

# Attuali indicazioni al trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo primitivo asintomatico



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 4, 2003

G. LUISETTO, V. CAMOZZI

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
U.O. di Endocrinologia  
Università di Padova

## Introduzione

Per iperparatiroidismo (IPTP) asintomatico si intende una condizione caratterizzata da elevazione della calcemia e del paratormone (PTH), non accompagnata da disturbi che in qualche modo possano essere direttamente correlati alla malattia di base.

Questa definizione, valida fino a qualche decennio fa, è ora oggetto di un'estesa revisione, perché solo raramente l'ipercalcemia si associa ad uno stato di completo benessere. Più frequentemente sono presenti disturbi quali astenia, facile affaticabilità, debolezza muscolare, depressione, che migliorano dopo la guarigione chirurgica della malattia. All'epoca della scoperta della malattia e nei decenni successivi, la diagnosi di iperparatiroidismo di basava sulla comparsa di alterazione scheletriche e renali (malattia di von Recklinghausen, nefrolitiasi bilaterale recidivante) che rappresentano tutt'oggi le maggiori complicanze della malattia. Il fatto di riscontrare l'iperparatiroidismo solo in pazienti con sintomi e segni clinici ben definiti, consentiva di diagnosticare la malattia solo in fase molto avanzata e nascondeva una larga parte di pazienti che, all'esordio o nei primi anni, non avevano ancora sviluppato la malattia ossea o renale. A questi pazienti si applicò la definizione di IPTP asintomatico, proprio per l'assenza dei tipici disturbi. Con l'avvento dei metodi automatizzati di dosaggio della calcemia e con l'introduzione della calcemia nello screening laboratoristico routinario, è emerso un notevole numero di pazienti che si presentavano del tutto asintomatici.

## Abstract

### INDICATIONS TO THE TREATMENT OF PRIMARY ASYMPTOMATIC HYPERPARATHYROIDISM

*The clinical picture of hyperparathyroidism has gone toward deep modifications in the last few decades, and currently this disease is more frequently asymptomatic. So, the question is raising concerning which patients have to be operated, due to the substantial benignity of the disease and the lack of well defined symptoms. Classical indications for surgery have been formulated more than a decade ago and are as follows: calcemia higher than 3 mmol/L, previous episode of life threatening hypercalcaemia, reduced creatinine clearance, nephrolithiasis, hypercalciuria, osteoporosis. In the last years other indications have been added, on the basis of clinical and epidemiological studies that have contributed to broaden our knowledge on the evolution and complications of the disease. Among these, the following data have to be kept in mind: history of previous atraumatic fractures, vertebral osteopenia (Z-score <-2), vitamin D deficiency, perimenopausal status, neuromuscular or psychological disturbances.*

Key words: Asymptomatic hyperparathyroidism, para-

## Riassunto

*Il quadro clinico dell'iperparatiroidismo ha subito profonde modifiche negli ultimi decenni ed attualmente la forma più frequente è quella asintomatica. Data la sostanziale benignità della malattia e la mancanza di quadri sintomatici ben definiti, ci si è posti il problema di quali pazienti dovessero sottoporsi ad intervento chirurgico di paratiroidectomia. Oltre alle consuete indicazioni formulate già oltre un decennio fa (calcemia superiore a 3 mmol/L (12 mg/dl), precedente episodio di ipercalcemia grave, pericolo per la vita del paziente, ridotta clearance della creatinina, nefrolitiasi, ipercalciuria, osteoporosi) se ne sono aggiunte altre, sulla base di studi epidemiologici e clinici che hanno contribuito ad ampliare le nostre conoscenze sull'evoluzione e le complicanze della malattia. Fra queste vanno annoverate: storia di pregresse fratture atraumatiche, osteopenia vertebrale (Z-score < -2), deficit di vitamina D, stato perimenopausale, disturbi neuromuscolari o psichici*  
Parole chiave: Iperparatiroidismo asintomatico, paratiroidectomia.

Sorse quindi il problema di come trattare questi pazienti, tenendo conto da un lato che l'intervento chirurgico era l'unica soluzione definitiva possibile della malattia e dall'altro che, nella stragrande maggioranza dei casi, la patologia paratiroidea era benigna, ed il decorso della malattia solo raramente si complicava con patologia ossea o calcolosi renale. A questo si deve aggiungere la possibilità di monitorare sia dal punto di vista laboratoristico (calcemia) che da quello strumentale (densitometria ossea ed ecografia renale) il decorso della malattia, che permetteva di riconoscere gli eventuali danni scheletrici e renali prima che questi sfociassero in conseguenze cliniche dannose.

Alla fine di Ottobre del 1990 L'NIH convocò una Consensus Development Conference sulla diagnosi ed il trattamento dell'iperparatiroidismo primario asintomatico (1), durante la quale un panel di esperti tentò di dare una risposta definitiva a sei fondamentali quesiti:

1. Qual è l'approccio diagnostico più accurato e meno costoso nell'IPTP?
2. Esistono pazienti che affetti da IPTP possono essere seguiti nel tempo, senza essere sottoposti ad intervento chirurgico?
3. Come questi pazienti dovrebbero essere monitorati?
4. Quali sono le indicazioni a favore di un intervento chirurgico per i pazienti con IPTP asintomatico?
5. Qual è il ruolo delle tecniche di localizzazione delle paratiroidi affette, nel management del paziente iperparatiroideo?
6. Che ricerche dovrebbero essere fatte per stabilire chiaramente quale deve essere l'approccio diagnostico e il trattamento dei pazienti iperparatiroidi?

Il panel di esperti stabilì che un certo numero di pazienti con IPTP asintomatico potesse essere seguito con periodici controlli della calcemia, dello stato osseo e della funzione renale solo quando la calcemia era solo moderatamente elevata, quando non vi fossero mai stati episodi di ipercalcemia pericolosi per la vita del paziente, e quando il rene e l'osso erano normali. Per contro, era indicato l'intervento chirurgico nei casi in cui:

1. la calcemia era superiore a 3 mmol/L (12 mg/dl);
2. Vi era stato almeno un episodio precedente di ipercalcemia grave, pericoloso per la vita del paziente;
3. Vi era una ridotta clearance della creatinina;
4. erano presenti calcoli renali;
5. la calciuria era marcatamente elevata;
6. era presente un'osteoporosi.

Queste regole, in pratica, condizionarono l'atteggiamento dei medici nei confronti dell'iperparatiroidismo fino ai nostri giorni. Tuttavia sono passati oltre 10 anni dalla Consensus Conference, nel corso dei quali molti progressi sono stati fatti sulla comprensione dei processi fisiopatologici alla base della malattia e sugli eventuali danni a lunga distanza che l'organismo può subire in

condizioni di ipercalcemia cronica. Studi epidemiologici osservazionali e prospettici hanno chiaramente stabilito che il cosiddetto IPTP asintomatico si può complicare con una mortalità ed una morbilità superiore a quella rilevata nella popolazione normale di controllo (2). Inoltre, il sempre più esteso impiego di metodi di misura della massa ossea e la sempre più precisa valutazione del metabolismo minerale hanno permesso di identificare alcuni problemi che possono essere considerati nella valutazione dell'operabilità dei pazienti con IPTP asintomatico. In generale si può affermare che le nuove indicazioni all'intervento chirurgico debbano tener conto di:

1. storia di pregresse fratture atraumatiche;
2. osteopenia vertebrale (Z-score < -2);
3. Deficit di vitamina D;
4. Donne in perimenopausa.

#### *Fratture*

La frattura atraumatica deve essere considerata come una seria complicanza di una massa ossea eccessivamente ridotta ed incapace di sostenere adeguatamente il carico meccanico. In generale, vi sono pochi studi epidemiologici che considerano la frattura atraumatica come endpoint principale o secondario dell'IPTP. Alcuni decenni fa, quando la malattia veniva diagnosticata in base alla sintomatologia clinica, le fratture erano frequenti, ma, attualmente, l'esordio dell'IPTP con una frattura è considerato un evento aneddótico. In un'analisi prospettica durata 17 anni e comprendente altre 23.000 soggetti svedesi, il rischio di frattura negli IPTP non è risultato maggiore della popolazione normale (3). Vestergaard et al, studiando una coorte di 674 pazienti con IPTP, hanno osservato un aumento del rischio di frattura delle vertebre e degli arti superiori ed inferiori, che inizia fino a 10 anni prima dell'intervento e che ritorna alla normalità dopo l'intervento (4). Per contro, uno studio basato su 407 pazienti effettuato a Rochester (MN, USA), ha riscontrato un significativo aumento delle fratture vertebrali, di polso, femorali e costali (5). Pur non essendo possibile trarre conclusioni definitive, è ragionevole pensare che la presenza di una pregressa frattura da fragilità in un paziente iperparatiroidico sia da considerare un evento che rispecchia un grave danno osseo e rappresenti un'indicazione per l'intervento chirurgico.

#### *Osteopenia vertebrale*

Per quanto riguarda la densità ossea (BMD), è di comune osservazione che le sedi di misura della densità ossea maggiormente affette sono quello dove la componente corticale è maggiormente rappresentata. In accordo con queste indagini, l'analisi istomorfometrica mostra un assottigliamento della corticale, mentre la struttura tra-

becolare è sostanzialmente risparmiata o addirittura aumentata.

Certamente, nei rari casi di osteite fibroso-cistica (attualmente circa 2% dei casi di IPTP), la compromissione scheletrica è talmente rilevante e generalizzata che un'osteopenia vertebrale non suscita meraviglia. Tuttavia, una riduzione del BMD a livello vertebrale è presente nel 15% dei casi di IPTP. Questi pazienti presentano, in media, uno Z-score di -2.3, nettamente peggiore di quello riscontrato in altre aree scheletriche (collo femorale: -1.7; radio distale: -1.5) e sembrano rappresentare un gruppo a parte, perché, nella maggior parte delle casistiche pubblicate, la riduzione del BMD vertebrale è molto modesta (Z-score = -0.6%) (6). Pur essendo stato dimostrato che i valori densitometrici, misurati a qualsiasi livello, non tendono a calare rapidamente col passare degli anni nei pazienti non operati, è stato visto che, dopo l'intervento, si aveva una recupero significativo della densità ossea lombare, pari al  $15 \pm 3\%$  dopo un anno ed al  $21 \pm 4\%$  dopo 4 anni. Questi risultati che, in alcuni casi, riportavano alla norma i valori densitometrici lombari, seriamente compromessi prima dell'intervento, suggeriscono che il riscontro di una osteopenia vertebrale debba essere considerato una indicazione all'intervento di paratiroidectomia.

#### *Donne in perimenopausa*

Questa sottopopolazione di pazienti appare particolarmente a rischio. La carenza estrogenica infatti, specie quando improvvisa e causata da ovariectomia bilaterale, determina un calo della densità ossea molto rapido e maggiore dove il tessuto trabecolare è maggiormente rappresentato, essendo il metabolismo osseo più attivo in tale sede. Un nostro studio osservazionale su oltre 6000 soggetti normali, ha dimostrato come la perdita ossea a livello vertebrale sia pari all'8% nel primo anno dopo la menopausa, al 4% nel secondo ed al 2% nel terzo anno. Pur seguendo lo stesso andamento esponenziale, la perdita ossea a livello di segmenti scheletrici a maggior componente corticale, è dimezzata (7).

#### *Deficit di vitamina D*

La secrezione di PTH è finemente regolata, oltre che dalla calcemia, anche dai livelli sierici di calcitriolo, il metabolita attivo della vitamina D (8). Non è quindi errato pensare che la secrezione paratiroidea sia ulteriormente stimolata dal deficit di vitamina D. Silverberger et al (9), su una popolazione di 124 pazienti con IPTP hanno riscontrato livelli bassi di vitamina D (<20 ng/ml) nel 53% dei casi; inoltre i pazienti con ipovitaminosi D presentavano più alti livelli di PTH. L'ovvia osservazione dell'utilità della somministrazione della vitamina D, in questi casi, contrasta con l'altrettanto ovvio peri-

colo di aumentare la calcemia fino a livelli potenzialmente pericolosi. In questi casi quindi, la soluzione chirurgica potrebbe rappresentare la scelta migliore.

#### *Disturbi neuro-muscolari e psichiatrici*

Un ulteriore aspetto che richiede un'attenta valutazione, è rappresentato dalla presenza di disturbi neuro-muscolari e psichici. L'IPTP si associa, nei casi più classici, a facile affaticabilità, debolezza, specie dei muscoli prossimali, parestesie, crampi e, sul piano istologico, ad atrofia delle cellule muscolari tipo II; tali disturbi regrediscono dopo paratiroidectomia (10-12). Sul versante neuropsichiatrico possono rilevarsi forme depressive di vario grado, stati ansiosi, disordini cognitivi (13-15). Quasi mai il medico riesce a collegare chiaramente il disturbo psichico all'IPTP, data l'estrema eterogeneità dei sintomi e la loro diffusione anche nella popolazione normale, tuttavia l'intervento di PTX migliora, in una sensibile percentuale di casi, lo stato psichico dei pazienti (16) che, in genere, affermano di "sentirsi meglio", anche se spesso non sanno definire in maniera più appropriata tale affermazione. Vi è tuttavia da ricordare che, mentre il miglioramento dei disturbi neuro-muscolari è quasi certamente attribuibile alla guarigione chirurgica dell'iperparatiroidismo, quello dei disordini neuropsichiatrici sembra essere meno correlabile: infatti, lo stesso miglioramento post-operatorio si osserva anche in pazienti, che presentavano gli stessi disturbi, dopo interventi di vario tipo sulla tiroide (16). Non è ancora pertanto chiaro quanto l'IPTP, di per sé, sia responsabile di questo tipo di disturbi e, quindi, quanto la paratiroidectomia sia responsabile del loro miglioramento.

A queste considerazioni sul generale miglioramento dopo PTX, si deve aggiungere che la tecnica chirurgica si è raffinata e che la localizzazione pre-operatoria consente nella grande maggioranza dei casi di attuare una chirurgia mini-invasiva, con minimo rischio per il paziente. Così che, mentre prima l'intervento chirurgico doveva essere riservato a pazienti che presentassero un quadro clinico compromesso e sicuramente attribuibile all'ipercalcemia, attualmente è possibile ed auspicabile intervenire anche in assenza di disturbi ben definiti, calcolando, da un lato il ridotto rischio operatorio, dall'altro i benefici sulla qualità di vita.

Non dovrebbero essere operati i pazienti affetti da iperparatiroidismo asintomatico

- che presentano rischi operatori;
- con mancata localizzazione dell'adenoma.

La presenza di iperparatiroidismo asintomatico, associata ad almeno una delle due suddette condizioni, induce a rimandare l'intervento ed a seguire il paziente con follow-up annuali.

## Bibliografia

- 1) National Institute of Health: *Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res 6:s9-s13, 1991.
- 2) Lundgren E., Lind L., Palmer M., Jakobsson S., Ljunghall S., Rastad J.: *Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years*. Surgery, 130(6):978-85, 2001, Dec.
- 3) Larsson K., Ljunghall S., Krusemo U.B., Naessen T., et al.: *The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years*. J Intern Med, 234(6):585-93, 1993, Dec.
- 4) Vestergaard P., Mollerup C.L., Frokiaer V.G., Christiansen P., Blichert-Toft M., Mosekilde L.: *Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism*. BMJ, 321:598-602, 2000.
- 5) Khosla S., Melton J. 3<sup>rd</sup>: *Fracture risk in primary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res, 17, Suppl 2:N103-7, 2002, Nov.
- 6) Silverberger S.J., Locker F.G., Bilezikian J.P.: *Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 81(11):4007-12, 1996, Nov.
- 7) Luisetto G., Zangari M., Tizian L., Nardi A., et al.: *Influence of aging and menopause in determining vertebral and distal forearm bone loss in adult healthy women*. Bone Miner, 22(1):9-25, 1993, Jul.
- 8) Beckerman P., Silver J.: *Vitamin D and the parathyroid*. Am J Med Sci, 317(6):363-9, 1999, Jun.
- 9) Silverberg S.J., Shane E., Dempster D.W., Bilezikian J.P.: *The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism*. Am J Med, 107(6):561-7, 1999, Dec.
- 10) Chou F.F., Chee E.C., Lee C.H., Sheen-Chen S.M.: *Muscle force, motor nerve conduction velocity and compound muscle action potentials after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism*. Acta Neurol Scand, 106(4):218-21, 2002, Oct.
- 11) Schneider C., Grimm T., Kress W., Sommer C., et al.: *Hyperparathyroidism in a patient with proximal myotonic myopathy (PROMM)*. Neuromuscul Disord, 10(7):481-3, 2000, Oct.
- 12) Deutch S.R., Jensen M.B., Christiansen P.M., Hessov I.: *Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism*. World J Surg, 24(1):102-7, 2000, Jan.
- 13) Watson L.C., Marx C.E.: *New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism*. Psychosomatics, 43(5):413-7, 2002, Sep-Oct.
- 14) Goyal A., Chumber S., Tandon N., Lal R., et al.: *Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery*. Indian J Med Sci, 55(12):677-86, 2001, Dec.
- 15) Cunningham S.J., Anderson D.N.: *Delusional depression, hyperparathyroidism, and ECT*. Convuls Ther, 11(2):129-33, 1995, Jun.
- 16) Solomon B.L., Schaaf M., Smallridge R.C.: *Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery*. Am J Med, 96(2):101-6, 1994 Feb.

### Autore corrispondente:

Prof. Giovanni LUISETTO  
Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
U.O. di Endocrinologia  
Via Giustiniani, 2  
PADOVA