

# Il trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo primario in corso di MEN 1 e di altre forme geneticamente determinate



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

C. PROYE

Service de Chirurgie Generale et Endocrinienne  
Clinique chirurgicale adultes est  
Hopital Huriez  
CHRU de Lille - France

## Introduzione

Il trattamento dell'iperparatiroidismo (IPT) rappresenta una priorità assoluta per il clinico in caso di MEN (Multiple Endocrine Neoplasm) di tipo 1. Infatti nella MEN1 l'IPT è costante, a volte anche severo con crisi ipercalcemiche; inoltre, l'ipercalcemia costituisce un fattore di stimolo per la secrezione dei gastrinomi associati ed un fattore di rischio per pancreatite post-operatoria. In caso di MEN 2 l'IPT è invece incostante, asintomatico e si accompagna ad una ipercalcemia moderata (10, 15, 17).

Benchè sia praticamente costante nella storia della MEN1 (dall'83% all' 95% dei casi), l'IPT rappresenta il sintomo indice che permette la diagnosi di malattia soltanto nel 43% dei casi.

La diagnosi di MEN di tipo 1 è determinata infatti nel 33% dall'interessamento duodeno-pancreatico e nel 23% da quello ipofisario. Shepherd ha sottolineato che la presenza di insulinomi multipli in soggetti di età inferiore a 30 anni deve far ricercare una eventuale associazione con un IPT. Infatti non sono molte le situazioni cliniche in grado di determinare una ipercalcemia in un paziente affetto da MEN di tipo 1 a parte l'eccezionale ed eventuale associazione con un VIPoma ipercalcemizzante.

Il solo trattamento possibile dell'iperparatiroidismo è quello chirurgico.

## Abstract

### THE SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HIPERPARATHYROIDISM IN MEN 1 AND OTHER GENETIC SETTING

*In MEN1, HPT manifests precociously and it is almost constant. Whereas in MEN2 it seldom occurs and has been reported in 17 to 40% of the cases, in MEN1 HPT is much more severe, amplifying the secretion of associated gastrinomas. In MEN1, multiglandular involvement is almost constant, and in case of less than subtotal parathyroidectomy, recurrence rate varies from 20 to 40 %. Practically, HPT is the first worry of the surgeon in a MEN1 setting, and the last in a MEN2 setting. It is rather important to think to the potential hypoparathyroidism at the time of the cervicotomy for MTC. The operative strategy is to examine all parathyroid glands. In MEN1, it is necessary to be aggressive and perform a subtotal parathyroidectomy, regardless of gland gross appearance. In the MEN2 only the enlarged glands should be removed. In both setting a bilateral cervical thymectomy should be done for removal of a possible supernumerary gland.*

Key words: Primary hyperparathyroidism, MEN 1, genetic hyperparathyroidism.

## Riassunto

*Nella MEN1 l'iperparatiroidismo si manifesta precocemente ed è pressochè costante; nella MEN2 esso è più raro e si ritrova nel 17-40% dei casi. Nella MEN1 l'iperparatiroidismo può essere severo e stimola la secrezione di gastrinomi eventualmente associati. Le lesioni sono pressochè costantemente multighiandolari ed in caso di paratiroidectomia meno che subtotale il tasso di recidiva varia tra il 20% e il 40%. Il trattamento dell'iperparatiroidismo deve rappresentare l'obiettivo principale del chirurgo in caso di MEN1 e l'ultimo invece in caso di MEN2 in cui è più importante piuttosto evitare un ipoparatiroidismo dopo l'infettomia allargata per cancro midollare della tiroide. In caso di MEN1 la tattica operatoria deve prevedere la identificazione di tutte le paratiroidi ed una paratiroidectomia subtotale, indipendentemente dall'aspetto macroscopico delle ghiandole, mentre nella MEN2 dovranno essere asportate soltanto le ghiandole aumentate di volume. La timectomia transcervicale bilaterale è sempre necessaria.*

Parole chiave: Iperparatiroidismo primitivo, MEN-1, iperparatiroidismo genetico, paratiroidectomia.

I dati presentati nel presente articolo sono stati parzialmente pubblicati su "Medicine et Hygiene", 59:1666-1673, 2001. Autorizzazione alla riproduzione concessa dall'editore.

L'intervento non è urgente se il paziente è asintomatico e moderatamente ipercalcemico; in caso di compresenza di gastrinoma, la paratiroidectomia non deve essere procrastinata, per cercare di diminuire l'ipersecrezione gastrinica ed addirittura abolirla per lunghi anni o comunque per permettere una diminuzione considerevole dei dosaggi degli inibitori della pompa protonica necessari al controllo della ipersecrezione gastrica (14).

Nel caso in cui si renda necessario sottoporre ad intervento chirurgico i pazienti affetti da insulinoma o da gastrinoma, la paratiroidectomia deve costantemente precedere l'intervento a livello addominale per evitare una pancreatite post-operatoria. Da quando è disponibile la scintigrafia al MIBI ed il dosaggio rapido del paratormone peroperatorio gli interventi praticati a livello cervicale ed a livello addominale possono essere effettuati uno di seguito all'altro, nella stessa seduta operatoria.

### Indagini preoperatorie specifiche

Le indagini preoperatorie specifiche necessarie si limitano ad una laringoscopia, ad una scintigrafia cervico-mediastinica con MIBI, non per identificare i foci di captazione cervicale (dal momento che in ogni caso sarà necessario esplorare completamente a tale livello tutte le possibili sedi tipiche di localizzazioni paratiroidi) ma per verificare l'assenza di una ectopia mediastinica (16). Può essere inoltre utile l'esecuzione di una ecografia al fine di verificare l'assenza di immagini evocatrici di paratiroidi intratiroidi piuttosto che per dimostrare la presenza di paratiroidi iperplastici ortotopici.

In caso di ipercalcemia da paratiroidectomia con ripercussioni a livello cardiaco o renale è necessario ottenere una riduzione della calcemia a livelli inferiori a 3mmol/L tramite la iperidratazione ed eventualmente i difosfonati, per poter effettuare una induzione dell'anestesia senza alcun problema. È inoltre importante disporre dei dosaggi del PTH per-operatorio e della criopreservazione del tessuto paratiroideo per un eventuale reimpianto, in caso di ipoparatiroidismo postoperatorio.

### Strategia chirurgica

Non vi è alcuna indicazione ad una paratiroidectomia (PTX) unilaterale indipendentemente dai dati ottenuti con le tecniche di imaging preoperatorio. Infatti l'esplorazione cervicale dovrà essere obbligatoriamente bilaterale. Tutte le sedi tipiche di localizzazione paratiroidea dovranno essere esplorate al fine di identificare almeno quattro ghiandole. Una timectomia transcervicale bilaterale deve essere effettuata costantemente per tre ragioni:

- la paratiroide inferiore è ectopica nel ligamento tiro-timico o nel timo nel 25% dei casi;
- il timo contiene una quinta paratiroide nel 30% dei

pazienti e tale ghiandola può essere fonte di recidiva a lungo termine;

- un carcinomatoide timico è presente nel 2% dei pazienti; il timo inoltre può essere in grado di captare il MIBI.

L'apertura del fascio vascolo-nervoso per la ricerca di una quinta ghiandola non è praticato di routine in quanto questa eventualità ha una incidenza inferiore all'1%.

Dopo aver identificato quattro ghiandole a livello cervicale, è necessario praticare la timectomia di principio.

Sono possibili due tattiche operatorie differenti (12):

1) Paratiroidectomia subtotale con conservazione in situ di un frammento di paratiroide ben vascolarizzata, marcata con clip metalliche e di volume pari a quello di due paratiroidi normali.

2) Paratiroidectomia totale delle quattro ghiandole a livello cervicale con reimpianto di una dozzina di frammenti di 1 mm<sup>3</sup> ciascuno in una tasca muscolare antebrachiale a livello dell'arto superiore non dominante (19). Tali frammenti non devono essere reimpiantati nel muscolo sternocleidomastoideo o a livello dei muscoli addominali; in caso di recidiva tardiva dell'iperparatiroidismo infatti sarà impossibile sapere se l'ipersecrezione proviene da frammenti paratiroidi oppure da una quinta o sesta ghiandola mediastinica.

Inoltre l'impianto a livello brachiale permetterà la realizzazione di un test di Casanova in grado di identificare la sede di un'eventuale ipersecrezione recidivante (3). La nostra preferenza va nettamente alla PTX subtotale con conservazione di un frammento marcato da clip metalliche per facilitare la ricerca in caso di reintervento. Inoltre l'esperienza ha dimostrato che l'exeresi elettiva dei piccoli frammenti paratiroidi impiantati nel muscolo è tutt'altro che un intervento agevole: se è vero che alcuni frammenti diventano atrofici, altri diventano ipertrofici ed altri sono in grado di migrare per via ematica.

In corso di paratiroidectomia subtotale va preservata la ghiandola meno iperplastica, che può essere inoltre per metà criopreservata. È preferibile di solito preservare la paratiroide inferiore in quanto più facilmente scheletrizzabile sul suo peduncolo vascolare e più accessibile in caso di reintervento, mentre la ghiandola superiore è sempre più profonda, posteriore, situata in prossimità del nervo ricorrente, che viene quindi esposto a rischi di lesioni in caso di reintervento.

### Tecniche chirurgiche

L'approccio classico prevede una cervicotomia arciforme due dita al di sopra del manubrio sternale o in una piega cutanea, di circa 6 cm di lunghezza con scollamento dei lembi miocutanei superiore ed inferiore. Alcuni

chirurghi preferiscono in seguito dissociare sulla via mediana i muscoli pretiroidei. Noi preferiamo invece esplorare le regioni paratiroidi di ciascun lato con un approccio laterale, sul bordo esterno dei muscoli pretiroidei. Dopo aver identificato l'arteria tiroidea inferiore ed il nervo ricorrente bilateralmente, evitando di traumatizzare il parenchima tiroideo per evitare emorragie fastidiose, si visualizza direttamente la regione paratiroidi superiore (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).

La timectomia transcervicale risulta più agevole con questo approccio laterale. L'emostasi a livello dell'estremità distale del timo sarà ottenuta con clip metalliche, che inoltre rappresentano un repere in caso di reintervento. Un problema peculiare è rappresentato dalle ectopie paratiroidi maggiori, in cui è necessario l'utilizzo di tecniche di imaging preoperatorio.

In caso di assenza della paratiroidi superiore in posizione ortotopica, cioè in corrispondenza delle branche più craniali dell'arteria tiroidea inferiore, essa può localizzarsi in posizione lateroesofagea, retroesofagea, al di dietro del tronco dell'arteria tiroidea inferiore, trascinata per gravità dal suo peso ma con un peduncolo vascolare originato comunque in sede tipica. In questi casi si parla di ectopie acquisite lateroesofagee; altre possibili sedi ectopiche sono quelle congenite, ovvero a livello intercricotiroideo, laterofaringeo, lungo il peduncolo tiroideo superiore.

Le paratiroidi inferiori devono invece essere ricercate tra tiroide e trachea, in corrispondenza della superficie posteriore del ligamento tireotimico e nel timo il quale in ogni caso deve essere asportato.

È necessario ricordare che il 17% delle paratiroidi inferiori sono ectopiche a livello pretiroideo, in corrispondenza della faccia anteriore del polo inferiore del lobo tiroideo.

A volte se è presente un gozzo, è possibile la localizzazione intratiroidi solitamente in sede immediatamente sottocapsulare. Per tali motivi è spesso utile praticare una ecografia in fase preoperatoria.

In tali casi è indicata la resezione polare inferiore del lobo tiroideo. Altre possibili localizzazioni ectopiche sono quelle nel fascio vascolonervoso giugulo-carotideo, in posizione alta, in corrispondenza della biforcazione carotidea, o bassa, a livello del mediastino, o nell'avventizia del tronco arterioso brachiocefalico.

Tali siti devono essere esplorati bilateralmente, sino all'identificazione di almeno quattro ghiandole. Il dosaggio peroperatorio del paratormone è in grado di indicare la persistenza di malattia o eccezionalmente la sua guarigione (infatti il 2% dei pazienti è portatore di tre paratiroidi soltanto). In ogni caso sarà necessario ottenere una caduta del paratormone a livelli inferiori alla norma e addirittura prossimi allo zero. In caso contrario la ricerca dovrà essere ripresa secondo le modalità sopra

citare. Una quinta ghiandola ectopica è spesso ritrovabile lungo il tragitto di migrazione della terza tasca branchiale per le paratiroidi inferiori e della quarta per quelle superiori.

### **Periodo post-operatorio immediato**

Il dosaggio del PTH viene effettuato la sera dopo l'intervento (e risulta solitamente indosabile), mentre ritorna a livelli dosabili il mattino successivo; non è necessaria una terapia calcica e ancora meno vitaminica nel caso in cui si risparmi un volume di parenchima paratiroidi sufficiente, eccetto che nei casi di iperparatiroidismo con lesioni osse gravi in cui non si verificherà un ipoparatiroidismo post-operatorio, ma una sorta di "hungry bone syndrome", con conseguente ipocalcemia che necessita di compenso. Tale evenienza (così come gli episodi di pancreatite acuta o di oliguria) è divenuta ormai rarissima. In qualche settimana il paziente ritorna normocalcemico, con livelli di paratormone nella norma.

### **Risultati**

Dopo paratiroidectomia subtotali, l'ipoparatiroidismo è un'evenienza eccezionale, a differenza di quanto osservabile dopo paratiroidectomia totale, intervento che noi abbiamo abbandonato, in cui si rendeva necessario un trattamento calcio vitaminico per almeno sei settimane. Il fine della chirurgia non è la guarigione di una malattia che è determinata geneticamente e che quindi colpisce la totalità del tessuto paratiroidi; infatti la recidiva di malattia è osservabile in almeno il 10-20% dei pazienti pur adeguatamente trattati (5, 13).

Nella nostra esperienza personale di 83 casi operati per iperparatiroidismo a determinazione genetica, di cui 79 sottoposti a follow up, 9 pazienti (11%) sono stati sottoposti a reintervento: l'80% risultano normocalcemici, il 13% ipocalcemici; il 7% presenta una ipercalcemia persistente.

La percentuale di pazienti guariti chirurgicamente, è 60% a 10 anni e 51% a 15 anni (1).

In caso di reintervento è necessario asportare la totalità del tessuto paratiroidi visibile e criopreservarlo, evitando di lasciare frammenti in situ in quanto fonte di una ulteriore recidiva.

Dopo l'asportazione della totalità del tessuto paratiroidi visibile, è preferibile evitare l'autotrapianto immediato per la possibile presenza di ghiandole sovrannumerarie.

In caso di recidiva dopo paratiroidectomia subtotali, l'asportazione del tessuto iperfunzionante residuo risulta più agevole se sono state lasciate in situ delle clip metalliche come repere; in ogni caso prima del reintervento, è necessario praticare una nuova scintigrafia al MIBI per identificare una eventuale ghiandola sovrannumeraria a livello mediastinico o ectopico.

In caso di recidiva dopo paratiroidectomia totale con autotrapianto, è invece necessario assicurarsi che la fonte di ipersecrezione sia rappresentata dal tessuto paratiroideo trapiantato a livello dell'avambraccio. Ciò è possibile dopo esecuzione di una scintigrafia al MIBI che sia in grado anche di verificare l'assenza di focolai di captazione a livello cervico-mediastinico.

Utile inoltre in tali casi l'utilizzo del test di Casanova (3): esso consiste nel dosaggio sequenziale del PTH praticato a livello dell'avambraccio in cui non è stato effettuato l'impianto paratiroideo dopo aver peraltro escluso con un bracciale pneumatico gonfiato per 30 minuti il deflusso venoso del braccio opposto. La caduta dei livelli di paratormone conferma che la fonte di ipersecrezione è nella sede di impianto a livello dell'avambraccio.

La asportazione dei frammenti impiantati a livello delle tasche muscolari è un intervento tutt'altro che agevole, anche con l'utilizzo della radioguida isotopica; a volte è necessario effettuare delle resezioni muscolari allargate.

#### Altri iperparatiroidismi geneticamente determinati

La sindrome di Burin riproduce una MEN1 senza interessamento pancreatico, con associazione di tumore ipofisario, iperparatiroidismo e carcinoidi dell'intestino anteriore.

Nella MEN di tipo 2A (4, 6, 9) l'iperparatiroidismo rappresenta un problema relativo in quanto il quadro clinico è dominato dalla presenza del carcinoma midollare (CMT).

L'iperparatiroidismo, presente nel 17-40% dei casi, è determinato da mutazioni a carico del codone 634 - esone 11 in oltre il 70% dei pazienti; non è quindi reattivo all'iperparatiroidismo.

Raramente l'IPT è evidenziabile prima delle manifestazioni cliniche del CMT (8% dei casi).

L'IPT in corso di MEN2 è caratterizzato da una condizione di normocalcemia o lieve ipercalcemia, comunque sempre asintomatica. Nel corso di intervento per CMT è spesso riscontrabile la presenza di ghiandole paratiroidi aumentate di volume, a volte anche istologicamente iperplastiche. In tali casi non vi è alcuna indicazione ad una paratiroidectomia totale o subtotale di principio; soltanto le ghiandole aumentate di volume devono essere selettivamente asportate in quanto l'interessamento non è costantemente multighiandolare ed è possibile spesso invece identificare degli adenomi unici o multipli.

Infatti è più importante evitare l'ipoparatiroidismo dopo tiroidectomia totale con linfelettomia per CMT, preservando accuratamente la vascolarizzazione delle paratiroidi superiori normali le quali dovranno essere quindi conservate in situ e marcate con clip; le paratiroidi inferiori, se normali, potranno essere reimpiantate nel muscolo sternocleidomastoideo. La timectomia bilaterale è dop-

piamente indicata sia per l'asportazione di una quinta ghiandola paratiroidea che per praticare una linfelettomia centrale completa.

Nella MEN 2B l'iperparatiroidismo non è osservabile, in quanto la rapidità nella evoluzione della malattia non permette alla patologia paratiroidea di manifestarsi.

L'iperparatiroidismo familiare non MEN rappresenta una patologia indubbiamente molto eterogenea dal punto di vista genetico (2, 7). Nella forma più classica, con iperplasia benigna senza altre anomalie neoplastiche associate, l'iperparatiroidismo è spesso molto severa. Le lesioni multighiandolari sono riscontrabili nel 45% dei casi, ghiandole sovranumerarie nel 25%, con persistenze e recidive nel 25% dei casi.

Alcuni iperparatiroidismi familiari non MEN corrispondono a carcinomi paratiroidi multipli (18). Altri costituiscono la sindrome definita da Jackson (8) e presentata da Mallette (11): iperparatiroidismo familiare non MEN associato a tumori mandibolari, tipo fibromi ossei. Le manifestazioni cliniche sono spesso tardive dopo i 40 anni, con possibile associazione iperplasia paratiroidea / adenomi o carcinomi, nonché l'associazione adenomi / carcinomi. È inoltre possibile l'associazione con tumori pancreatici (adenocarcinomi o cistoadenomi); esistono inoltre iperparatiroidismi familiari non MEN associati a nefroblastomi.

Anche per tali quadri sindromici è necessario applicare le regole abituali della chirurgia paratiroidea, praticando una paratiroidectomia subtotale di principio con timectomia e ricerca di eventuali ghiandole sovranumerarie. La sindrome di Cowden o degli amartomi multipli può essere a volte associata all'iperparatiroidismo, con coinvolgimento unighiandolare, ma non è ancora noto se tale associazione sia fortuita ovvero geneticamente determinata.

L'iperparatiroidismo acuto neonatale e la sindrome di Marx e Aurbach (o ipercalcemia familiare ipocalciurica o FHH) sembrerebbero essere le due espressioni cliniche della stessa mutazione genetica in soggetti rispettivamente omo ed eterozigoti.

L'alterazione è rappresentata da un'anomalia genetica del recettore del calcio a livello paratiroideo e del tubulo renale con aumento del set point delle cellule paratiroidi che diventano pertanto meno sensibili all'iperparatiroidismo.

In caso di iperparatiroidismo neonatale l'intervento chirurgico (che deve essere praticato precocemente) deve consistere in una paratiroidectomia totale con timectomia e crioconservazione. Infatti tutte le exeresi subtotali sono ineluttabilmente complicate da una recidiva. Al contrario, in caso di ipercalcemia familiare ipocalciurica dell'adulto, caratterizzata da una ipercalcemia solitamente modesta, non vi è alcuna indicazione all'intervento chirurgico di paratiroidectomia: infatti una paratiroidectomia subtotale comporterebbe la persistenza della ipercalcemia; la paratiroidectomia totale condurrebbe invece ad un iperparatiroidismo. Nei rarissimi casi di ipercalce-

mia familiare ipocalciurica con ipercalcemia grave è possibile considerare l'eventualità di praticare una paratiroidectomia totale con timectomia bilaterale ed un autotrapianto secondo la tecnica di Wells (19).

Le tabelle I, II e III riassumono le caratteristiche cliniche, la strategia chirurgica ed i risultati della chirurgia nelle diverse varianti di iperparatiroidismo geneticamente determinato.

Tab. I – CARATTERISTICHE DEGLI IPERPARATIROIDISMI FAMILIARI

	<i>Ipercalcemia</i>	<i>Significato Clinico</i>	<i>Malattia multighiandolare</i>	<i>Ghiandole sovranumerarie ± Ectopiche</i>	<i>Indicazioni Chirurgiche</i>	<i>Tasso di guarigione</i>
MEN 1	+++	+++	+++ (=100%)	+++ (=30%)	+++	+/-
MEN 2 A	+/- (67%)	- (6-50%)	~63%	+++	+/-	++
IPT FAMILIARE NON MEN	+++	+++ (31%; crisi ipercalcemiche)	+++ (45-75%)	+++ (30%)	+++	+/-
F.H.H.	+	-	+++	?	-	-
IPT NEONATALE	+++	+++	+++	?	+++	+++ (PTX totale)

Tab. II – STRATEGIA CHIRURGICA NELL'IPERPARATIROIDISMO GENETICO

	<i>Ptx di &lt;4 ghiandole</i>	<i>Ptx subtotale + Criopreservazione</i>	<i>Ptx totale + Criopreservazione (+autotrapianto)</i>	<i>Timectomia</i>
MEN 1	-	+++	+	+++ (possibile carcinoide timico)
MEN 2 A	+++	+/-	-	+++
IPT FAMILIARE NON MEN	+	+++	-	+++
F.H.H.	-	-	+/-	?
IPT NEO-NATALE	-	-	Sempre totale senza autotrapianto	

Tab. III – RISULTATI DOPO PARATIROIDECTOMIA PER IPERPARATIROIDISMO GENETICO

	<i>Iparatiroidismo Transitorio</i>	<i>Iparatiroidismo Permanente</i>	<i>Iperparatiroidismo Persistente</i>	<i>Iperparatiroidismo Ricorrente</i>	<i>Percentuale di reintervento</i>	<i>Normoparatiroidismo</i>
MEN 1	10-20%	7%	5%	20-66%	10-40%	60% a 5 anni 50% a 10 anni
MEN 2A	80-100%	25%	3%	15%	9%	70%
IPT FAMILIARE NON MEN	?	3%	3%	20-40%	40%	70-80%

## Bibliografia

- 1) Arnalsteen L.C., Alesina P.F., Quievreux J.L., Farrell S., Pattou F., Carnaille B.M., Cardot-Bauters C.M., Wemeau J.L., Proye C.: *Long-term results of less than total parathyroidectomy for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1)*. Surgery 132(6):1119-24, 2002.
- 2) Barry M.K., Van Heerden J.A., Grant C.: *Is familial hyperparathyroidism a unique disease?* Surgery, 122:1028-33, 1997.
- 3) Casanova D., Sarfati E., De Francisco A.: *Secondary hyperparathyroidism: Diagnosis of site of recurrence*. World J Surg, 15:546-9, 1991.
- 4) Herfarth K.F., Bartsch D., Doherty G.M.: *Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A*. Surgery, 120:966-74, 1996.
- 5) Hellman P., Skogseid B., Oberg K.: *Reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1*. Surgery, 124:993-9, 1998.
- 6) Howe J.R., Norton J.A., Wells J.A.: *Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: Results of long-term follow-up*. Surgery, 114:1070-7, 1993.
- 7) Huang S., Duh Q.Y., Shaver J.: *Familial hyperparathyroidism without multiple endocrine neoplasia*. World J Surg, 21:22-9, 1997.
- 8) Jackson C.E., Norum R.A., Boyd S.B.: *Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: A clinically and genetically distinct syndrome*. Surgery, 108:1006-13, 1990.
- 9) Kraimps J.L., Denizot A., Camaile B.: *Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: Retrospective French multicentric study*. World J Surg, 20:808-13, 1996.
- 10) Kraimps J.L., Duh Q.Y., Demeure M., Clark O.H.: *Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome*. Surgery 112:1080-6, 1992.
- 11) Mallette L.E., Malini S., Rapaport M.P., Kirkland J.L.: *Familial cystic parathyroid adenomatosis*. Ann Int Med, 107:54-60, 1987.
- 12) Malmaeus J., Bensons L., Johansons H.: *Parathyroid surgery in the multiple endocrine neoplasia type I syndrome: Choice of surgical procedure*. World J Surg, 10:666-71, 1986.
- 13) Mariette C., Pellissier L., Combemale F.: *Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism*. Langenbecks Arch Surg, 104:182, 1998.
- 14) Norton J., Cornelius J., Doppman J.L.: *Effect of Parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism and Zollinger Ellison syndrome (ZES) in the setting of MEN. A prospective study*. Surgery, 102:958-62, 1987.
- 15) O'Riordain D., O'Brien T., Grant A.: *Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 and 2*. Surgery, 114:1031-9, 1993.
- 16) Pattou F., Huglo D., Proye C.: *Radionuclide in parathyroid diseases*. Br J Surg, 85:1605-16, 1998.
- 17) Proye C.: *Perspectives actuelles dans la chirurgie des polyendocrinopathies*. Rev Fr Endocr Clin 39:5-22, 1998.
- 18) Visset J., Letessier E., Perchenet A.S.: *Forme familiale de cancer primitif des glandes parathyroïdes*. Chirurgie, 118:223, 1992.
- 19) Wells S.A., Ross A.J., Dale J.K., Gray R.S.: *Transplantation of the parathyroid glands: Current status*. Surg Clin North Am, 59:167-77, 1979.

### Autore corrispondente:

Prof. Charles PROYE  
Service de Chirurgie Generale et Endocrinienne  
Clinique chirurgicale adultes est  
Hopital Huriez CHRU de Lille  
Rue Michel Polonovski, 1  
59037 LILLE - FRANCE