 2003, ovvero sintomatologia riferibile all'iperparatiroidismo (prurito, dolori ossei, calcificazioni), associata al riscontro di livelli elevati di Ca, P e PTH (>800) e al giudizio di resistenza alla terapia medica.

Tutti i pazienti, nella fase preoperatoria, sono stati studiati con: valutazione clinica, esami ematochimici con particolare riguardo al PTH, calcemia, fosforemia, (parametri usati poi nel follow-up), scintigrafia con sesta-MIBI 99mTc, ecografia del collo, Rx torace con stretto toracico superiore ed esofagogramma, laringoscopia indiretta per la valutazione della motilità delle corde vocali, ECG con visita cardiologia e prove di funzionalità respiratoria. L'intervento è stato eseguito dalla stessa équipe e in tutti i casi è stato effettuato il dosaggio intraoperatorio del paratormone secondo Irvin.

ANALISI DEL PTH

Il rationale per effettuare il test intraoperatorio del PTH si basa sulle seguenti affermazioni:

- 1) Il PTH è prodotto solo dalle ghiandole paratiroidee;
- 2) L'emivita della molecola intatta (1-84) nel plasma è di circa 4 minuti (da 0,42 a 3,81 min.) ¹³.
- 3) La secrezione del PTH è soppressa nelle ghiandole normali dopo la rimozione di tessuto iperplastico;
- 4) La concentrazione plasmatica di PTH cala rapidamente dopo la rimozione di ciascuna ghiandola ipersecernente;
- 5) Il test si effettua seguendo un semplice protocollo per effettuare i dosaggi ed interpretare i risultati.

La tecnica utilizzata è quella del dosaggio immunometrico in chemiluminescenza secondo Irvin, che consente con un tempo di incubazione di 7 minuti, un dosaggio rapido entro 15 minuti, del solo PTH intatto (PTH1-84) nel sangue dopo l'asportazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante.

La maggior parte dei kits commerciali, invece, dosa anche il frammento PTH 7-84 che ha un'emivita di alcune ore a differenza dell'emivita di 2-4 minuti del PTH 1-84, producendo dei falsi negativi.

I prelievi sono eseguiti da una vena periferica lontano dalla cannula dell'anestesia (es. vena del piede) dopo induzione dell'anestesia ma prima dell'incisione del collo (prelievo basale o tempo 0); durante la manipolazione delle sospette ghiandole ipersecernenti; a 5-10 e a 20 minuti dopo l'escissione dell'ultima paratiroide ¹⁴.

Il criterio di valutazione dei risultati nell'iperparatiroidismo primitivo prevede un cut-off \geq al 50% del calo dei livelli plasmatici del PTH dopo 5 minuti dalla rimozione della/e PTG(s) ^{15,16}.

Il criterio di valutazione dei risultati nell'iperparatiroidismo secondario prevede, invece, un cut-off \geq al 60% del calo dei livelli plasmatici del PTH dopo 10 minuti dalla rimozione dell'ultima PTG o pari all'85% a 30 minuti ⁹, oppure un cut-off \geq 70% a 10 minuti.

Risultati (Tab. I e Tab. II)

Dei 39 pazienti operati 8 erano affetti da iperparatiroidismo

Il ruolo del dosaggio del PTH intraoperatorio nella terapia chirurgica dell'iperparatiroidismo

TABELLA I – Casistica interventi di iperparatiroidismo primario con dosaggio pthi e follow up a 1 mese - 1 anno

Pz	Età	Sex	Diag	Int	Ist	PTHi b.	Ca b.	P b.	PTHi f.	Calo % PTHi	PTH 1mese	Ca 1mese	P 1mese	PTH 1anno	Ca 1anno	P 1anno
C.I.	60	F	IPP	3PTX	ixpl	119	9.6	2.9	56	52.30	52	8.56	2.99	32	8.7	3.2
DM.L.	57	F	IPP	1PTX+TT	Aden+Tp	92	9.5	3.3	21	78.20	/	/	/	/	/	/
S.M.	35	F	IPP	2PTX	Ixpl	462	11.1	3.0	70	84.80	90	8.9	3.2	/	/	/
M.R.	40	M	IPP	1PTX+TT	Aden+Tp	106	10.3	3.2	24	77.30	14	9	3.2	17	9.3	3.8
C.R.	37	M	IPP	1PTX+TT	Aden+Tp	185	13.3	3.4	26	85.90	13	10	5.9	/	/	/
P.S.	50	M	IPP	1PTX	Aden	280	11.3	4.6	159	43.30	16	9.2	3.9	/	/	/
M.P.	42	F	IPP	1PTX	Aden	125.3	11.2	4.0	7.46	94.1	/	/	/	/	/	/
B.A.	22	F	IPP	1PTX	Aden	458	10.0	2.5	18.6	95.9	/	/	/	/	/	/

PZ: paziente; SEX: sesso; DIAG: diagnosi; INT: tipo di intervento; PTHi b: PTH intraoperatorio basale(pg/ml); Ca b: Ca basale(mg/dl); P b: P basale(mg/dl); PTHi f: PTH finale; F: femmina; M: maschio; IPP: Iperparatiroidismo primario. PTX: Paratiroidectomia di n paratiroidi; TT: tiroidectomia totale; TS: lobectomia tiroidea; ixpl: iperplasia paratiroidica; Aden: adenoma; Tp: tireopatia plurinodulare.

TABELLA II – Casistica interventi di iperparatiroidismo secondario con dosaggio PTHi e follow up a 1 mese - 1 anno

Pz	Sex	Età	Diag	Int	Ist	PTH b.	Ca b.	P b.	PTH f.	Calo % PTH	PTH 1mese	Ca 1mese	P 1mese	PTH 1anno	Ca 1anno	P 1anno
B.A.	M	72	IPS	PTXT+tt	4Ixpl+tp	1227	10.7	5.8	81	91.80	11	10.65	5.8	8.8	9.3	6.3
B.A.	M	31	IPS	PTXst	4Ixpl	2000	9.4	4.8	200.6	87.80	35	9.5	6.5	38	9.2	7
C.G.	F	63	IPS	PTXT+tt	3Ixpl+tp	643	9.4	5.6	83	82.90	7.84	8.44	3.1	8	9.6	5.6
C.S.	F	60	IPS	PTXT+tt	4Ixpl+tp	2528	11.3	6.5	320	87.34	13.1	10.2	6.3	/	/	/
D.A.	F	72	IPS	PTXT	4Ixpl	1390	11.5	6.2	115	92.10	8	10.9	3.6	12	8.72	4.78
D.P.	F	43	IPS	PTXst+tt	5Ixpl+tp	1770	10.6	7.3	205	86.60	22	8.3	4.6	24	9.2	5.7
D.L.	F	64	IPS	PTXT	4Ixpl	1524	11.4	5	196	92.20	25	8.7	3	45	9.9	4.9
D.S.	F	48	IPS	PTXst+tt	4Ixpl+tp	1475	9.2	5.2	116	92.10	/	/	/	/	/	/
F.P.	F	59	IPS	PTXst+tt	4Ixpl+tp	1070	11.5	8.3	225	78.90	72.1	9.5	5.2	184	8.7	6.3
G.D.	M	57	IPS	PTXst+tt	4Ixpl+tp	1106	9.5	4.18	147	86.7	11	8.9	2.15	54	8.4	6.5
I.R.	M	28	IPSR	PTXT	1Ixpl	1980	9.7	6.8	700	64.60	489	8.6	5.7	/	/	/
C.L.	M	50	IPS	PTXst	4Ixpl	2170	9.9	7	278	89.50	20.4	9.2	2.5	11.9	10.9	4.9
M.D.	M	30	IPS	PTXst	4Ixpl	1800	10.9	5.4	308	89.30	/	/	/	/	/	/
M.R.	F	55	IPS	PTXst+tt	4Ixpl+tp	1270	11	5.2	295	76.70	7.6	9.3	3.6	12	10.9	5.8
M.L.	F	70	IPSR	PTXT	2Ixpl	1729	9.5	5.5	928	42	256	11.8	4.6	/	/	/
N.F.	M	40	IPS	PTXT	4Ixpl	1860	8.9	6.8	250	98.16	/	/	/	/	/	/
O.A.	M	66	IPS	PTXst+tt	4Ixpl+tp	1200	10.6	6	390	75.80	31	4.6	8.5	/	/	/
P.G.	F	38	IPS	PTXst	4Ixpl	2076	11.4	5.4	350	83.14	42	10.3	5.2	/	/	/
P.L.	F	59	IPS	PTXst+tt	3Ixpl+kt	1524	10.4	5.7	186	87.20	7.9	10.1	2.9	10.2	8.4	6.3
P.C.	M	41	IPSR	PTXst+lt	2Ixpl+tp	1119	10.9	7	652	41.70	365	11	5.4	369	11	5.8
R.A.	M	52	IPS	PTXst	4Ixpl	1683	10.5	6.7	200	88.16	39.4	9.5	7.2	514	8.9	8.4
S.G.	F	50	IPS	PTXst	3Ixpl	338	11.5	5.3	56	93.80	12.7	8.95	3.3	10	9	4.8
T.A.	M	59	IPS	PTXst	4Ixpl	1011	9.5	4.7	88	91.30	27	8.1	6	/	/	/
V.L.	F	45	IPS	PTXst+lt	5Ixpl+tp	2000	10.8	3.1	450	82.69	1	10.7	2.5	/	/	/
M.A.	M	58	IPS	PTXT	4Ixpl	1600	10.6	6.9	191	88.1	/	/	/	/	/	/
S.D.	F	48	IPS	PTXst	4Ixpl	670	9.3	8.3	71	89.4	/	/	/	/	/	/
D.A.	F	61	IPS	PTXT	4Ixpl	2055	11.1	4	205	90.10	/	/	/	/	/	/
M.R.	M	60	IPS	PTXs+tt	4Ixpl+tp	1524	11.4	7.3	187	87.20	/	/	/	/	/	/
C.C.	M	50	IPS	PTXs	4Ixpl	2372	11.3	7.6	245	89.7	/	/	/	/	/	/
D.L.	M	58	IPS	PTXs	4Ixpl	1180	9.1	6.0	300	74.6	19	9.4	6.5	17	9.9	5.8
M.G.	M	60	IPS	PTXs	4Ixpl	1400	9.8	5.9	190	86.4	14.2	10.4	6.0	12.0	9.8	5.4

PZ: paziente; SEX: sesso; DIAG: diagnosi; INT: tipo di intervento; PTHi b: PTH intraoperatorio basale(pg/ml); Ca b: Ca basale(mg/dl); P b: P basale(mg/dl); PTHi f: PTH finale; F: femmina; M: maschio; IPS: iperparatiroidismo secondario; IPSr: iperparatiroidismo secondario recidivo; PTXT: paratiroidectomia totale; PTXst: paratiroidectomia subtotale; tt: tiroidectomia totale; lt: lobectomia tiroidea; Ixpl: iperplasia paratiroidica; tp: tireopatia plurinodulare; kt: carcinoma tiroideo.

dismo primitivo, sostenuto in 6 casi da adenoma e in 2 casi da iperplasia paratiroidea. In 3 pazienti con adenoma si è proceduto ad adenomectomia paratiroidea, negli altri 3 casi è stata associata una tiroidectomia totale per iperplasia plurinodulare della tiroide. Nei 2 casi di iperplasia paratiroidea, in 1 è stata eseguita una paratiroidectomia totale perché, malgrado la giovane età della paziente, era presente un'insufficienza renale grave con valori di creatinina di 3 mg/dl. Nell'altro paziente sono state asportate solo le tre ghiandole iperplastiche, mentre la quarta aveva caratteri di normalità. Il calo del paratormone intra-operatorio ha in 7 casi (87.5%) rispettato il cut-off del $\geq 50\%$, mentre in 1 caso (12.5%) il calo percentuale del PTH è stato del 43.3% con un PTH finale di 159 pg/ml. In questo caso l'istologia ha, poi, dimostrato trattarsi di un adenoma della paratiroide inferiore ed il valore del paratormone si è normalizzato nel follow up.

Negli altri 31 casi si trattava di pazienti in trattamento dialitico per insufficienza renale cronica con iperparatiroidismo secondario; di questi, 3 pazienti erano già stati sottoposti in altro ambiente ad asportazione di ghiandole ipertrofiche. In 9 casi abbiamo eseguito una paratiroidectomia totale, scelta imposta dall'età che li poneva oltre i limiti previsti per il trapianto renale; in tre pazienti di questo gruppo è stata associata una tiroidectomia totale per iperplasia multinodulare della tiroide. In un paziente la scelta della paratiroidectomia totale è stata dettata dall'alto rischio cardiocircolatorio che non ne avrebbe permesso l'inserimento nella lista trapianti.

Negli altri casi l'intervento di scelta è stata la paratiroidectomia subtotale, cosiddetta 7/8, associando in 8 pazienti una tiroidectomia per iperplasia tiroidea, ed una per carcinoma papillifero; in altri 2 una lobectomia tiroidea per adenoma singolo. In tutti i pazienti abbiamo eseguito il dosaggio intra operatorio del paratormone secondo la tecnica già descritta. Dalla nostra esperienza possiamo osservare come il calo dei livelli plasmatici del PTH si sia attestato intorno al $\geq 70\%$ a 10 minuti rispetto il cut-off secondo Irvin nel 96.8% dei casi. In un solo caso il valore del PTH finale è stato inferiore al cut-off, ma si trattava di un paziente con iperparatiroidismo recidivo, in cui sebbene all'atto chirurgico siano state asportate le ghiandole residue a tutt'oggi ad 1 anno mantiene alterato il valore del paratormone, ma con netto miglioramento della sintomatologia.

Il trattamento dialitico in questi pazienti è stato effettuato 24 ore prima e 24 ore dopo l'intervento. Non abbiamo avuto complicanze peri o postoperatorie quali emorragie o lesioni ricorrenti. Per quanto riguarda l'ipocalcemia post-operatoria abbiamo preferito con i colleghi nefrologi trattare tutti i pazienti operati con bassi dosaggi di Vit D e calcio per via orale a dosi scalari, per evitare quanto possibile eventuali crisi tetaniche, allo scopo di migliorare la qualità del decorso post-operatorio. La dimissione per tutti è avvenuta tra la terza e la quarta giornata postoperatoria.

Tutti i pazienti sono stati inseriti nel programma di follow-up ad 1 mese ed a 1 anno. I parametri presi in considerazione sono stati il dosaggio del calcio, fosforo e paratormone, oltre che il controllo clinico. Del gruppo di pazienti operati per iperparatiroidismo primitivo, due non si sono sottoposti al nostro programma di controllo; negli altri sei casi si è avuta la normalizzazione dei valori ematochimici presi in considerazione, risultato confermato ad un anno solo in due pazienti. In tutti i casi sintomatici si è avuto un netto miglioramento della sintomatologia. Dei 31 pazienti trattati per iperparatiroidismo secondario, uno solo non si è presentato al follow up ad un mese, negli altri casi possiamo osservare l'alta percentuale di decremento dei valori ematici della calcemia e della fosforemia ed una normalizzazione dei valori del paratormone tranne che nei tre casi di iperparatiroidismo recidivo, dove l'istologia e gli esami strumentali hanno dimostrato l'asportazione di tutto il tessuto iperplastico e dove probabilmente la non normalizzazione è legata alla persistenza dello stimolo metabolico spesso frequente nei pazienti uremici, in cui è doveroso ricordare che il valore del PTH può considerarsi buono sino a valori di ≤ 50 pg/dl. In tutti si è avuto miglioramento sintomatologico. Attualmente solo 14 pazienti hanno potuto per cronologia effettuare il secondo controllo con ulteriore conferma dei dati.

Discussione

La necessità di poter dosare i livelli di PTH durante l'intervento di paratiroidectomia è stata evidenziata fin dalla fine degli anni '80, quando Nussbaum et al. pubblicarono il primo articolo sull'argomento¹⁶. Infatti, sebbene la paratiroidectomia sia risolutiva al 90%, nel 10% dei casi di iperparatiroidismo primario, i livelli di calcemia e paratormone tornano ad essere elevati. Questo può essere dovuto ad un adenoma non identificato o non accessibile, ad escissione insufficiente di ghiandole iperplastiche, alla difficoltà di distinguere tra tessuto adenomatoso e ghiandola iperplastica. Più complessa appare la situazione nell'iperparatiroidismo secondario dove l'insuccesso chirurgico è legato alla presenza di ghiandole totalmente iperplastiche e che pertanto vanno tutte individuate e asportate, alla presenza di ghiandole soprannumerarie in posizione ectopica (mucosa faringea, mediastino superiore, parenchima tiroideo). Nel 1993 Irvin et al. hanno messo a punto un dosaggio rapido del PTH in sede operatoria (Quick intraoperative intact PTH)^{15,18}. Questa tecnica ha lo scopo di valutare in tempo reale il calo dei livelli plasmatici di PTH man mano che le ghiandole vengono rimosse. Ciò riduce la possibilità di tralasciare ghiandole secernenti e quindi consente di ridurre il rischio di un secondo intervento e delle complicanze ad esso legate. Inoltre in casi ben selezionati il qPTH può sostituire l'esame istologico estemporaneo con riduzione dei tempi operatori.

Tale tecnica è, inoltre, utilissima nei pazienti sottoposti a reinterventi, nei quali il tessuto cicatriziale limita la sensibilità degli esami strumentali preoperatori.

La nostra ricerca ha dimostrato l'utilità del dosaggio del PTH intra operatorio per modulare, in tempo reale, l'intervento chirurgico partendo da alcuni criteri selettivi:

- a) Un attento studio preoperatorio che consenta un'adeguata selezione dei pazienti. L'aggiunta dell'analisi del PTH aumenta l'accuratezza della valutazione preoperatoria dal 9 al 15%¹⁹;
- b) Disponibilità di un kit mobile vicino alla sala operatoria che renda possibile dei rapidi tempi di analisi rispetto al laboratorio centrale;
- c) Esecuzione di un prelievo basale subito dopo l'anestesia e prima dell'incisione chirurgica;
- d) Rispetto dei criteri di avvenuta guarigione: riduzione del 50% del PTH a 10 minuti dall'asportazione del tessuto iperfunzionante. Laddove tale riduzione non si verifici è raccomandata l'ulteriore ricerca ed asportazione di tessuto con successiva misurazione del PTH;
- e) Uso complementare dell'Esame Istologico Estemporaneo qualora il primo dosaggio scendesse meno del 50% rispetto al valore basale o nel caso di dubbio riguardo la natura istologica del tessuto asportato;
- f) Esperienza del chirurgo.

Seguendo questi criteri abbiamo osservato, nella nostra esperienza, una sostanziale limitazione dell'intervento chirurgico con riduzione dei tempi operatori, delle complicanze intra e post operatorie e dell'incidenza di insuccessi e recidive.

Abbiamo inoltre notato anche sulla scorta dell'esperienza riportata in letteratura, un'estrema variabilità individuale nel declino dei valori del PTH successivi all'asportazione del tessuto iperfunzionante, determinando pertanto la comparsa di falsi negativi o falsi positivi. Tale variabilità dipende dalla clearance dell'ormone nel sangue, è influenzata da numerosi fattori quali la funzionalità renale, il tipo di patologia paratiroidea e il valore basale del PTH. Da qui l'importanza di un accurato studio preoperatorio e l'applicazione di nuovi sistemi di analisi quali per esempio il più recente dosaggio del PTH intatto annunciato dal Nichols diagnostic Institute, nel limitare la variabilità intrinseca di questa metodica.

Conclusioni

Alla luce dei nostri risultati, comparati con i dati della letteratura, riteniamo che la metodica del dosaggio del PTHi risulti estremamente valida nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario consentendo di verificare in tempo reale l'asportazione effettiva di tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante, riducendo il rischio di recidiva o di persistenza di malattia.

Riassunto

INTRODUZIONE: Il dosaggio intraoperatorio del PTH (QPTH) in combinazione con un attento studio preoperatorio consente un approccio meno invasivo nel trattamento dell'iperparatiroidismo. Una riduzione pari o superiore al 50% del PTH intraoperatorio, misurata con un sistema di III generazione di immuno-chemioluminescenza (ICMA), permette di verificare in tempo reale l'effettiva asportazione di tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante con riduzione del rischio di recidiva o di persistenza di malattia.

PAZIENTI E METODO: Nel periodo compreso dal Giugno 2003 a Dicembre 2005 39 pazienti sono stati sottoposti a paratiroidectomia con QPTH per patologia paratiroidea.

Il PTH intraoperatorio è stato misurato prima, a 5-10 e 20 minuti dopo la paratiroidectomia.

RISULTATI: Il 79.5% dei pazienti era affetto da iperparatiroidismo secondario, mentre il 29.5% da iperparatiroidismo primario. In 38 pazienti (97.4%) il calo percentuale del PTH è stato superiore al 70% e solo in un paziente si è avuta una riduzione inferiore al 50%.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE: Il dosaggio intraoperatorio del PTH ha profondamente modificato l'approccio chirurgico nel trattamento dell'iperparatiroidismo.

Il dosaggio intraoperatorio del PTH consente di verificare in tempo reale l'effettiva asportazione di tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante con riduzione del rischio di recidiva o persistenza di malattia e delle complicanze legate all'intervento.

In casi ben selezionati, inoltre, il dosaggio intraoperatorio del PTH può sostituire l'esame istologico estemporaneo con riduzione dei tempi operatori.

Bibliografia

- 1) Balzano R, Camoni G, Lazzari L et al: *Il ruolo della valutazione del paratormone intraoperatorio nel trattamento chirurgico degli iperparatiroidismi*. G Chir, 2004; 25 (6/7):242-44.
- 2) Inabnet WB: *Intraoperative Parathyroid Hormone monitoring*. World J Surg, 2004; 7641-8.
- 3) Inabnet WB, Dakin GF, Haber RS et al: *Target parathyroidectomy in era of Intraoperative Parathyroid Hormone monitoring*. World J. Surg, 2002; 26:921-25.
- 4) Vasan NR, Blick KE, Kreml GA et al: *The dilemma of the normal baseline parathyroid hormone level using the intraoperative PTH assay*. Otorinol Head Neck Surg, 2004; 131:610-15.
- 5) Clary BM, Garner SC, Leight GS et al: *Intraoperative Parathyroid Hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism*. Surgery, 1997; 122:1034-39.
- 6) Prager G, Riss P, Bieglmayer C et al: *The role of intraoperative quick PTH measurements in primary hyperparathyroidism*. Ann Ital Chir, 2003; LXXIV(4):395-99.
- 7) Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S et al: *Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyper-*

- parathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 67:353-60.
- 8) Proye CAG, Goropoulos A, Franz C et al: *Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. Sequential measurements in patients with multiglandular disease.* *Surgery*, 1991; 110:1035-42.
- 9) Chou FF, Lee CH, Chen JB et al: *Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism.* *Arch Surg*, 2002; 137:341-44.
- 10) Carneiro DM, Irvin GL: *Surgery* 2000; 128:925-9.
- 11) Miura D, Wada N, Arici C et al: *Does intraoperative hormone assay improve the results of parathyroidectomy?* *World J Surg*, 2002; 26:926-930.
- 12) Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM: *Quick intraoperative parathyroid hormone assay:surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate and predict outcome.* Published online: 11 November 2004 (10.1007/s00268-004-7708-6).
- 13) Goodman WG, Salusky IB, Juppner H: *Nephrol Dial Transpl*, 2002; 17:1731-736.
- 14) Carter AB, Howanitz PJ: *Intraoperative testing for parathyroid hormone. A comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature.* *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127:1424-442.
- 15) Irvin III GL, Deriso GT: *A new practical intraoperative parathyroid hormone assay.* *Am J Surg*, 1994; 168(5):466-581.
- 16) Thompson GB, Grant CS, Perrier ND et al: *Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring.* *Arch Surg*, 1999; 134(7):699-704.
- 17) Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA et al: *Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism.* *Surgery*, 1988; 104:1121-1127.
- 18) Weber CJ, Ritchie JC: *Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration.* *Surgery*, 1999; 126:1139-44.
- 19) Siperstein A, Berber E, Mackey R et al: *Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism.* *Surgery*, 2004; 136:872-80.
- 20) Westerdahl J, Bergenfelz A: *Sestamibi scan-directed parathyroid surgery: potentially high failure rate without measurement of intraoperative parathyroid hormone.* Published online 15 October 2004 (10.1007/s00268-004-7484-3).
- 21) Libutti SK, Alexander R, Bartlett DL et al: *Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism.* *Surgery*, 1999; 126:1145-1151.