www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio Italiano

Luca Giovanella

Giuseppe Saglietti, Luca Ceriani, Marco Maffioli

Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

176

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 176 - Marzo 2004 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA - Genova

Caleidoscopio
Italiano

Luca Giovanella[1]

Giuseppe Saglietti[2], Luca Ceriani[1], Marco Maffioli[3]

[1]Servizio Cantonale di Medicina Nucleare, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, CH-6500 Bellinzona; [2]UO malattie metaboliche - ASL 14 VCO I-28922 Verbania (1); [3]Divisione Otorinolaringoiatria 1 - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi I-21100 Varese (1)

Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

176

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

R.A.H.P. sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

Questa monografia ci riporta ad un tema endocrinologico ed è un po' un ritorno alle origini per la collana. Il tema dell'iperparatiroidismo non è stato sinora affrontato in modo sistematico, sebbene questa patologia non sia così rara come si poteva pensare sino a qualche tempo fa. E', d'altra parte, vero che fare diagnosi di una malattia è difficile se non ci si pensa e la si cerca. Quando "i numeri non tornano" bisogna domandarsi cosa possiamo fare e cosa non facciamo per porre la diagnosi. Questo è vero per l'iperparatiroidismo come per tutte le malattie: si pensi solo alle mancate diagnosi, per esempio, di tromboembolia polmonare o di sindrome coronarica acuta.

La diagnosi e la gestione, sino al trattamento, dell'iperparatiroidismo richiede un approccio "multidisciplinare" di competenze ed il profilo professionale degli Autori ne è uno specchio fedele: competenze medico-nucleari, endocrinologiche, di patologia clinica e chirurgiche si devono unire per ottenere dei risultati ottimali ed ecco, quindi, il percorso formativo degli Autori.

Il dottor Luca Giovanella dopo la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia ha conseguito la Specializzazione in Medicina Nucleare ed in Endocrinologia Sperimentale presso l'Università degli Studi di Milano, il diploma post-laurea in Ecografia Internistica a Modena ed il Diploma di Perfezionamento in Gestione e Formazione Manageriale per Dirigenti Medici di Struttura Complessa organizzato dalla Regione Lombardia e Politecnico di Milano. Borsista Universitario presso la Cattedra di Medicina Nucleare e l'Istituto di Scienze Radiologiche dell'Università di Milano, successivamente ha ricoperto il ruolo di Dirigente Medico presso l'Unità Operativa di Medicina Nucleare dell'Ospedale Universitario "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" di Varese, diventando Responsabile del Modulo Funzionale di Malattie Tiroidee e del Laboratorio di Endocrinologia ed Oncologia.

Attualmente è Capo-Servizio e Responsabile del Servizio Cantonale di Medicina Nucleare dell'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (Bellinzona-Lugano-Mendrisio). Infine è Professore a contratto presso l'Università degli Studi dell'Insubria-Varese e l'Università degli Studi di Milano e Docente presso la Scuola Superiore Medico-Tecnica di Locarno (CH). Ha curato e coordinato tutti i capitoli di questa monografia.

Il dottor Luca Ceriani ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia e la Specializzazione in Medicina Nucleare presso l'Università degli Studi di Milano conseguendo successivamente il Diploma di Perfezionamento in Gestione e Formazione Manageriale per Dirigenti Medici di Struttura Complessa della Regione Lombardia e Politecnico di Milano. E' stato Assistente Medico e, successivamente, Dirigente Medico presso l'Unità Operativa di Medicina Nucleare dell'Ospedale Universitario "Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" di Varese e Responsabile del Modulo Funzionale di Diagnostica per Immagini. Attualmente è Capo-Clinica del Servizio Cantonale di Medicina Nucleare dell'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (Bellinzona-Lugano-Mendrisio) e Professore a contratto presso l'Università degli Studi dell'Insubria-Varese. In questa monografia ha curato particolarmente il capitolo dedicato alla diagnostica per immagini.

Il dottor Giuseppe Saglietti ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino e la Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche presso l'Università degli Studi di Pavia. Assistente Medico e successivamente Aiuto Corresponsabile e Dirigente Medico presso la Divisione di Medicina Interna dell'Ospedale di Omegna - ASL 14 del Verbano-Cusio-Ossola. Attualmente è Responsabile della U.O. di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale di Omegna - ASL 14 del Verbano-Cusio-Ossola. In questa monografia ha collaborato alla stesura del primo capitolo dedicato alle basi biologiche ed agli aspetti clinici.

Il dottor Marco Maffioli ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia e la Specializzazione in Otorinolaringoiatria presso l'Università degli Studi di Milano. E' stato Assistente Medico e successivamente Aiuto Corresponsabile e Dirigente Medico presso la Divisione di Otorinolaringoiatria 1 dell'Ospedale Universitario " Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi" di Varese. Ha curato il capitolo dedicato alla terapia chirurgica dell'iperparatiroidismo ed ha realizzato le tavole anatomiche.

Sergio Rassu

Presentazione

Mi sono chiesto quali siano i motivi dell'invito, da parte dell'Autore, di presentare questa sua opera rivolto ad un Chirurgo, come me, per formazione ed esperienza, dedito alla oncologia cervico-cefalica.

In realtà oltre ai rapporti di amicizia e stima personali, il comune particolare interesse per la patologia endocrina, sviluppatosi durante la nostra collaborazione presso l'Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese, ci ha portato a crescere professionalmente ed a raggiungere un'intesa di comportamenti "quasi fossimo emanazione di una medesima Scuola".

Io credo infatti che quest'assonanza di origini, unitamente alla indispensabile multidisciplinarietà che in una medicina moderna deve concretizzarsi nel trattamento di tutte le malattie, realizzi di per sé la validità di un'opera, finalizzata alla formazione e preparazione in un capitolo, spesso misconosciuto, che accomuna invece conoscenze di endocrinologia, radiologia, medicina nucleare, nefrologia, chirurgia generale e otorinolaringoiatria.

E' indubbio altresì che l'esigenza di promuovere ed educare questa nuova competenza si configuri nell'assemblaggio formativo delle necessarie diverse conoscenze di base.

Questa iniziativa viene ad affiancarsi validamente ai testi più recenti che affrontano tale argomento da una nuova prospettiva, quella dell'endocrinochirurgo, ove si cerca una sintesi tra l'aspetto clinico e quello chirurgico.

L'Iperparatiroidismo è un'affezione rara, ma più frequente di quanto si possa ritenere. La moderna superspecializzazione in medicina e chirurgia fa purtroppo talvolta perdere la capacità di inquadrare, e rapidamente scoprire, una patologia ad esordio subdolo o semplicemente misconosciuto.

La presentazione delle basi biologiche e del metabolismo controllato dal parator-

mone, dei diversi quadri sindromici, degli algoritmi diagnostici e degli elementi fondamentali del trattamento assumono qui il rigore più scientifico ed il valore immediatamente pratico in un compendio di maturata esperienza, che l'amico Luca Giovanella affida ora alla verifica dei lettori.

Io, che ho avuto il piacere e l'onore di presentarlo, sono certo che quest'opera andrà oltre l'auspicio degli stessi Autori e che soddisferà l'interesse non solo di Studenti e Specializzandi ma di quanti con passione e con pari entusiasmo ed impegno, nella pratica clinica, in ambulatorio, al letto del Paziente ed al tavolo operatorio, si cimentano in questo specifico settore di competenza.

Giuseppe Spriano
Direttore
Divisione di Otorinolaringoiatria e chirurgia cervico-cefalica
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Roma

Roma, settembre 2003

Basi biologiche ed aspetti clinici

Metabolismo minerale

Metabolismo del calcio

Il ***Calcio*** è una sostanza fondamentale per il nostro organismo in quanto essenziale per la formazione, la differenziazione e l'omeostasi dell'osso e per il controllo di numerose attività cellulari ed extra-cellulari.

Il controllo del metabolismo e dell'omeostasi del calcio è pertanto caratterizzato da un elevato grado di complessità e di raffinatezza, con il coordinamento puntuale di diverse sostanze ormonali e non-ormonali.

Il nostro organismo contiene circa 1000 mg. di calcio, complessato per circa il 99% nello scheletro sotto forma di idrossiapatite. Il rimanente 1% del calcio osseo è rapidamente scambiabile con il pool extra-cellulare non-osseo, a sua volta in equilibrio con il pool del calcio intra-cellulare.

Il calcio extra-cellulare rappresenta il principale substrato per la mineralizzazione della cartilagine e dell'osso e serve come sorgente di calcio per molti processi cellulari (trasmissione neuro-muscolare, contrazione muscolare cardiaca, attività della muscolatura striata e liscia, *release* di neurotrasmettitori e peptidi, co-fattore secretivo endocrino ed esocrino) e come co-fattore per molte attività enzimatiche extra-cellulari (enzimi della cascata coagulativa).

Il calcio circolante (circa 10 mg / dl) è presente in tre forme:

- **calcio ionizzato** (circa il 50%)
- **calcio legato alle proteine** (circa il 50%)
- **calcio legato a citrato e fosfato** (frazione minima)

La frazione ionizzata del calcio è decisamente la più importante in quanto è quella metabolicamente attiva: è questa la quota calcica mantenuta rigorosamente costante attraverso i meccanismi omeostatici.

La quota di calcio intra-cellulare (frazione libera citosolica) è di sole 100 nmol / L: pertanto esiste un importante gradiente a favore dell'entrata del calcio (10000:1) attraverso gli specifici canali di membrana, aumentato da un significativo potenziale elettrico di membrana negativo.

Questo gradiente è mantenuto dalla limitata conduttanza dei canali del calcio a riposo e dalla estrusione energia-dipendente del calcio nei fluidi extracellulari attraverso ATPasi ad alta affinità per Ca^{++} ed H^{+} e pompe Na^{+} / Ca^{++} a bassa affinità.

L'omeostasi del calcio è influenzata dalla dieta, dalla sua mobilizzazione dall'osso, dal riassorbimento renale e dalle perdite intestinali.

	Ioni calcio	**Ioni fosfato**
Extra-cellulare		
Concentrazione		
Totale	2.50×10^{-3} M	1.00×10^{-3} M
Libero	1.20×10^{-3} M	1.85×10^{-3} M
	Osso minerale	
Funzioni	Coagulazione	
	Attività di membrana	Osso minerale
Intra-cellulare		
Concentrazione		
	10^{-7} M	$1\text{-}2.00 \times 10^{-3}$ M
	Signalling	Ruolo strutturale
Funzioni	Neuroormonale	Legami ad alta energia
	Secrezione ormonale	Regolazione proteica
	Contrazione muscolare	Fosforilazione

Tabella 1. Ripartizione intra/extra-cellulare e ruolo funzionale degli ioni calcio e fosfato.

Metabolismo del fosforo e del magnesio: cenni

La quantità di ***Fosforo*** contenuta nell'organismo è di circa 600-700 mg., per l'85% in forma cristallina nello scheletro, mentre la restante quota è presente nei fluidi extracellulari e nei tessuti molli. Il fosforo è introdotto con l'alimentazione: cibi ricchi di fosforo sono latticini, uova, carne.

Solo una piccola quota di fosforo è legato alle proteine e, al contrario di quanto si verifica per il calcio, la concentrazione sierica del fosforo varia ampiamente, ed è influenzata dal sesso, dalla dieta, dall'età e da numerose sostanze ormonali.

La quota di fosforo non–ossea è presente in forma organica o inorganica sia a livello extra- che intra-cellulare. A livello sierico il fosforo è presente in concentrazioni di circa 3 mg/dL quasi interamente in forma ionizzata sia come $H_2PO^-_4$ che come HPO^{2-}_4.

Solo il 12% circa del fosforo risulta legato alla componente proteica ed una

frazione addizionale viene velocemente complessata insieme a calcio, magnesio ed altri cationi. Il fosforo intracellulare presenta concentrazioni comparabili con la quota extra-cellulare anche se la carica negativa del potenziale elettrico intra-cellulare determina una significativa richiesta di energia per la traslocazione intra-cellulare del fosfato, generalmente attraverso un meccanismo di co-trasporto sodio-fosfato, controllato dal gradiente transmembrana del sodio. Vari *transporters* sono stati clonati poiché risulta una espressione ed una regolazione variabile e tessuto-specifica. Il fosfato organico risulta virtualmente una componente-chiave di tutte le molecole ad attività strutturale, informativa ed effettrice essenziali per i processi di tipo genetico e di sviluppo nonché delle normali attività fisiologiche.

Il ***Magnesio*** è presente nell'organismo per i 2/3 in forma cristallina nell'osso, mentre per la quota rimanente è contenuta nei muscoli, nei tessuti molli e nel liquido extracellulare. Oltre il 95% del magnesio intra-cellulare è legato ad altre molecole, particolarmente l'ATP ed il meccanismo di ingresso cellulare dello ione è sconosciuto anche se uno specifico canale di trasporto potrebbe essere presente sulla membrana cellulare.

Il Paratormone

Il paratormone (PTH), insieme con la calcitonina secreta dalle cellule C (parafollicolari) della tiroide e la Vitamina D_3 (colecalciferolo), regola il metabolismo minerale e conseguentemente l'omeostasi calcica.

Biologia della ghiandole paratiroidi

Le quattro ghiandole paratiroidi sono formate da tre tipi cellulari: le cellule principali, le cellule ossifile e le cellule chiare. Le cellule principali paratiroidee producono il paratormone e posseggono tre proprietà biologiche fondamentali per la loro funzione omeostatica:

- sintesi, processing e stoccaggio regolato di grandi quantità di PTH
- rapida secrezione del PTH "stoccato" in risposta a variazioni della calcemia
- iperplasia reattiva a cronica stimolazione

Tali proprietà funzionali consentono l'adattamento a breve, medio e lungo termine a mutazioni della disponibilità di calcio.

Biosintesi e secrezione

Il PTH è un polipeptide di 84 aminoacidi con peso molecolare di 9500 dalton, secreto a partire da un polipeptide precursore detto pre-proPTH. Il gene codificante per il PTH nell'uomo è localizzato sul braccio corto del cromosoma 11.

Figura 1. Formula di struttura del PTH.

Il precursore pre-proPTH mostra una sequenza "pre-" con 25 residui aminoacidici (o sequenza di segnale) ed una sequenza "pro-" di 6 residui aminoacidici. La sequenza di segnale, in cooperazione con la corta sequenza "pro-", dirige la molecola all'interno della via di secrezione. Durante il passaggio attraverso la membrana del reticolo endoplasmatico la sequenza di segnale viene clivata e rapidamente degradata.

L'importanza di tale sequenza di segnale per un normale processing molecolare è dimostrata clinicamente dal fatto che una mutazione nella sequenza di segnale del pre-proPTH causa ipoparatiroidismo. Viceversa il ruolo definitivo della corta sequenza "pro-" non è ancora conosciuto: può cooperare con la sequenza di segnale ed assicurare un corretto clivaggio del precursore.

Dopo il clivaggio della sequenza "pro-" la molecola di PTH matura (1-84) viene concentrata nelle vescicole e nei granuli di secrezione. Un distinto sottotipo morfologico di granuli secretori contiene PTH insieme a proteasi (cate-

psine B ed H): questa co-localizzazione può probabilmente spiegare il fatto che una quota del PTH secreto si presenta in forma di frammenti –COOH terminali. Poiché tali frammenti non posseggono sostanziale bioattività, la loro produzione (dovuta alla attività proteasica intra-granulare) rappresenterebbe un meccanismo di regolazione in senso negativo (in attivazione): infatti, in condizioni di ipercalcemia, la maggior parte del PTH secreto consiste in frammenti COOH-terminali. Viceversa non è mai rilevabile secrezione di frammenti –NH terminali.

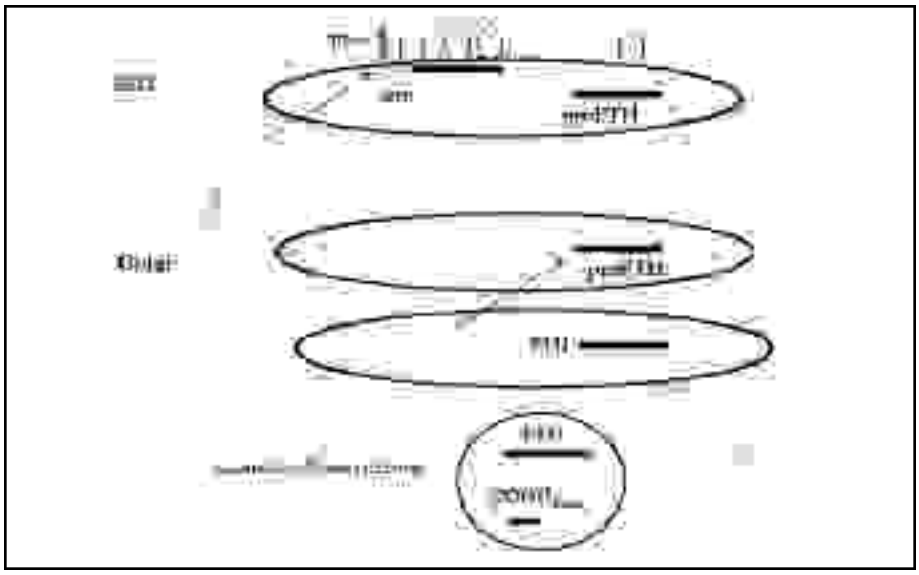


Figura 2. Processing intra-cellulare del pre-proPTH (ERG: reticolo endoplasmatico liscio, frecce: siti di clivaggio).

Regolazione ed omeostasi

Nonostante alcuni fattori (catecolamine, magnesio, altre molecole) possano influenzare marginalmente la secrezione del PTH, il maggiore regolatore di tale attività cellulare paratiroidea è rappresentato dalla concentrazione di calcio ionizzato circolante.

Incrementi di calcio ionizzato determinano un decremento di PTH e viceversa, con una morfologia della curva dose-risposta di tipo sigmoide. I parametri principali derivabili dall'espressione di tale correlazione sono: il massimo *rate* di secrezione, la pendenza della curva di risposta al punto medio, la concentrazione di calcio al punto medio (cosiddetto "set-point"), l'attività (rate) secretoria minima.

Le proprietà cellulari paratiroidee determinano l'andamento sigmoide della relazione ma il punto di equilibrio metabolico in un dato individuo è la risultante della attività paratiroidea, del calcio circolante e della risposta al PTH da parte degli organi target.

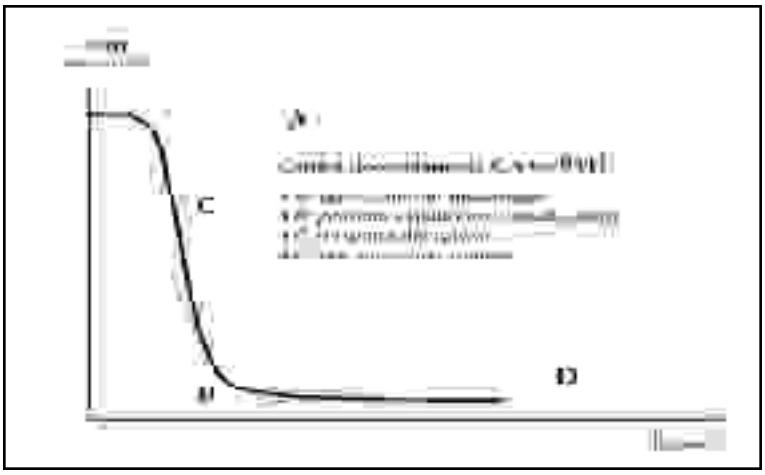


Figura 3. Relazione PTH/calcio ionizzato ed analisi grafica.

L'espressione sigmoide rappresenta alcune proprietà biologiche e funzionali peculiari della cellula paratiroidea:

- il *rate* secretorio minimo (D) è basso ma non nullo
- il *rate* secretorio massimale (A) rappresenta la riserva intra-ghiandolare di risposta all'ipocalcemia
- il punto di equilibrio nella parte bassa della curva consente una risposta molto maggiore nei confronti della ipocalcemia che dell'ipercalcemia

Studi sull'uomo hanno confermato che le paratiroidi rispondono sia a variazioni dei livelli assoluti di calcio che a variazioni del *rate* di scambio dello ione: quindi i livelli di PTH aumentano maggiormente durante un improvviso calo della calcemia che durante una graduale diminuzione e ciò rappresenta un ulteriore meccanismo di protezione nei confronti di improvvise ipocalcemie.

Sensore paratiroideo del calcio

Il sensore del calcio presente sulla membrana delle cellule paratiroidee è

stato clonato e la sua struttura è stata definita: appartiene alla famiglia dei recettori associati alle proteine G e presenta 7 loops trans-membrana, analogamente ad altri componenti di questa famiglia recettoriale.

L'importanza di questa struttura viene dimostrata in clinica dall'evidenza che molti pazienti affetti da ipercalcemia ipocalciurica familiare presentano mutazioni inattivanti nel gene codificante per il sensore del calcio. Le proprietà del sensore consentono una spiegazione delle caratteristiche inusuali della cellula paratiroidea. Generalmente infatti, a dispetto delle fluttuazioni del calcio extra-cellulare, le cellule mantengono livelli molto bassi e costanti del calcio intra-cellulare. Nella cellula paratiroidea, viceversa, modeste variazioni dei livelli di calcio extra-cellulare determinano corrispondenti modificazioni nel calcio intra-cellulare: quando il calcio extra-cellulare attiva il sensore di membrana, il calcio intra-cellulare aumenta in relazione al *release* da parte degli organuli intra-cellulari e della apertura dei canali del calcio di membrana. Infine l'aumento di calcio a livello intra-cellulare determina, con un meccanismo molecolare e biochimico ancora non definito, una riduzione della secrezione del PTH.

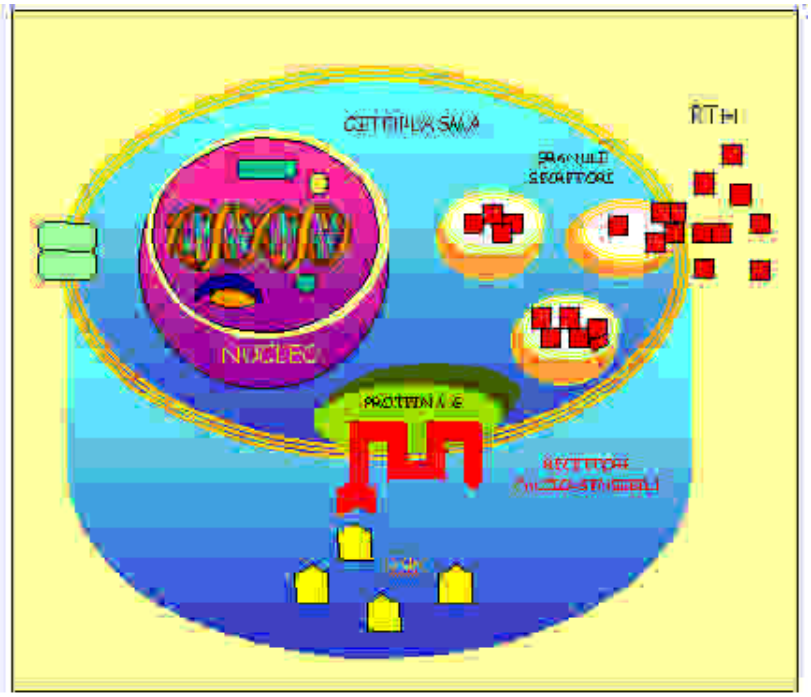


Figura 4. Rappresentazione della cellula paratiroidea e del sensore del calcio.

Meccanismo di secrezione del PTH da parte della cellula paratiroidea

La scoperta del recettore calcio-sensibile ha reso possibile la sintesi di molecole in grado di stimolare tale recettore mimando l'effetto del calcio extracellulare ed inibendo quindi la secrezione del PTH.

Una di queste sostanze, la *fenilalchilamina-N-1 propilamina (R-568)* ha dimostrato un buon effetto calciomimetico sia *in vitro* che *in vivo*, ed è stata utilizzata per inibire la secrezione di PTH in soggetti affetti da iperparatiroidismo primitivo.

Regolazione genica del PTH

Mentre la regolazione puntiforme dei livelli ematici del PTH avviene in base alla attività del sensore del calcio e dei meccanismi di degradazione intracellulare, la regolazione relativa a *frames* temporali di maggiore durata coinvolge anche la regolazione del gene codificante per l'ormone.

Anche se la vitamina D_3 non presenta attività diretta sulla secrezione del PTH, è stata dimostrata una importante attività soppressiva sulla attività trascrizionale del gene PTH. Tale inibizione non si verifica in animali resi cronicamente ipocalcemici in quanto l'ipocalcemia determina una mancata espressione dei recettori paratiroidei per la vitamina D_3 stessa.

Il calcio regola anche la biosintesi del PTH: una ipocalcemia acuta, determina, nel topo, un incremento del PTH-mRNA nell'arco di alcune ore. Viceversa una ipercalcemia non determina significative modificazioni del PTH-mRNA. Pertanto, in condizioni normali, l'inibizione della biosintesi del PTH da parte del calcio è quasi-massimale, esattamente come avviene per la secrezione.

Le paratiroide sono quindi portate a rispondere ad una caduta del calcio molto più che ad un suo incremento: anche se il meccanismo di regolazione del PTH-mRNA in risposta all'ipocalcemia non è ancora stato definito vengono chiamate in causa la trascrizione genica, la stabilizzazione del mRNA e la sua traslazione. La regolazione dell'espressione PTH-gene presenta particolare rilevanza nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica nei quali ipocalcemia, bassi livelli di vitamina D_3 e, verosimilmente, metabolici tossici uremici distruggono la normale regolazione dell'omeostasi del calcio: in questi casi una terapia con vitamina D_3 e supplemento del calcio aumenta l'assorbimento periferico del calcio ed inibisce la sintesi di PTH attraverso effetti diretti sulla ghiandola paratiroidea.

Regolazione cellulare paratiroidea

La cellula paratiroidea si divide durante lo sviluppo ma presenta una scarsa attività replicativi nella vita adulta: il numero di cellule paratiroidee può

tuttavia aumentare drammaticamente nel caso di ipocalcemia o di bassi livelli di vitamina D_3 o ancora durante malattie neoplastiche.

Il calcio, attraverso il sensore di membrana, agisce in senso inibitorio sulla proliferazione cellulare paratiroidea come evidenziabile nei neonati che presentano la delezione di entrambi gli alleli codificanti per il sensore del calcio: in questo caso si verifica un severo iperparatiroidismo primario con evidente e diffusa iperplasia delle paratiroidi.

Il ruolo della vitamina D_3, indipendentemente dal calcio ematico, è meno chiaro in quanto esiste evidenza clinica sulla riduzione del numero di cellule paratiroidee dopo somministrazione della vitamina ma gli studi effettuati non hanno considerato gli effetti di tale somministrazione sul calcio circolante. In ogni caso sono stati prodotti studi sperimentali che dimostrano un efficace soppressione della proliferazione in colture cellulari paratiroidee dopo esposizione alla vitamina D_3 che suggeriscono una attività soppressiva diretta.

La capacità di incrementare il numero di cellule paratiroidee in conseguenza di una ipocalcemia rappresenta un importante meccanismo di difesa: tuttavia tale adattamento è lento e non facilmente reversibile. Ad esempio, dopo un trapianto renale un persistente iperparatiroidsmo può determinare problemi clinici per mesi o anche anni ed il meccanismo di riduzione delle cellule paratiroidee, se esiste, non è ancora conosciuto.

Metabolismo ed attività biologica

Metabolismo ed eliminazione

I primi dosaggi radioimmunologici del PTH hanno dimostrato che le forme di PTH circolante differiscono da quelle presenti nelle ghiandole paratiroidi. Infatti sia il PTH maturo (1-84) che frammenti COOH-terminali sono presenti e secreti dalle cellule paratiroidee: il rapporto di secrezione fra PTH attivo ed inattivo diminuisce con l'incremento del calcio sierico. Il PTH(1-84) secreto viene rapidamente metabolizzato dal fegato (70%) e dai reni (20%) e scompare dalla circolazione con una emivita di 2 minuti: questo modello cinetico non risulta sostanzialmente influenzato da ampie variazioni sia del calcio che della vitamina D_3. Complessivamente, meno dell'1% del PTH secreto giunge sugli specifici recettori tissutali periferici a livello degli organi-bersaglio. I livelli del PTH circolante sono quindi determinati dal *rate* di secrezione paratiroidea e dalla sua rapida adattabilità alle variazioni calcemiche.

A livello epatico, una piccola quota di PTH lega recettori specifici ma la maggior parte del peptide intatto viene sottoposto a clivaggio a livello dei residui 33 e 36, probabilmente ad opera di catepsine epatiche.

Nel rene, una piccola quota di PTH intatto lega recettori specifici ma la maggior parte viene filtrata dal glomerulo e successivamente degradata a livello tubulare. I frammenti COOH-terminali sono efficacemente eliminati attraverso la filtrazione glomerulare e vengono accumulati solo in caso di insufficienza renale.

In ogni caso, anche in presenza di normale funzione renale, l'emivita dei frammenti COOH-terminali risulta di diverse volte maggiore rispetto a quella del PTH intatto: ne consegue che la concentrazione di tali frammenti eccede quella del PTH anche se la molecola intatta è la forma prevalente secreta a livello paratiroideo.

Attività del PTH: basi molecolari

Il PTH agisce attraverso un legame specifico e la attivazione di recettori di membrana appartenenti alla famiglia dei recettori associati alle proteine G, che presentano 7 loop di dominio transmembrana.

Pertanto la attivazione del recettore risulta in un aumento dell'AMP ciclico (secondo messaggero) come evidenziato, già prima della scoperta dei recettori specifici, dal rilievo di netto aumento dell'AMP ciclico urinario nei pazienti affetti da iperparatiroidismo.

Il DNA codificante per il recettori del PTH è stato clonato e definito e risulta mediare sia l'attività del PTH che quella del PTH-related peptide (PTHrP): nonostante i 7 domini transmembrana la sequenza del recettore per il PTH/PTHrP non risulta analoga a quella di altri recettori a 7 domini transmembrana (es. recettore per il TSH) ed il recettore appartiene piuttosto ad una sotto-famiglia ristretta di recettori analoghi, che comprende quelli per i peptici della famiglia delle secretine (ad es. secretina, VIP, glucagone, GLP, GHRH, CRH, calcitonina). Il gene codificante per il recettore per PTH/PTHrP ha una struttura complessa con 13 introni di interruzione della sequenza codificante, un promoter (downstream) comune per tutti i tessuti esprimenti il recettore compreso l'osso ed uno utilizzato principalmente a livello renale (e parzialmente a livello epatico).

Il recettore per PTH/PTHrP lega la porzione–NH terminale del PTH e del PTHrP con identica affinità ed è espresso con alta densità a livello renale ed a livello dell'osteoblasto. E' inoltre espresso a livello del muscolo liscio, del cervello, del tessuto fetale che sono più frequentemente target del PTHrP che non del PTH.

Dopo legame con il PTH o il PTHrP il recettore attiva le proteine G (G_s, G_q e G_i) che, a loro volta, attivano la cascata di effettori.

Il recettore per il PTH/PTHrP agisce come scambiatore di nucleotidi: il legame ligando-recettore determina lo scambio fra GDP e GTP legati alle subunità G_α. Le subunità G_α legate al GTPvengono rilasciate dal recettore e separate dalle subunità β/γ e quindi attivano l'effettore. Le Gs attivano la

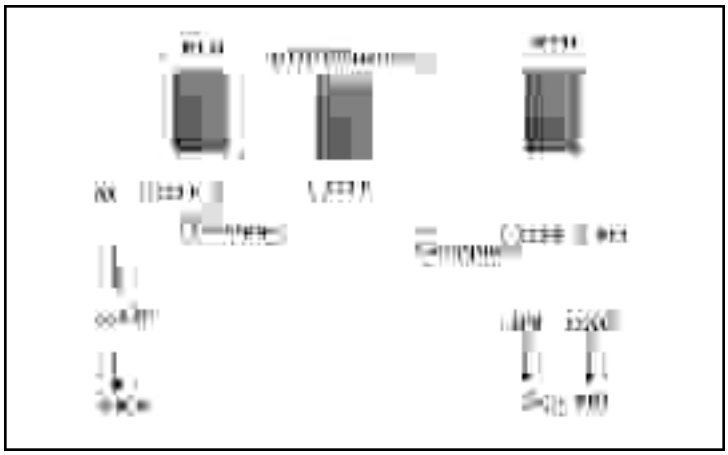


Figura 5. Meccanismo molecolare di attività del PTH.

adenilato ciclasi e ciò determina la formazione di AMP ciclico (cAMP) che a sua volta attiva la protein-chinasi A (PKA). Le proteine Gq e le relative subunità alpha attivano invece la fosfolipasi C (PLC) che idrolizza il fosfatidil-inositolo-1,4,5-trifosfato e genera diacilglicerolo (DAG) + inositolo-1,4,5-trifosfato (IP3). Il DAG a sua volta attiva la protein-kinasi C (PKC) e l'IP3 attiva un recettore sulle vescicole microsomiali che dirige i movimenti del calcio fra vescicola microsomiale e citosol.

L'attivazione di multiple proteine G da parte del PTH pone una problematica inerente il ruolo di ciascuna molecola con azione di secondo messaggero. L'importanza dell'AMPc come mediatore delle attività fisiologiche del PTH è stata ben dimostrata sia *in vivo* che *in vitro*. Inoltre, pazienti con pseudoiperparatiroidismo di tipo 1, che non hanno un aumento dell'AMPc urinario in risposta al PTH, dimostrano una resistenza renale al PTH.

La via della fosfolipasi C può mediare anch'essa azioni fisiologiche del PTH come l'inibizione del co-trasporto sodio-fosfato e la stimolazione della 1α-idrossilasi renale per la vitamina 25(OH)D.

Infine, alcune attività del PTH richiedono verosimilmente l'attivazione sia della adenilato ciclasi che della fosfolipasi C per un effetto ottimale.

Implicazioni funzionali della struttura del PTH

I frammenti NH-terminali del PTH come la forma corta PTH (1-32) dimostrano una potenza funzionale almeno pari a quella della molecola intatta PTH(1-84) e quest'ultima non lega il recettore PTH / PTHrP meglio della forma corta. I frammenti –COOH terminali non presentano affinità per il recettore PTH / PTHrP e per questa ragione gli studi struttura / funzione vengono condotti con molecole e frammenti NH-terminali.

Diverse porzioni discrete del PTH(1-34) interagiscono con il recettore: il residuo costituito dai primi 13 aminoacidi elicita una modificazione conformazionale nel recettore che risulta nella attivazione transmembrana delle proteine Gs e della adenilato-ciclasi. Tale residuo risulta altamente conservato tra PTH e PTHrP. Questo dominio di attivazione interagisce sia con i domini transmembrana che con i *loops* extra-cellulari.

La porzione –COOH terminale del frammento PTH(1-34) contribuisce alla specificità ed alla affinità di legame per il recettore PTH / PTHrP attraverso l'interazione con gli aminoacidi del dominio extracellulare del recettore.

Organi bersaglio

L'azione del PTH si esplica sostanzialmente su tre organi bersaglio: l'osso, il rene e l'intestino.

OSSO: il PTH è un fondamentale regolatore del metabolismo osseo. Esso è in grado di stimolare l'osteolisi ed il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, induce la formazione di nuovi osteoclasti ed inibisce gli osteoblasti.

Ne consegue quindi una mobilizzazione di calcio dall'osso dovuta sostan-

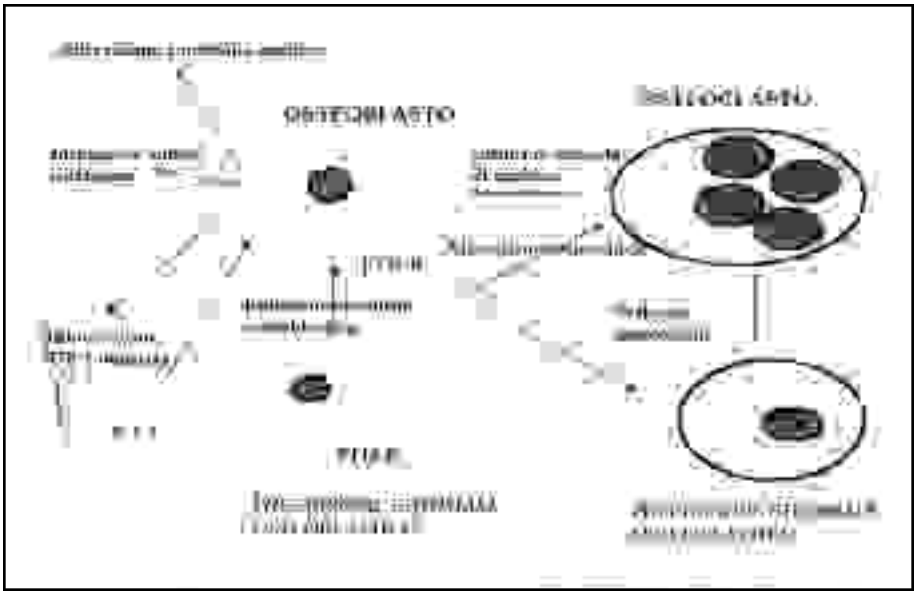


Figura 6. Meccanismi di attività intra-ossea del PTH.

zialmente a mobilizzazione della componente ossea minerale, e quindi ad un significativo impoverimento della struttura ossea che ben spiega le conseguenze di un eccesso di PTH.

RENE: le azioni del PTH a livello renale sono fondamentalmente riconducibili alla riduzione del riassorbimento dei fosfati a livello del tubulo prossimale e all'aumento del riassorbimento del calcio a livello del tubulo distale.
Un effetto accessorio è lo stimolo dell'enzima 1αidrossilasi con conseguente conversione della 25-idrossivitamina D nella sua forma attiva 1,25-diidrossivitamina D. L'effetto globalmente fosfaturico impedisce di fatto il verificarsi di un'iperfosfatemia da riassorbimento osseo.

INTESTINO: l'effetto del PTH sull'intestino è probabilmente mediato "in toto" dallo stimolo alla formazione di vitamina D la quale è in grado, a sua volta, di stimolare l'assorbimento intestinale di calcio.

CALCITONINA

La calcitonina è un polipeptide prodotto dalle *cellule parafollicolari* (cellule C) della tiroide. La molecola è costituita da 32 aminoacidi ed ha un peso molecolare di circa 3.5 kDa; un ponte disolfuro è presente all'estremità amino-terminale.

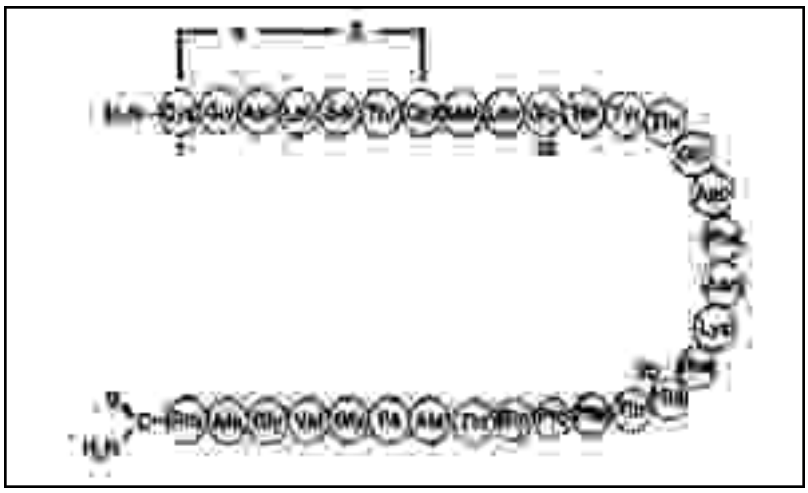


Figura 7. Formula di struttura della calcitonina.

Biosintesi e secrezione

Il principale stimolo alla secrezione di calcitonina è costituito dall'ipercalcemia, mentre l'ipocalcemia determina una riduzione della secrezione. Sembra inoltre che altre sostanze quali il glucagone, la gastrina e gli agonisti beta-adrenergici possano incrementarne i valori ematici.

La vita media dell'ormone in circolo è molto breve (2-20 min.).

Azioni biologiche

I principali organi bersaglio della calcitonina sono l'**OSSO** ed il **RENE**: a questi livelli essa si lega a specifici recettori stimolando una adenilato ciclasi di membrana e quindi la formazione di cAMP.

Nell'osso la calcitonina produce una inibizione del riassorbimento con conseguente riduzione della liberazione di calcio. L'inibizione degli *osteoclasti* sembra essere la causa principale di questo effetto.

A livello renale l'ormone dimostra invece un cospicuo effetto calciurico e fosfaturico.

Per merito di queste sue peculiari azioni, la calcitonina viene considerata il vero antagonista del paratormone: tuttavia la reale importanza dell'ormone nella regolazione del bilancio calcico presenta ancora dei lati oscuri. Non trova ancora convincenti spiegazioni il fatto che valori elevati di calcitonina (come nel caso di pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide), o valori estremamente bassi (ad esempio dopo tiroidectomia totale) non incidano in maniera significativa sul metabolismo osseo e non determinino equivalenti clinici.

VITAMINA D

Biosintesi

Sono principalmente due le forme di vitamina D, l'una di produzione endogena, derivata dall'irradiazione ultravioletta della cute (vit. D_3 o colecalciferolo), l'altra di derivazione vegetale (vit. D_2 o ergocalciferolo).

La vitamina D_3 di per sé è priva di significative azioni biologiche e, per risultare attiva, richiede alcune trasformazioni metaboliche. La prima di queste avviene nel fegato dove il colecalciferolo viene idrossilato in posizione 25 ad opera di enzimi mitocondriali.

La tappa successiva avviene a livello renale e consiste in una ulteriore idrossilazione in posizione 1α ad opera di una 1α idrossilasi renale stimolata principalmente dall'ipocalcemia e dal PTH.

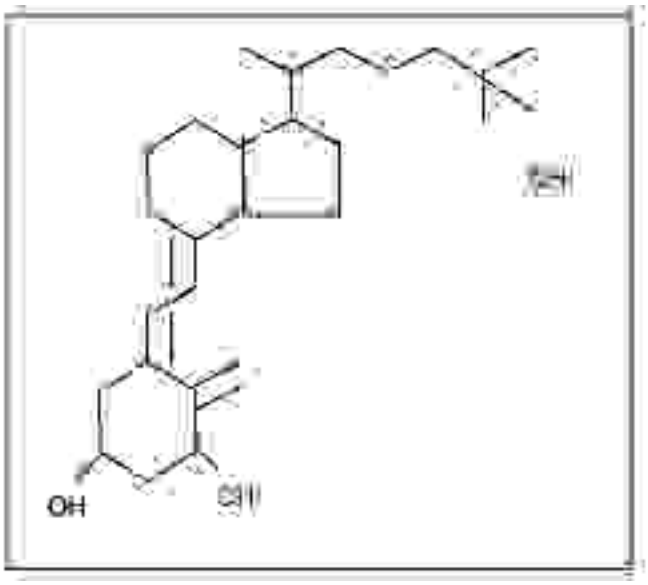


Figura 8. Formula di struttura della 1α,25(OH)$_2$D$_3$ [Vit. D metabolicamente attiva].

Il prodotto finale, 1α25(OH)$_2$D$_3$, è l'ormone metabolicamente attivo: da ciò si deduce che la vitamina D$_3$ deve essere considerata come un pro-ormone. L'emivita dell'1α,25(OH)$_2$D$_3$ è di 3 – 5 giorni.

Meccanismo d'azione

Gli organi bersaglio principali della vitamina D$_3$ sono l'**INTESTINO**, l'**OSSO** ed il **RENE**.

A livello intestinale l'1α,25(OH)$_2$D$_3$ stimola l'assorbimento del calcio inducendo la sintesi di specifiche proteine leganti il calcio (CaBG), che operano il trasferimento dell'elettrolita dal lume intestinale al polo vascolare della cellula.

A livello osseo la vitamina D$_3$ causa il riassorbimento di calcio mediante un'attivazione degli osteoclasti, ma ha anche un effetto favorente la mineralizzazione della matrice organica.

Nel rene viene favorita l'escrezione del fosfato.

In sintesi la regolazione del metabolismo calcio-fosforico avviene ad opera di un complesso meccanismo di integrazione che vede coinvolti principalmente PTH, calcitonina, vitamina D (ed altri ormoni quali estrogeni, androgeni ed ormoni tiroidei) che esercitano le loro azioni su osso, intestino e rene.

Iperparatiroidismo: classificazione e clinica

L'eccessiva secrezione di PTH configura una situazione di iperparatiroidismo. Tale situazione può derivare da:

a) autonoma secrezione di PTH da parte delle paratiroidi (***iperparatiroidismo primario***)
b) eccessiva secrezione di ormone reattiva ad ipocalcemia (***iperparatiroidismo secondario***)
c) sviluppo di autonomia funzionale delle paratiroidi in corso di ipoparatiroidismo secondario di lunga durata (***iperparatiroidismo terziario***).

Iperparatiroidismo primario

Considerata inizialmente una malattia relativamente rara, la sua epidemiologia è radicalmente mutata da quando il dosaggio della calcemia è diventato routinario. La prevalenza attuale dell'iperparatiroidismo primario è dell'ordine di 1-2 / 1000 abitanti con più frequente interessamento del sesso femminile (rapporto femmine / maschi 3:2) e l'età media (5° - 6° decade di vita).

L'ipersecrezione di PTH nell'iperparatiroidismo primitivo può essere causata da:

- **adenoma singolo o doppio** (85%)
- **iperplasia delle cellule principali** (14%)
- **carcinoma** (1%)
- **forme ereditarie**

1) ADENOMA
Gli adenomi solitari delle paratiroidi sono neoplasie monoclonali od oligoclonali dovute a mutazioni in geni identificati solo in una minoranza di casi.

L'85% dei casi di iperparatiroidismo primario (IPTH-I) è dovuto ad un adenoma singolo. Nel 75% dei casi si tratta di donne con età media intorno ai 55 anni.

Gli adenomi sono generalmente composti da cellule principali, raramente da cellule ossifile che sintetizzano PTH, hanno un peso oscillante fra 0.5 e 5 gr. ed in rari casi possono raggiungere i 10-20 gr.
Esiste, di norma, una discreta correlazione fra la massa dell'adenoma, la

quantità di ormone secreto e, quindi, la gravità della sintomatologia e delle manifestazioni cliniche.

In una piccola percentuale di casi, valutabile intorno al 5–10%, l'adenoma paratiroideo può avere localizzazioni ectopiche, dovute ad "errori" nella migrazione embriologica delle paratiroidi; si segnala che le paratiroidi inferiori sono più spesso ectopiche di quelle superiori.

2) IPERPLASIA

L'iperplasia delle paratiroidi si presenta più frequentemente nei casi di iperparatiroidismo a trasmissione familiare quali le ***neoplasie endocrine multiple – MEN***, e talora, dal punto di vista macroscopico, la precisa distinzione fra adenoma ed iperplasia può essere difficile (iperplasia nodulare).

3) CARCINOMA

Il carcinoma paratiroideo è raro (<1% dei casi di IPTH-I). Oltre il 90% dei carcinomi secerne PTH ed è responsabile del classico quadro clinico della sindrome. Colpisce con uguale frequenza maschi e femmine di età media.

Clinicamente si presenta, nel 30 – 70% dei casi, come una massa palpabile associata o meno a linfoadenopatie patologiche. L'accrescimento è in genere lento e le metastasi possono verificarsi per via linfatica. Spesso la sintomatologia sindromica è più grave rispetto ai casi di adenoma o iperplasia, con valori di calcemia nettamente più elevati.

4) FORME DI IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO EREDITARIO

Come sopra accennato, esistono forme di iperparatiroidismo primitivo trasmesso ereditariamente (circa il 20% dei casi).

Fra queste si riconoscono:

➢ **MEN tipo 1**: i pazienti affetti presentano varie combinazioni di neoplasie che interessano le paratiroidi, il sistema endocrino duodeno-pancreatico e l'ipofisi anteriore.

Tale sindrome è dovuta ad una mutazione di un gene soppressore (gene MEN 1) trasmesso come carattere autosomico dominante.

· L'iperparatiroidismo costituisce la manifestazione più comune della MEN 1. La più frequente evidenza istologica è rappresentata dall'iperplasia delle paratiroidi, ma talora è associato un adenoma.

· Fra i tumori pancreatici, il gastrinoma è in assoluto il più frequente, mentre insulinoma e glucagonoma sono più rari.

· In oltre il 50% dei pazienti MEN 1 sono presenti tumori ipofisari quali prolattinomi e tumori non secernenti.

➢ **MEN tipo 2A**: comporta l'associazione di carcinoma midollare tiroideo, feocromocitoma ed iperparatiroidismo

· è dovuta a mutazioni del proto-oncogene c-RET situato nel cromosoma 10.

➢ **Ipercalcemia Ipocalciurica familiare**: è caratterizzata da un'ipercalcemia con normale escrezione urinaria di calcio.

Trasmessa come gene autosomico dominanante, è causata da una mutazione del recettore sensibile al calcio, per cui si ha un'insensibilità delle cellule paratiroidee all'inibizione esercitata dal calcio. Caratteristicamente, l'ipercalcemia persiste anche dopo paratiroidectomia subtotale, per cui la terapia chirurgica è generalmente controindicata.

➢ **Iperparatiroidismo Neonatale Severo**: i neonati malati hanno valori decisamente elevati di PTH e grave ipercalcemia; è causato da una mutazione del gene che codifica per il recettore del calcio.

Manifestazioni cliniche

L'iperparatiroidismo può presentarsi clinicamente in diverse forme: molti casi decorrono in maniera del tutto asintomatica e vengono diagnosticati solamente per il dosaggio occasionale della calcemia.

In realtà, anche in questi casi, un'anamnesi attenta e mirata può mettere in evidenza una serie, pur aspecifica, di sintomi quali la facile faticabilità, la profonda astenia, la cefalea ed il prurito, oltre alla confusione mentale ed alla labilità emotiva.

· **Manifestazioni renali**:
Uno dei sintomi più comuni dell'iperparatiroidismo è la colica renale che si presenta nel 30 – 40% dei casi e che è dovuta alla presenza di calcolosi delle vie urinarie. I calcoli sono in genere costituiti da ossalato di calcio.
I fattori che nell'iperparatiroidismo causano la formazione dei calcoli sono sostanzialmente l'ipercalciuria e l'acidosi tubulare renale che favorisce la precipitazione dei sali di calcio.

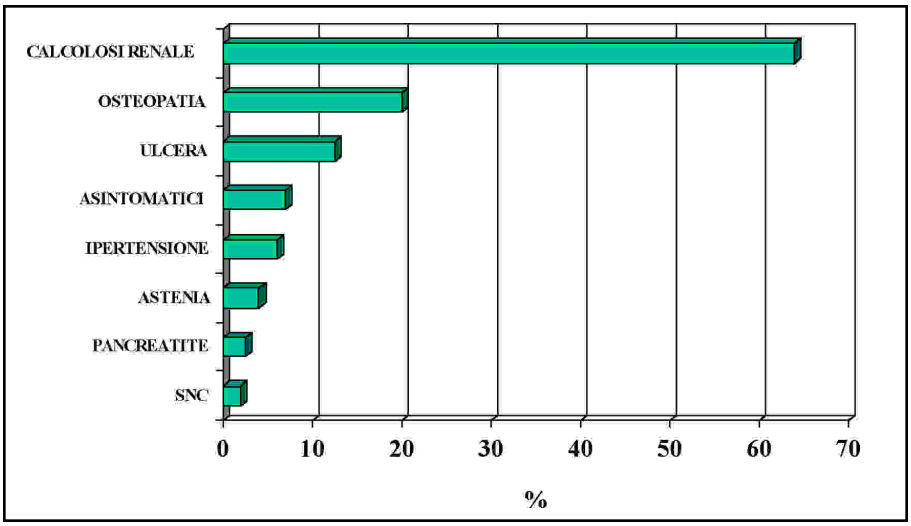


Figura 9. Manifestazioni cliniche dell'IPTH e frequenza relativa.

Meno frequentemente si può avere una nefrocalcinosi, con depositi di calcio nel parenchima renale.

Generalmente i pazienti che presentano calcolosi renale non presentano nefrocalcinosi e viceversa.

· **Manifestazioni ossee**:

Il PTH aumenta il *turnover* osseo, ed i suoi effetti possono essere catabolici o anabolici, in relazione all'età del paziente. In generale, l'effetto catabolico prevale, con conseguente demineralizzazione dell'osso corticale e trabecolare: si ha pertanto riduzione del numero delle trabecole ossee, osteolisi per aumento dell'attività degli osteoclasti, sostituzione fibrosa del tessuto osseo.

Un'osteopenia significativa è rilevabile in circa 1/4 dei pazienti affetti da iperparatiroidismo: ne consegue un aumentato rischio di fratture, soprattutto a carico delle vertebre.

Di raro riscontro oggi sono i caratteristici quadri radiologici dell'osteite fibroso-cistica: mentre in passato tale complicanza si verificava in circa il 50% dei pazienti affetti da iperparatiroidismo, attualmente un reale e significativo coinvolgimento osteitico si rileva circa nel 10% dei soggetti affetti.

Più frequentemente si possono rilevare erosioni sottoperiostali a carico delle falangi e demineralizzazione ossea diffusa che simula un quadro di osteoporosi.

Clinicamente il paziente può lamentare dolori ossei diffusi o localizzati in caso di fratture spontanee. Più rare le deformità ossee.

Caratteristicamente l'intervento di paratiroidectomia è seguito da un aumento della massa ossea che inizia entro pochi mesi e che prosegue per anni.

· **Manifestazioni gastrointestinali**

Tali manifestazioni comprendono epigastralgie con nausea e talora vomito. L'ipercalcemia di per sé causa un aumento dei livelli di gastrina con conseguente aumento della secrezione acida gastrica: ne consegue la maggior probabilità di patologia dispeptica fino a quadri di ulcera peptica.

La pancreatite cronica è talora associata all'iperparatiroidismo, forse per la precipitazione di sali di calcio nei dotti pancreatici.

I dolori addominali diffusi sono lamentati da alcuni pazienti, ma costituiscono un sintomo aspecifico e non costante.

Figura 10. Quadro istologico osseo in caso di iperparatiroidismo primitivo.

· **Manifestazioni neurologiche**

La labilità emotiva, la depressione, la difficoltà di concentrazione e la riduzione della memoria sono i sintomi neurologici più frequenti dell'iperparatiroidismo.

Talora i sintomi possono aggravarsi fino alla confusione, all'ottundimento ed alla letargia se i valori della calcemia divengono particolarmente elevati.

La profonda astenia e la facile faticabilità, soprattutto a carico dei muscoli prossimali, sono estremamente disturbanti e sono segnalati di frequente.

· **Altre manifestazioni**

Comprendono poliuria e polidipsia, dovute alla ridotta sensibilità del tubulo distale all'ormone antidiuretico (ADH) per effetto dell'ipercalcemia. Talora i pazienti lamentano un intenso prurito diffuso.

Ipertensione è osservata nel 20 – 60% dei pazienti affetti da iperparatiroidismo, ma il meccanismo responsabile di tale associazione non è ancora ben chiaro.

· **Gravidanza**

L'iperparatiroidismo materno può causare grave ipocalcemia e tetania nel neonato, e questa può essere la prima manifestazione di iperparatiroidismo materno. Gli elevati valori di calcemia materna sopprimono la produzione di PTH fetale, per cui, al momento del parto, la brusca riduzione del passaggio trans-placentare di calcio materno, causa ipocalcemia.

Tale meccanismo è sostanzialmente analogo all'ipoglicemia che si verifica

spesso nei neonati di madre diabetica (iperinsulinemia fetale dovuta alla cronica iperglicemia materna ed al passaggio di glucosio transplacentare). Un iperparatiroidismo misconosciuto in gravidanza esita in un elevato tasso di morbidità sia materna che fetale.

IPTH primario: storia naturale

Mentre in passato, prima che fosse disponibile la misurazione routinaria della calcemia, la diagnosi di iperparatiroidismo veniva posta in pazienti che presentavano quadri clinici eclatanti quali la calcolosi renale recidivante e grave e l'osteopatia, in tempi più recenti la presentazione clinica dell'iperparatiroidisme è decisamente cambiata, e si calcola che in circa la metà dei casi il riscontro della malattia sia casuale.

Nella maggior parte dei casi inoltre la malattia progredisce molto lentamente (solo il 25% ha malattia progressiva con coinvolgimento osseo significativo).

Tali caratteristiche cliniche hanno fatto sì che per lungo tempo non vi fosse univocità di vedute riguardo alle indicazioni alla chirurgia nel soggetto affetto da iperparatiroidismo primitivo.

Solo nel 1990 una "consensus conference" internazionale ha stabilito dei criteri precisi che prevedono la possibilità di soprassedere all'intervento chirurgico e di limitarsi ad un'attenta osservazione, in soggetti affetti da iperpa-

Pazienti con iperparatiroidismo:
monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale

- Pressione arteriosa
- Calcemia
- Creatinina
- Creatinina clearance
- Rx addome diretto
- Calciuria
- Densità ossea

Iperparatiroidismo asintomatico:
trattamento medico

- Evitare la disidratazione
- Evitare l'immobilizzazione
- Evitare una dieta ricca o troppo povera di calcio
- Cautela nell'uso dei tiazidici o diuretici dell'ansa
- Trattamento dell'ipertensione
- Terapia estrogenica in menopausa (*in assenza di controindicazioni*)

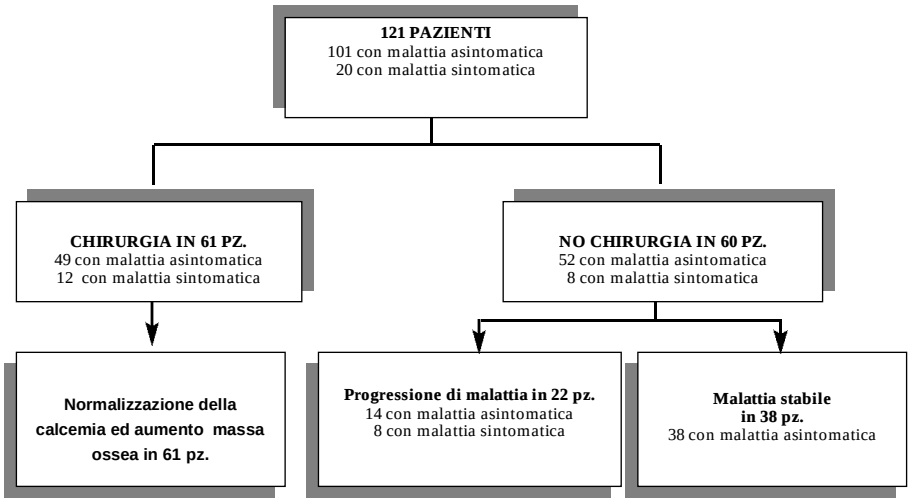
INDICAZIONI ASSOLUTE ALLA TERAPIA CHIRURGICA

- Sintomatologia classicamente correlata all'iperparatiroidismo con coinvolgimento scheletrico, renale o gastrointestinale
- Valori decisamente elevati di calcemia (1 - 1.6 mg/dl al di sopra del range di normalità)
- Episodi di ipercalcemia pericolosi per la vita
- Riduzione della clearance della creatinina (< 30% del normale)
- Presenza di calcoli renali
- Calciuria elevata (>400 mg/24 ore)
- Sostanziale riduzione della massa ossea (>2 DS rispetto al normale)
- Sintomi neuromuscolari o psicologici disturbanti
- Chirurgia richiesta dal paziente
- Malattie coesistenti che complicano il quadro
- Paziente giovane (< 50 anni)

ratiroidismo primitivo asintomatico, con età superiore a 50 anni, con valori di calcemia non particolarmente elevati e con massa ossea non particolarmente compromessa.

In ogni caso, molti dei pazienti che non hanno rigorosa indicazione all'intervento chirurgico, possono comunque trarne beneficio, in quanto esso determinerebbe un netto miglioramento dei sintomi "neurocomportamentali", talora difficili da evidenziare, e impedirebbe la progressione della malattia verso una fase sintomatica.

Per i soggetti affetti da iperparatiroidismo primitivo che non vengono sottoposti ad intervento chirurgico, sono codificati i parametri da monitorare



periodicamente così come le norme dietetico-comportamentali e sono disponibili terapie mediche quali la somministrazione di *bisfosfonati*, che inibiscono il riassorbimento osseo, e gli *estrogeni* che sono in grado di aumentare la densità ossea nelle donne in post-menopausa.

IPTH-I senza indicazione chirurgica: follow-up

- Pressione arteriosa
- Calcemia
- Creatinina
- Creatinina clearance
- Rx addome diretto
- Calciuria
- Densità ossea

Bisfosfonati:

Sono analoghi del pirofosfato inorganico caratterizzati dalla presenza di due legami carbonio-fosfato che si realizzano con lo stesso atomo di carbonio [P-C-P]; i composti così ottenuti, pur conservando le stesse caratteristiche chimico-fisiche del pirofosfato, diventano metabolicamente stabili, in quanto resistono all'idrolisi da parte delle pirofosfatasi.

Il principale effetto farmacologico dei bisfosfonati è quello di inibire il riassorbimento osseo: l'elevata affinità di queste sostanze per i cristalli di idrossiapatite rende l'osso bersaglio elettivo di questi farmaci. Essi vanno ad interagire sulla funzione delle cellule deputate al riassorbimento osseo: gli osteoclasti.

Una volta entrati in circolo, i bisfosfonati si legano ai cristalli di idrossiapatite e vengono quindi "fagocitati" dagli osteoclasti. Una volta all'interno degli osteoclasti i bisfosfonati ne bloccano la funzione di riassorbimento osseo. Sono espressione di questo blocco del riassorbimento la riduzione della secrezione acida degli osteoclasti, la riduzione delle attività enzimatiche e della produzione di interleukina 6; sembra inoltre che essi possano favorire l'apoptosi degli osteoclasti ed il distacco dalle superfici ossee di riassorbimento. Inoltre vi è un secondo meccanismo "indiretto" in quanto i bisfosfonati sono in grado di inibire quei fattori di attivazione degli osteoclasti prodotti normalmente dagli osteoblasti (riduzione del reclutamento degli osteoclasti).

I vari bisfosfonati (Alendronato, Risedronato, Etidronato, Clodronato, Pamidronato) hanno elettiva indicazione nel trattamento dell'osteoporosi, dove sono in grado di positivizzare il bilancio osseo riducendo significativamente la perdita di massa ossea. Alcuni bisfosfonati sono inoltre usati nella Malattia di Paget e nell'ipercalcemia tumorale maligna.

Nell'iperparatiroidismo primitivo non trattato chirurgicamente i bisfosfonati sono in grado di ridurre la calcemia, anche se spesso i risultati clinici non sono di lunga durata.

Nelle terapie croniche vengono privilegiate le formulazioni orali (Es. Alendronato 10 mg / die, Clodronato 400 mg / die, Risedronato 5 mg), mentre le formulazioni parenterali vanno riservate alle crisi ipercalcemiche (vedi oltre).

Estrogeni

Da tempo gli estrogeni (in associazione con progestinici nelle donne non isterectomizzate) sono utilizzati nell'osteoporosi post-menopausale, essendo in grado di positivizzare il bilancio del calcio.

Gli effetti degli estrogeni sull'osso sono molteplici e probabilmente non ancora identificati nella totalità: sono in grado di promuovere l'apoptosi degli osteoclasti, aumentano la sintesi di fattori di crescita (IGF-1, TGFα,) a livello osseo, modulano la produzione di IL-1 e di TNF i quali attivano gli osteoclasti.

Inoltre gli estrogeni favoriscono la produzione di osteoprotegerina, che a sua volta è responsabile della differenziazione e del reclutamento degli osteoblasti.

A livello intestinale essi aumentano l'assorbimento di calcio attraverso un aumento della sintesi dei recettori per la vitamina D.

Tutti questi effetti sul metabolismo osseo rendono razionale l'uso degli estrogeni nelle donne in post-menopausa affette da iperparatiroidismo primitivo, per le quali non è proponibile la soluzione chirurgica.

I dosaggi utilizzati possono essere quelli proposti per la terapia dell'osteoporosi, cioè EC 0.625 mg, oppure dosi equivalenti di estradiolo (2 mg per os o 50 μg transdermico).

Recentemente sono state sviluppate nuove molecole denominate modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM), capostipite delle quali è il *raloxifene*. Questi farmaci sono in grado di agire come estrogeni o come antiestrogeni a seconda del tessuto cui si legano: esistono infatti almeno due diversi recettori per gli estrogeni: recettori α localizzati prevalentemente nell'utero e nella mammella, e recettori β, rappresentati nell'osso e sulle pareti vasali. A livello osseo, tramite la stimolazione dei recettori β, il raloxifene si è dimostrato in grado di inibire l'osteoclastogenesi ed il riassorbimento osseo e di stimolare l'attività degli osteoblasti. Tali caratteristiche, pur in assenza di specifiche indicazioni ad oggi, potrebbero portare in futuro all'utilizzo dei SERM anche nelle donne affette da iperparatiroidismo primitivo, oltre che in quelle affette da osteoporosi post-menopausale.

Agonisti del recettore calcio-sensibile:

Un farmaco calcio-mimetico quale la *fenilalchilamina-N-1-propilamina (R-568)* sarebbe in grado di andare a legarsi al recettore calcio-sensibile e di esercitare un'azione calcio-mimetica con conseguente inibizione della secrezione del paratormone. Alcuni dati suggerirebbero pertanto la possibilità che farmaci di tale tipo possano in futuro diventare una valida alternativa alla paratiroidectomia in pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo.

Iperparatiroidismo secondario

Si parla di iperparatiroidismo secondario quando uno stato ipocalcemico cronico induce ad un'iperplasia compensatoria delle paratiroidi con conseguente ipersecrezione di paratormone.

Le cause dell'iperparatiroidismo secondario, quindi, sono esattamente quelle che portano all'ipocalcemia e, in generale, questa situazione si risolve con il trattamento delle cause scatenanti dell'ipocalcemia.

Cause di iperparatiroidismo secondario (IPTH-II)

- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**
- **OSTEOMALACIA**
- **SINDROMI DA MALASSORBIMENTO**
- **ACIDOSI TUBULARE RENALE**

L'***insufficienza renale cronica*** rappresenta la causa più frequente di iperparatiroidismo secondario.

Il prolungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica con il miglioramento delle tecniche terapeutiche, ha reso relativamente emergente tale tipo di patologia.

L'iperparatiroidismo secondario si verifica quando i valori di filtrato glomerulare (GFR) scendono al di sotto di 40 – 50 ml / min.

La patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario nell'insufficienza renale cronica è senz'altro multifattoriale: importanza determinante ha la riduzione della vitamina D in concomitanza con il ridursi della massa renale funzionante.

Inoltre l'iperfosfatemia che si verifica nell'insufficienza renale determina una progressiva riduzione della calcemia: si ha pertanto l'ipersecrezione secondaria di PTH che tende a normalizzare i valori della fosfatemia stimolando l'escrezione dei fosfati e a riportare alla norma i valori della calcemia mobilizzando il calcio dall'osso.

Le varie anomalie scheletriche che si possono trovare nel paziente con insufficienza renale cronica vengono ricomprese nella definizione di *osteodistrofia renale*.

L'apparato scheletrico pertanto viene coinvolto in maniera significativa e si possono rilevare quadri di osteite fibroso-cistica ed osteomalacia, fino anche all'osteosclerosi.

Lo sviluppo dei vari quadri istologici dipende dagli effetti del PTH sull'osso, dalla resistenza recettoriale al PTH, dalla carenza di vitamina D.

Sembra che nelle fasi iniziali prevalga l'effetto del PTH e quindi l'osteite fibroso-cistica, mentre negli stadi più avanzati può divenire più importante l'osteomalacia per il maggiore impatto dovuto al deficit di vitamina D. L'osteosclerosi può associarsi in questa fase e soprattutto nel periodo avanzato della malattia.

I segni clinici principali consistono in dolori ossei diffusi e fratture patologiche. Il quadro radiologico è caratterizzato da aree di riassorbimento osseo a livello sottoperiosteo soprattutto a livello delle ossa delle mani, dei piedi, dell'omero e della tibia.

Chiaramente la prevenzione di tale complicanza si basa sulla precoce somministrazione di Calcio e di vitamina D, onde prevenire lo stimolo alla secrezione di PTH, e sulla dieta decisamente ridotta in fosfati onde contrastare l'iperfosfatemia causata dall'insufficienza renale.

Quando tale trattamento è iniziato precocemente, l'iperparatiroidismo secondario può essere prevenuto, o quantomeno ritardato significativamente.

Nei pazienti con insufficienza renale che non possono essere adeguatamente trattati con tali terapie mediche, l'iperparatiroidismo secondario grave diviene una chiara indicazione alla paratiroidectomia.

In genere dopo trapianto renale l'iperparatiroidismo tende a regredire in tempi più o meno lunghi, ma talora la regressione risulta incompleta.

L'***osteomalacia***, come noto, è dovuta a deficit di vitamina D, e comporta la riduzione del contenuto minerale osseo con formazione di tessuto osteoide non calcificato.

Il deficit di vitamina D causa una netta riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio con conseguente ipocalcemia e quindi iperparatiroidismo secondario.

La carenza di vitamina D può verificarsi anche nelle ***sindromi da malassorbimento***, tanto che manifestazioni osteomalaciche sono possibili nella malattia celiaca, nelle malattie flogistiche croniche intestinali, negli esiti di particolari interventi chirurgici quali by-pass digiuno-ileali. L'iter patogenetico che conduce all'iperparatiroidismo secondario è, in questi casi, simile a quello che si verifica nell'osteomalacia.

L'***acidosi tubulare renale*** può determinare osteomalacia e quindi iperparatiroidismo secondario, provocando ipercalciuria e alterando direttamente il metabolismo della vitamina D.

Iperparatiroidismo terziario

E' talora possibile che in corso di iperparatiroidismo secondario datante da lungo tempo, le paratiroidi si svincolino completamente dai meccanismi di controllo della secrezione del PTH divenendo del tutto autonome: si parla in questo caso di iperparatiroidismo terziario.

Tale evenienza si verifica di solito in pazienti che sono in insufficienza renale cronica con IPTH-II da anni.

I valori di PTH aumentano decisamente così come i valori della calcemia, contrariamente a quello che succede nell'iperparatiroidismo secondario dove la calcemia tende al basso.

A livello clinico, le alterazioni ossee divengono ancora più evidenti, e frequenti risultano le calcificazioni dei tessuti molli.

Ipercalcemia associata a neoplasie maligne

In corso di neoplasie maligne, il riscontro di ipercalcemia è evenienza relativamente comune: generalmente si verifica nella fase avanzata della neoplasia, per cui tale rilievo costituisce un segno prognostico negativo.

In generale i meccanismi che conducono all'ipercalcemia in corso di neoplasia maligna possono essere di due tipi:

- **ipercalcemia osteolitica locale**
- **ipercalcemia umorale**

Nel primo caso l'ipercalcemia è l'effetto diretto delle cellule maligne a livello dell'osso, come si verifica nei pazienti con metastasi scheletriche diffuse (es. carcinoma mammario), e in quelli con coinvolgimento del midollo osseo da parte di una neoplasia ematologica (es. mieloma multiplo e linfomi).

Nel secondo caso, l'ipercalcemia è dovuta alla produzione, da parte della neoplasia, di PTHrP (parathyroid hormone-related protein).

Neoplasie che inducono ipercalcemia attraverso un meccanismo osteolitico locale, sono ad esempio le ***neoplasie mammarie*** (in cui le cellule neoplastiche possono indurre il riassorbimento osseo direttamente, senza coinvolgimento degli osteoclasti). Anche alcune neoplasie ematologiche quali il ***mieloma multiplo***, i ***linfomi*** e le ***leucemie*** causano ipercalcemia attraverso la formazione di lesioni litiche focali o osteoporosi diffusa.

Tuttavia i casi di pazienti affetti da neoplasia maligna ed ipercalcemici, senza evidenza di metastasi scheletriche, sono frequenti in clinica: ciò ha portato a sospettare la presenza di un fattore umorale prodotto direttamente dalle cellule neoplastiche, ed in grado di indurre aumento del calcio. Tale sospetto è stato confermato su base clinica anche dalla possibilità di ottenere la correzione dell'ipercalcemia con la rimozione chirurgica della neoplasia primitiva.

La sostanza inizialmente "candidata" è stata il paratormone, ma le sindromi paraneoplastiche da produzione diretta di PTH da parte della neoplasia sono estremamente rare.

I principali tumori producenti fattori umorali osteolitici sono l'***ipernefroma***, il ***carcinoma pancreatico***, il ***carcinoma polmonare squamocellulare***, le ***neo - plasie della cervice uterina*** e dell'***esofago*** ed altri tumori del capo e del collo.

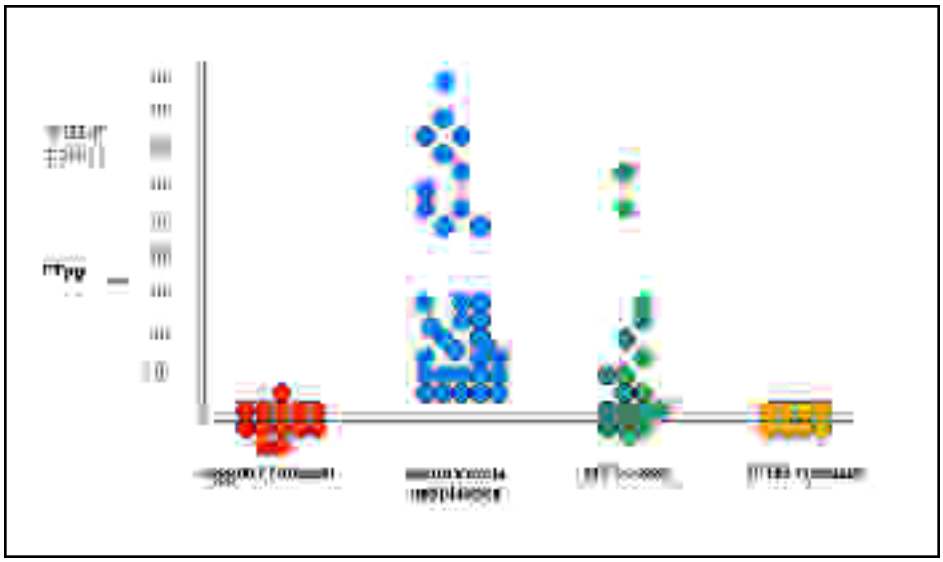


Figura 11. Distribuzione dei livelli di PTHrP in soggetti sani e patologici.

In alcuni casi i fattori umorali sono stati identificati con il PTH o con prostaglandine, ma nell'assoluta maggioranza dei casi (>80%) la sostanza responsabile dell'ipercalcemia è stata identificata nel PTHrP (parathyroid hormone-related protein).

Tale proteina, identificata nel 1980 come prodotto di alcune neoplasie, è in grado di legarsi ai recettori del paratormone e quindi di causare ipercalcemia aumentando il riassorbimento osseo ed il riassorbimento renale di calcio. E' una proteina che strutturalmente somiglia al PTH: l'attività biologica del PTH risiede nei residui N-terminali 1-34: l'elevata omologia fra PTHrPe PTH negli ultimi 13 residui N-terminali ne giustifica l'azione simile e la facoltà di legarsi agli stessi recettori.

Ulteriori conferme del legame fra PTHrP ed ipercalcemia associata a neoplasie sono state ottenute in seguito allo sviluppo di raffinati metodi di dosaggio radioimmunologico del PTHrP e successivi, numerosi, studi hanno confermato livelli elevati di PTHrP in pazienti ipercalcemici affetti da neo-

plasie solide e senza evidenza di metastasi ossee. Infine, livelli di PTHrPal di sopra della norma sono stati anche evidenziati nel 64% dei pazienti con ipercalcemia e metastasi ossee.

Restano pochi dubbi riguardo al fatto che il PTHrP sia il maggiore, se non l'unico, mediatore biologico nei pazienti con ipercalcemia umorale neoplastica. In alcuni casi altre sostanze di derivazione tumorale possono contribuire allo sviluppo di ipercalcemia: tali sostanza sono l'interleukina 1, il TNFα e il TGF-α. Ulteriori studi sono però necessari per chiarire il loro reale significato e le loro possibili interazioni con il PTHrP.

Quando la diagnosi differenziale fra iperparatiroidismo primitivo e ipercalcemia tumorale risulta difficile il dosaggio del PTH circolante diviene dirimente, in quanto elevato in caso di iperparatiroidismo primitivo ma soppresso in caso di ipercalcemia neoplastica. In passato veniva utilizzato il *test di soppressione con cortisone*: infatti dosi massicce di cortisonici per 10 giorni inducono riduzione dell'ipercalcemia tumorale, mentre non hanno alcun effetto sull'ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo.

Inoltre l'ipercalcemia tumorale tende ad avere un andamento progressivamente ingravescente, mentre l'ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo risulta essere generalmente più stabile.

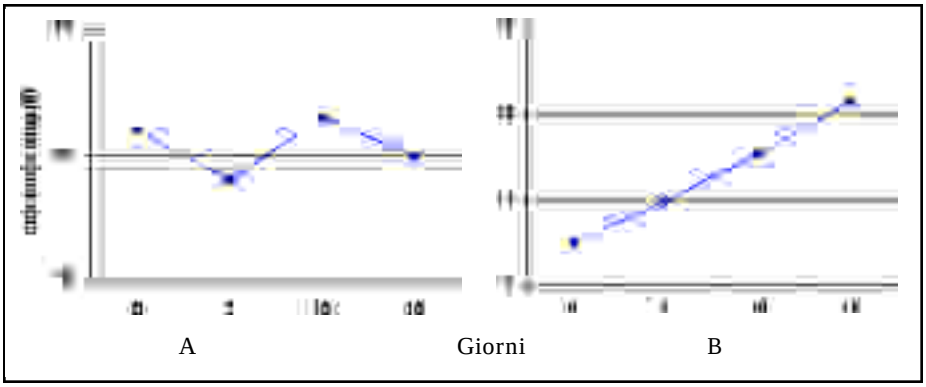


Figura 12. Comportamento temporale dell'ipercalcemia in caso di iperparati - roidismo primitivo (A) e di neoplasia maligna (B).

La crisi ipercalcemica

In presenza di neoplasie maligne, metastasi osteolitiche, mieloma, l'ipercalcemia può divenire in tempi brevi progressiva e severa fino a dar luogo a quella che comunemente viene definita *crisi ipercalcemica*, la quale assume una gravità tale da mettere a repentaglio la vita del paziente.

I principali segni e sintomi del paziente affetto da ipercalcemia grave coinvolgono numerosi apparati:

SEGNI DA DEPLEZIONE DI VOLUME: ridotto turgore della cute si associa a mucose orali aride e globi oculari affossati.
SINTOMI CARDIOLOGICI: tachicardia, aritmie gravi
SINTOMI NEUROLOGICI: compromissione dello stato di coscienza fino al coma
SINTOMI GASTROINTESTINALI: nausea e vomito

I presidi terapeutici principali consistono nel ripristino del deficit idrico, nell'aumento dell'escrezione del calcio, nell'inibizione del riassorbimento osseo di calcio e nella terapia corticosteroidea:

1. RIPRISTINO DELDEFICIT IDRICO: La reidratazione consente in genere l'escrezione renale di calcio di circa 200-300 mg nelle 24 ore. La reidratazione va effettuata con **NaCl 0.9% 4-6 litri nelle 24 ore.**

2. AUMENTO DELL'ESCREZIONE DEL CALCIO: **Furosemide 40 mg ev ogni 2 ore**: inibisce il riassorbimento di sodio e quindi di calcio. Se la funzione renale è compromessa, può addirittura rendersi indispensabile il trattamento dialitico.

3. INIBIZIONE DEL RIASSORBIMENTO DEL CALCIO: **Pamidronato 60-90 mg in 500 ml di soluzione fisiologica** alla velocità di 15 mg/ora (4-6 ore). L'effetto ipocalcemizzante si manifesta dopo 24 ore e permane per circa 2 settimane.

4. CORTICOSTEROIDI: riducono l'assorbimento intestinale di calcio. **Desametasone 4 mg x 2 ev/die**.

Criteri generali di orientamento diagnostico

Di fronte al paziente che presenta una ipercalcemia confermata, il quesito più importante al quale il medico si trova a dover rispondere riguarda la distinzione fra una situazione di ***ipercalcemia PTH-mediata*** o ***non PTH-mediata***. Tale distinzione riveste un'importanza clinica fondamentale, in quanto il successivo iter diagnostico-terapeutico nelle due categorie è differente.

Il semplice dosaggio della calcemia (eventualmente mediante determinazione del calcio ionizzato) e del paratormone risulta quindi quasi sempre dirimente: valori elevati di entrambi sono indice certo di ipercalcemia PTH-mediata, in quanto l'ipercalcemia non dovuta all'attività delle paratiroidi (o alla rara secrezione di PTH ectopico) determina sempre la soppressione della secrezione del PTH endogeno.

La misurazione della fosforemia, del cloro, del bicarbonato, della calciuria e della fosfaturia possono talora essere d'aiuto, ma spesso vi è sovrapposizione di risultati fra soggetti normali e soggetti affetti da iperparatiroidismo, per cui non sono indicati in prima istanza.

Considerando l'estrema rarità dell'ipercalcemia dovuta a secrezione paraneoplastica di PTH, i pazienti con calcio e PTH elevati (quindi con ipercalcemia PTH-mediata) saranno considerati portatori di iperparatiroidismo primitivo ed indirizzati alle indagini strumentali di localizzazione. Viceversa, i pazienti con ipercalcemia non PTH-mediata richiederanno ulteriori indagini.

Un'attenta anamnesi è come sempre fondamentale: vanno escluse inizialmente forme di ipercalcemia iatrogena legate all'assunzione di diuretici tiazidici, di diuretici dell'ansa, di calcio e di vitamina D. Andranno altresì escluse malattie granulomatose croniche in grado di causare ipercalcemia (tbc, sarcoidosi ecc.), così come si dovrà indagare su eventuali patologie renali in grado di causare iperparatiroidismo secondario.

Importante altresì indagare su sintomi che potrebbero essere collegati a neoplasie maligne, tenendo presente che le neoplasie associate ad ipercalcemia sono prevalentemente le emolinfopatie e le neoplasie a carico di polmone, mammella, tiroide, rene, intestino, prostata ed utero.

All'esame fisico si possono talora riscontrare dati a favore di una neoplasia maligna, così come possono evidenziarsi lesioni cutanee che richiamano la sarcoidosi.

Una scintigrafia ossea dovrebbe essere effettuate per evidenziare l'eventuale presenza di lesioni metastatiche ed uno studio radiologico può evidenziare segni e lesioni ossee dovute all'iperparatiroidismo.

Possono risultare utili ulteriori, ai fini di una diagnosi differenziale, indagini di laboratorio quali:

- esami di funzionalità epatica
- esami di funzionalità tiroidea e surrenalica
- elettroforesi proteica e proteinuria di Bence-Jones
- dosaggio ACE
- mieloaspirato

Nei casi in cui risulta particolarmente difficoltoso discriminare fra ipercalcemia neoplastica e non, può ancora essere utilizzato il *test di soppressione con cortisone*: 60 mg di prednisone vengono somministrati per 7-10 giorni al paziente, con dosaggi quotidiani della calcemia: in caso di iperparatiroidismo primitivo i valori della calcemia rimangono elevati, mentre nella maggior parte delle ipercalcemie neoplastiche i valori tendono a ridursi.

Nel complesso, comunque, un'attenta valutazione clinica e specifici esami ematici consentono di porre una precisa diagnosi differenziale anche nei casi

inizialmente più difficili: da tenere comunque presente che in genere l'ipercalcemia tumorale tende ad avere un andamento progressivamente ingravescente, mentre l'ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo tende ad essere più stabile, come precedentemente sottolineato

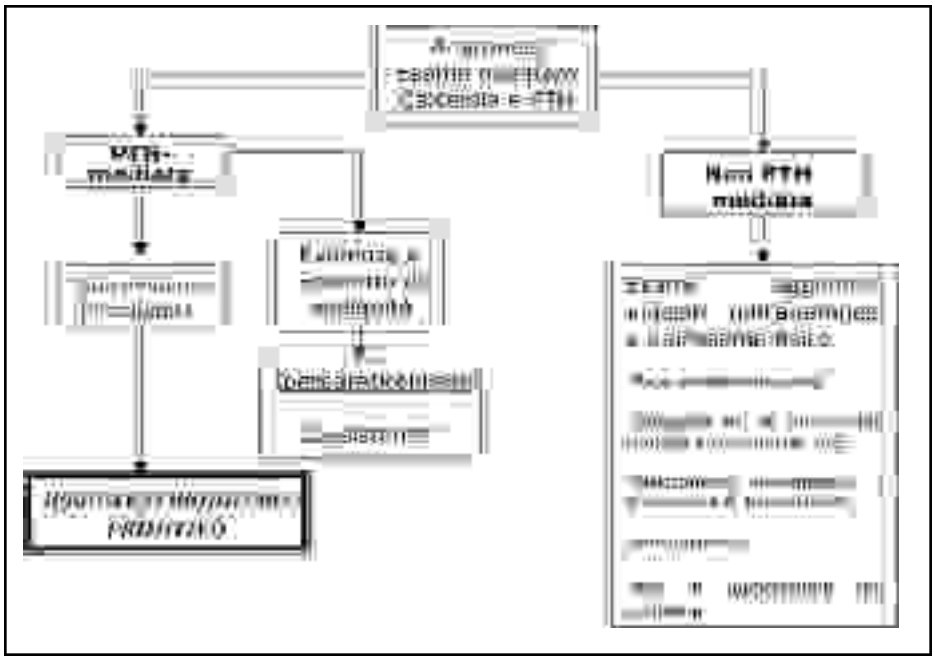


Figura 13. Flow-chart diagnostica nel sospetto di iperparatiroidismo.

Diagnostica di laboratorio

La Medicina di Laboratorio riveste un ruolo assolutamente fondamentale nella diagnostica dell'ipercalcemia ed è stato sottolineato come la disponibiltà routinaria del dosaggio della calcemia abbia modificato l'epidemiologia e lo stesso approccio clinico alle ipercalcemie.

La diagnostica di laboratorio dell'iperparatiroidismo (IPTH) è fondata sulla determinazione dei livelli di calcio circolante e sulla interpretazione delle sue variazioni. Solo dopo il rilievo di una ipercalcemia confermata è legittimo impostare un approfondimento diagnostico laboratoristico ed eventualmente una successiva strategia di *imaging* morfologico e funzionale.

Ipercalcemia

Si definisce **ipercalcemia** un rilievo di livelli di calcio circolante eccedenti il limite superiore del range di riferimento (**calcio totale: 8.5-10.5 mg/dL**).

A fronte di un primo riscontro di ipercalcemia è necessaria una **preliminare differenziazione** fra ***incrementi artefattuali*** della calcemia ed ***ipercalcemia vera.***

Incrementi artefattuali:

1. Emoconcentrazione (anche locale da venostasi prolungata)

➢ in caso di ipercalcemia "borderline" o moderata ed asintomatica è opportuno *RIPETERE UNA CALCEMIA* in due diverse occasioni, con paziente normoidratato, a digiuno e senza stasi venosa.

2. Alterazioni quali-quantitative della proteine leganti il Calcio

➢ le alterazioni quali-quantitative delle proteine di legame possono essere svelate mediante determinazione del calcio totale corretto o calcio-ionizzato [Ca^{++}]

Calcio totale corretto

La determinazione del calcio totale corretto richiede il dosaggio del calcio totale e della albumina circolante ed il successivo calcolo attraverso la seguente formula:

$$\textbf{Calcio}_{\text{corretto}} = \textbf{Calcio}_{\text{misurato}} + [0.8x(3.5\text{-Albumina})]$$

•**Limitazioni:** la relazione fra concentrazione di albumina e binding del calcio è **complessa** ed **influenzata** da molte variabili (es. pH …)

Calcio ionizzato

La determinazione diretta del calcio ionizzato, oggi tecnicamente molto semplificata, rappresenta indubbiamente il "gold standard" metodologico: è la metodica di riferimento e dovrebbe essere utilizzata per la conferma diagnostica. Assolutamente indispensabile nei casi di dubbio diagnostico con i metodi convenzionale di determinazione della calcemia totale.

Per ottenere misurazioni precise ed accurate, clinicamente attendibili è necessario garantire:

- una adeguata tecnologia di dosaggio
- una accurata metodologia pre-analitica (standardizzazione del prelievo, della miscela anti-coagulante, trasporto "a freddo"….)
- la determinazione del range di riferimento su un adeguato gruppo di controllo.

Il range di riferimento, indicativo, del calcio-ionizzato [Ca^{++}] è compreso fra: 1.10 – 1.30 mmol/L anche se possono esistere variazioni fra metodi e fra laboratori ed è necessaria una valutazione indipendente per ogni singolo centro.

Dopo il riscontro di ipercalcemia vengono spesso richieste indagini laboratoristiche svariate (pannello del metabolismo fosfo-calcico): in realtà nella maggior parte dei casi tali indagini non sono utili, il loro impiego non può essere considerato razionale e dovrebbe essere evitato sia su base clinica che gestionale.

FOSFATI: possono essere ridotti sia nell'IPTH sia nelle ipercalcemie paraneoplastiche da *PTHrP - TEST NON INDICATO*

FOSFATASI ALCALINA (ALP): i livelli di ALP possono essere aumentati sia nell'IPTH sia nelle ipercalcemie paraneoplastiche - *TEST NON INDICATO –*

CALCIURIA & *FOSFATURIA*: generalmente non forniscono indicazioni diagnostiche aggiuntive - *TESTS NON INDICATI routinariamente –*

L'unica indicazione accertata per la determinazione della *CALCIURIA* è la diagnosi di *ipercalcemia ipocalciurica familiare:* in tal caso è necessario determinare la clearance urinaria del calcio e della creatinina attraverso la raccolta delle urine nelle 24 ore e la determinazione di calcio e creatinina ematici e calcolare il rapporto clearance del calcio e della creatinina.

Ipercalcemia confermata: diagnosi differenziale

Il riscontro di una ipercalcemia confermata necessita di un approfondimento diagnostico: deve essere considerata in fase iniziale una prima suddivisione fra forme ipercalcemiche dipendenti da patologie paratiroidee rispetto a forme ipercalcemiche svincolate dall'asse paratiroidi-calcio.

Dal punto di vista clinico-metodologico può essere utile ricordare che nel paziente asintomatico con rilievo occasionale di ipercalcemia, la diagnosi di IPTH primario presenta una probabilità doppia rispetto a tutte le altre combinate.

Ipercalcemia paratiroidi-dipendenti	
Iperparatiroidismo primario	Ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH)
Iperparatiroidismo terziario	Ipercalcemia litio-associata

Ipercalcemia paratiroidi-indipendenti	
Neoplasie	**Insufficienza renale**
PTHrP-dipendente	
paraneoplastica (altri mediatori)	**Insufficienza surrenale**
MTS osteolitiche e mieloma multiplo	IRA / IRC (m.ossea aplastica)
Eccesso di vitamina D	
ingestione di vitamina D	**Immobilizzazione**
intossicazione di calcitriolo	
analoghi topici vit. D (psoriasi)	**Farmaci**
malattie granulomatose	milk-alkali sindrome
	diuretici tiazidici
Ipertiroidismo	teofillina

Confermata l'ipercalcemia il test singolo fondamentale per la diagnosi differenziale è il dosaggio immunometrico del PTH (metodo *two-site* specifico per la molecola intatta) e deve essere sottolineato che il dosaggio del PTH non dovrebbe essere richiesto in assenza di ipercalcemia confermata (ad eccezione dei pazienti a rischio di IPTH secondario).

In base al risultato del dosaggio del PTH è possibile attribuire l'ipercalcemia alle due categorie precedentemente illustrate:

· ***PTH inappropriatamente elevato: ipercalcemia paratiroidi-dipendente***

· ***PTH normale-basso o soppresso: ipercalcemia non paratiroidi dipendente***

Nell'interpretazione di questo algoritmo deve essere anche considerato che:

· Il 10% dei pazienti con IPTH primario presenta ipercalcemia e livelli di PTH normali o ai limiti superiori della norma (ma inappropriati): in questi casi può essere utile (test di conferma) ripetere il dosaggio del PTH dopo restrizione dell'apporto alimentare di calcio (generalmente è osservabile un aumento del PTH).

· Se il paziente affetto da IPTH-primario è giovane (<40 aa), presenta PTH solo moderatamente elevato o normale, storia familiare di ipercalcemia e/o tumori endocrini, elementi clinici di sospetto è NECESSARIO sospettare una FHH o una MEN ed effettuare lo screening della calcemia sui familiari del paziente.

Tecnologia di dosaggio

La storia del dosaggio del PTH inizia negli anni '60: più precisamente il primo dosaggio del PTH è stato sviluppato da Berson, Yalow e Potts nel 1961 con tecnica competitiva RIA (RIA-PTH).

La prima generazione di dosaggi con tecnica RIA-PTH utilizzava anticorpi diretti contro il dominio –C terminale della molecola: pertanto veniva determinata la concentrazione totale della molecola bioattiva e dei frammenti non bioattivi.

Successivamente, per ovviare a questa problematica, sono stati costruiti e sviluppati dosaggio RIA-PTH in grado di rilevare il dominio intermedio (mid-regional PTH) e, infine, il dominio –N terminale.

Un vero cambiamento epocale è stato comunque ottenuto nel 1987, con lo sviluppo del primo dosaggio non-competitivo, diretto, con tecnica immunoradiometrica (IRMA).

Caratteristiche ideali di un metodo di dosaggio del PTH

- misura delle sole forme bioattive
- significativa correlazione con lo status clinico
- elevata sensibilità elevata performance tecnica
- maneggevolezza e praticabilità

I livelli di PTH circolante devono sempre essere correlati alla calcemia, preferibilmente determinata sullo stesso campione ematico: infatti una certa quota di pazienti affetti da IPTH primario hanno concentrazioni di PTH "borderline" ma comunque inappropriate rispetto ai valori della calcemia.

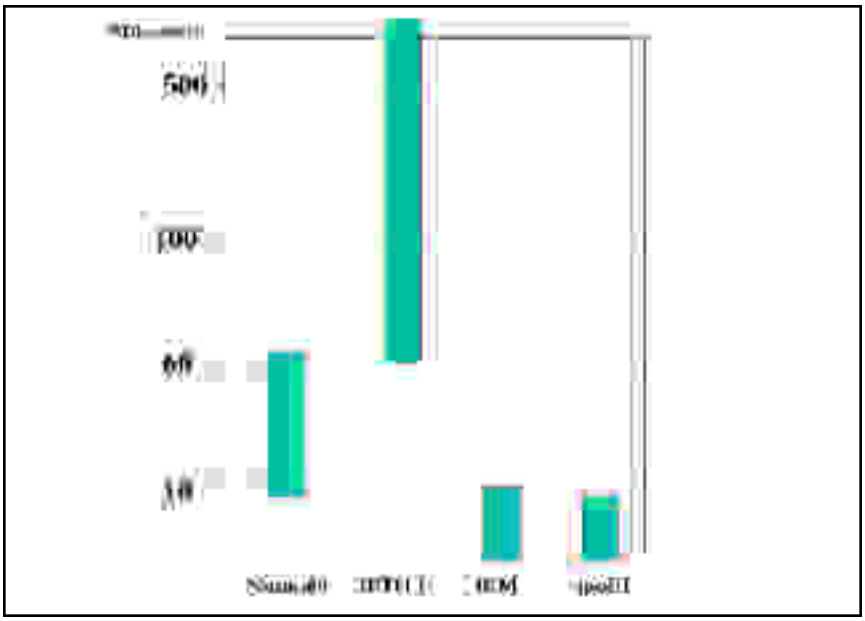


Figura 14. Distribuzione del PTH nei soggetti sani e patologici [Legenda: IPTH-I iperparatiroidismo primario, ICM ipercalcemia maligna, ipoPT ipo - paratiroidismo].

Problematiche analitiche particolari

Dosaggio del PTH nei pazienti affetti da IPTH secondario

Il dosaggio della molecola intatta del PTH ha nettamente migliorato le possibilità diagnostiche dell'iperparatiroidismo, anche relativamente alla forme

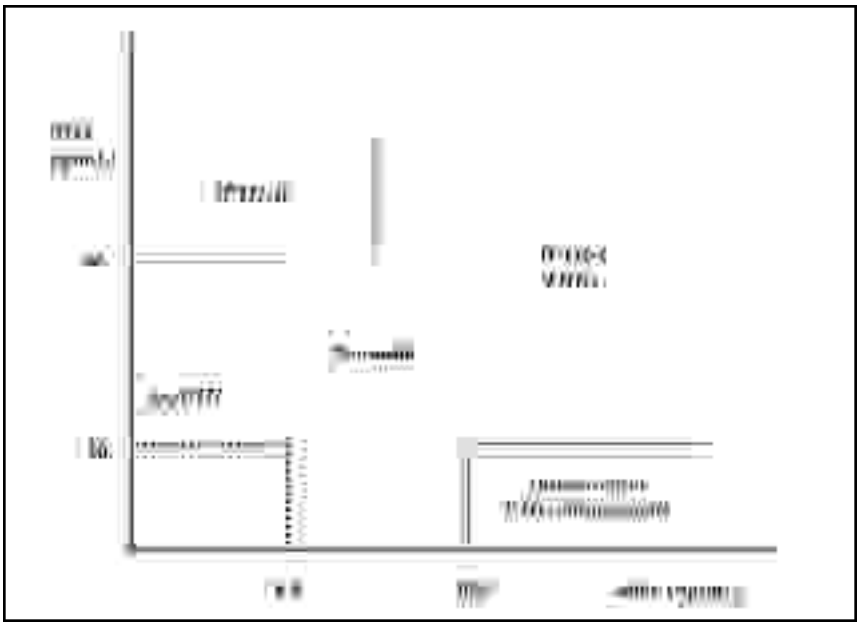


Figura 15. Schema grafico della correlazione fra calcio/PTH ed ambiti pato - logici corrispondenti.

secondarie ad insufficienza renale cronica. Tuttavia è noto da tempo che la concentrazione di PTH intatto misurata in pazienti affetti da IRC apparentemente sovra-stima la gravità del coinvolgimento osseo (osteodistrofia renale) di un fattore 2.0-2.5. E' interessante notare che, in effetti, i metodi immunometrici di dosaggio del PTH presentano, quando utilizzati su siero di pazienti uremici, un incremento di misura della frazione di IPTH non-sopprimibile di 2.0-2.5 volte rispetto ai soggetti normali.

Una ipotesi proposta per spiegare tale fenomeno era stata quella relativa all'esistenza di inibitori circolanti del PTH.

Nel 1998 è stato dimostrato che frammenti di PTH non-(1-84) interferiscono significativamente e determinano fenomeni di sovrastima nel dosaggio del PTH in pazienti uremici. Tale frammento, C-terminale, è particolarmente voluminoso e possiede sequenza 7-84, ovvero solo 6 aa meno della molecola intatta.

Recentemente è stato sviluppato e proposto un metodo di dosaggio che prevede l'impiego di un anticorpo diretto contro il frammento C-terminale per rimuovere i frammenti interferenti sulla formazione del sandwich ed un anticorpo diretto contro il dominio N-terminale per eliminare il frammento non(1-84)PTH, ovvero PTH(7-84): tale dosaggio sarebbe in grado di determinare solo la molecola realmente bioattiva ed è stato denominato dosaggio

CAP (Cyclase Activating PTH). Contemporaneamente è stato sviluppato un metodo per identificare i frammenti non(1-84)PTH denominato CIP (Cyclase Inactive PTH).

Il significato clinico e la reale utilità pratica di tali determinazioni è tuttavia ancora in studio, nonostante le basi biologiche siano effettivamente suggestive.

Dosaggio del PTH Intra-operatorio

Recentemente introdotto nella pratica clinica, il dosaggio intra-operatorio del PTH rappresenta un importante ausilio per il chirurgo in quanto, vista la brevissima emivita del PTH (nell'ordine dei minuti), la rilevazione di un significativo decremento dell'ormone dopo exeresi del tessuto paratiroideo iperfunzionante rappresenta un segnale accurato della radicalità dell'intervento. Inizialmente il dosaggio intra-operatorio è stato effettuato mediante metodi IRMA modificati, con incubazione accelerata mediante agitazione dei campioni. Successivamente sono stati sviluppati kit specifici in immunoluminometria, che prevedono l'impiego di un piccolo luminometro portatile da utilizzare direttamente nel quartiere operatorio o, viceversa, vengono impiegati metodi in immunochemiluminescenza su strumentazioni automatizzate ad accesso random.

Dosaggio del PTHrP

Lo sviluppo di un dosaggio del PTHrP si è dimostrato difficoltoso sia per le basse concentrazioni del peptide, anche in alcuni pazienti affetti da ipercalcemia maligna, sia per l'incompleta caratterizzazione della sequenza della molecola attiva. Nonostante ciò il dosaggio del PTHrP si è dimostrato utile nel caratterizzare alcuni sotto-gruppi di pazienti con ipercalcemia neoplastica: il dosaggio RIA per la porzione N-terminale del peptide e dosaggi *two-site* per la regione media ed –N terminale separano soggetti normali e pazienti con ipercalcemia non-maligna dalla maggior parte dei pazienti affetti da ipercalcemia umorale maligna. Con i metodi più recenti di dosaggio si rileva positività ed elevate concentrazioni di PTHrP nella quasi totalità di pazienti oncologici con ipercalcemia associata o meno a metastasi ossee. Occasionalmente, infine, il dosaggio del PTHrP ha dimostrato utilità nel distinguere una ipecalcemia da neoplasia occulta da altre cause di ipercalcemia non-paratiroidea.

Tuttavia, deve essere considerato che nella maggior parte dei casi la condizione oncologica di base in un paziente ipercalcemico è nota e, pertanto, il ruolo per tale dosaggio in clinica è senza dubbio limitato.

Ipercalcemia ipocalciurica familiare: criteri diagnostici di laboratorio.

Il rilievo di ipercalcemia e PTH inappropriatamente elevato è sempre anomalo e, generalmente, è indicativo di IPTH-primario (esclusi i casi di IPTH-terziario e litio-associati e di FHH).

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) deve essere considerata in diagnosi differenziale soprattutto in presenza di condizioni asintomatiche, moderata ipercalcemia (<12 mg / dL), PTH moderatamente elevato o normale ma inappropriato, imaging scintigrafico negativo.

Laboratorio

E' necessario determinare contemporaneamente la clearance della creatinina e del calcio mediante raccolta delle urine 24-hrs (U) per la determinazione della calciuria e creatininuria e di un campione sierico (S) per determinare calcio e creatinina circolanti.

Il successivo rapporto fra clearance del calcio e della creatinina calcolato secondo la seguente formula:

$$\cdot\ \mathbf{(CaU/CaS) / (CreU/CreS)100}$$

permette di diagnosticare una FHH nel caso in cui risulti inferiore a 0.01 (1%).

Diagnostica per immagini

L'iperparatiroidismo primario costituisce un capitolo molto interessante della diagnostica per immagini in campo endocrinologico proponendosi come *link* tra la diagnosi di laboratorio di iperfunzione paratiroidea e la pianificazione chirurgica cui fornisce dettagli per una corretta scelta delle strategie operatorie.

In ogni caso, una corretta diagnosi di laboratorio e la conferma preliminare di una condizione biologica di iperparatiroidismo primario è del tutto imprescindibile per pianificare uno studio di imaging morfologico e/o funzionale.

Nessuna metodica di diagnostica per immagini, infatti, può essere considerata uno strumento diagnostico di iperfunzione paratiroidea (condizione che viene diagnosticata in base a parametri clinici e soprattutto laboratoristici) ma, piuttosto, un ausilio per la localizzazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante. Si deve infatti considerare che l'esplorazione cervicale condotta da un chirurgo esperto dovrebbe essere in grado di localizzare correttamente il 90-95% delle ghiandole paratiroidee patologiche: tuttavia la chirurgia cervicale moderna si propone nuovi obiettivi in particolar modo la contrazione dei tempi operatori e la riduzione dell'invasività e rivolge pertanto alla diagnostica per immagini tre quesiti fondamentali:

1. La **definizione corretta della sede dell'adenoma in fase pre–operatoria** al fine di optare per una esplorazione cervicale selettiva monolaterale evitando interventi allargati e riducendo invasività e tempi operatori (il risparmio temporale stimato si aggira intorno al 25-30% rispetto ad una chirurgia tradizionale).

Questo tipo di informazione diventa estremamente importante quando si affrontano casi di reintervento cervicale, ove la chirurgia appare più complessa, in pazienti con particolari condizioni anatomiche (obesità, collo corto e difficilmente estensibile per problemi al rachide cervicale) ed in situazioni cliniche ad alto rischio operatorio e/o che necessitano di anestesia locale.

2. L'individuazione di **quadri di iperplasia paratiroidea** in cui sono coinvolte più ghiandole paratiroidee (l'iperplasia costituisce il 10-15% delle cause di iperfunzione primaria) al fine di pianificare una esplorazione cervicale allargata ma mirata.
3. La diagnosi di **ghiandole iperfunzionanti sovrannumerarie o ectopiche intratoraciche** in cui l'esporazione cervicale risulterebbe infruttuosa o, nel secondo caso, inutile.

Permane in ultima istanza anche l'analisi dei rapporti anatomici tra lesione e strutture contigue sempre utile al chirurgo in fase di planning pre-operatorio e comunque necessaria in caso di lesioni ectopiche o sovrannumerarie.

La diagnostica per immagini si trova, pertanto, di fronte a quesiti specifici ben circostanziati cui deve fornire risposte concrete. A tale scopo possiamo disporre di differenti metodiche morfo-funzionali o morfologiche in grado, con efficacia peraltro non sempre comparabile, di fornire le risposte attese.

Scintigrafia paratiroidea

La scintigrafia paratiroidea si qualifica come metodica di imaging morfo-funzionale che per le sue peculiarità è in grado di identificare tessuto iperparatiroideo iperfunzionante sfruttandone le caratteristiche di esaltato metabolismo, incrementato flusso ematico e densità cellulare.

- Pertanto: **la scintigrafia non può visualizzare ghiandole paratiroidee normofunzionanti.**

Complessivamente la scintigrafia presenta la migliore accuratezza diagnostica con valori che in letteratura appaiono superiori al 90 % per la diagnosi di adenoma e attorno al 70% per i quadri di iperplasia. Tale performance non appare significativamente influenzata da una precedente chirurgia cervicale che invece può condizionare l'imaging morfologico.

La scintigrafia paratiroidea risulta indispensabile nel caso si voglia applicare una chirurgia mini-invasiva radio-guidata che consente la localizzazione della lesione paratiroidea mediante impiego di sonde intraoperatorie che rilevano i raggi gamma emessi dal tracciante accumulato all'interno del tessuto paratiroideo stesso.

Radiofarmaci

Occorre subito esplicitare che non esistendo un tracciante tessuto-specifico in grado di riconoscere selettivamente il tessuto paratiroideo con uptake proporzionale al grado di attività metabolica, la scintigrafia paratiroidea non permette di visualizzare ghiandole paratiroidee normofunzionanti e quindi non è utilizzabile come strumento nello studio degli ipoparatiroidismi. I traccianti positivi che sono stati proposti e sono attualmente impiegati (il Tallio 201 cloruro, il Tecnezio 99m Sestamibi ed il Tecnezio 99m Tetrofosmina), visualizzano il tessuto paratiroideo iperfunzionante sfruttandone, pur con alcune differenze, tre caratteristiche bio-funzionali aspecifiche: 1) l'alta densità cellulare, 2) l'esaltato metabolismo e 3) l'incremento di flusso ematico associato.

Tali traccianti messi a punto primariamente per lo studio della perfusione e della vitalità miocardica presentano, pertanto, caratteristiche di biodistribuzione fortemente sensibili rispetto ai tre parametri funzionali prima citati.

Il **Tallio 201** in forma di cloruro si comporta come analogo dello ione potassio sfruttando come porta di ingresso cellulare la pompa sodio-potassica (Na/K) ed utilizzando i normali canali del potassio in uscita: i flussi trasmembrana sono pertanto influenzati dai gradienti di concentrazione tra il compartimento vascolare/interstiziale e quello cellulare e dal livello di attività metabolica espressa anche dall'incremento dell'attività della pompa Na/K. L'incremento di flusso determina esclusivamente la biodisponibilità del tracciante nel compartimento vascolare. Appare evidente come la biodistribuzione del Tallio 201 sia caratterizzata da un fenomeno di *wash-out* subito dopo l'iniziale estrazione cellulare in conseguenza della bassa concentrazione interstiziale ed intravascolare.

I due traccianti tecneziati (SestaMIBI e Tetrofosmina) dipendono invece in forma più stretta dall'entità del flusso: infatti sono due composti lipofili a

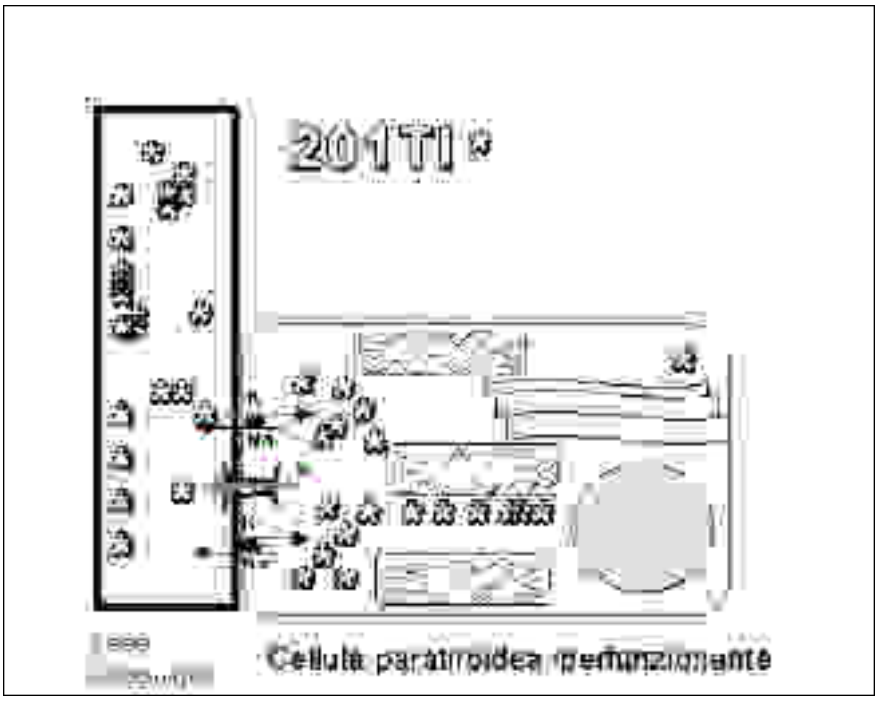


Figura 16. Meccanismo di* uptake *paratiroideo del Tallio-201 cloruro.

bassa carica molecolare che presentano passaggio transmembrana cellulare non mediato e, pertanto, non limitato da un *transporter* ma di tipo spontaneo grazie alla loro lipofilia. Il loro *wash-out* secondo gradiente verso il compartimento vascolare appare tuttavia influenzato e ridotto, sino a parlare di vera e propria ritenzione, dalla attività metabolica cellulare. Il SestaMIBI verrebbe "intrappolato" a livello mitocondriale grazie al gradiente elettrico transmembrana che indurrebbe a sua volta, dopo l'ingresso, un cambiamento dello stato elettrico della molecola e ne impedirebbe la sua successiva fuoriuscita. Negli adenomi paratiroidei l'attività mitocondriale risulta infatti incrementata in considerazione dell'esaltato metabolismo ossidativo alla base dei processi di biosintesi delle ghiandole endocrine facilitando pertanto la ritenzione del tracciante. Il *wash-out* riguarderebbe pertanto solo la quota minoritaria non legata a livello mitocondriale ma libera nel citoplasma.

Tale meccanismo di ritenzione giustifica la segnalazione di falsi positivi scintigrafici in casi di lesioni nodulari tiroidee ossifile, caratterizzate da cellule con alte concentrazioni mitocondriali.

Per quanto riguarda la Tetrofosmina il meccanismo appare meno chiaro ma si fonderebbe su una parziale modifica delle caratteristiche molecolari del

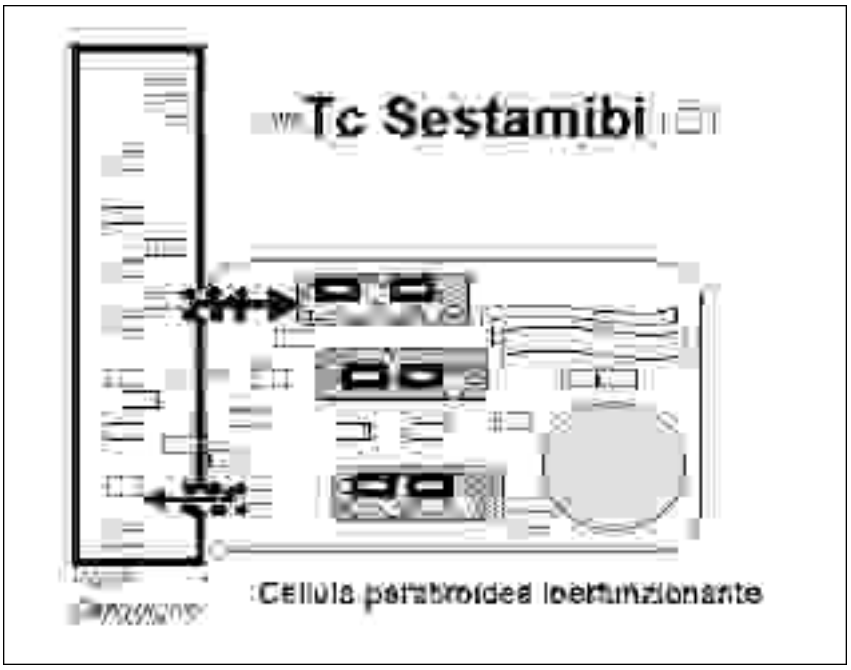


Figura 17. Meccanismo di* uptake *paratiroideo del 99mTc-sestaMIBI.

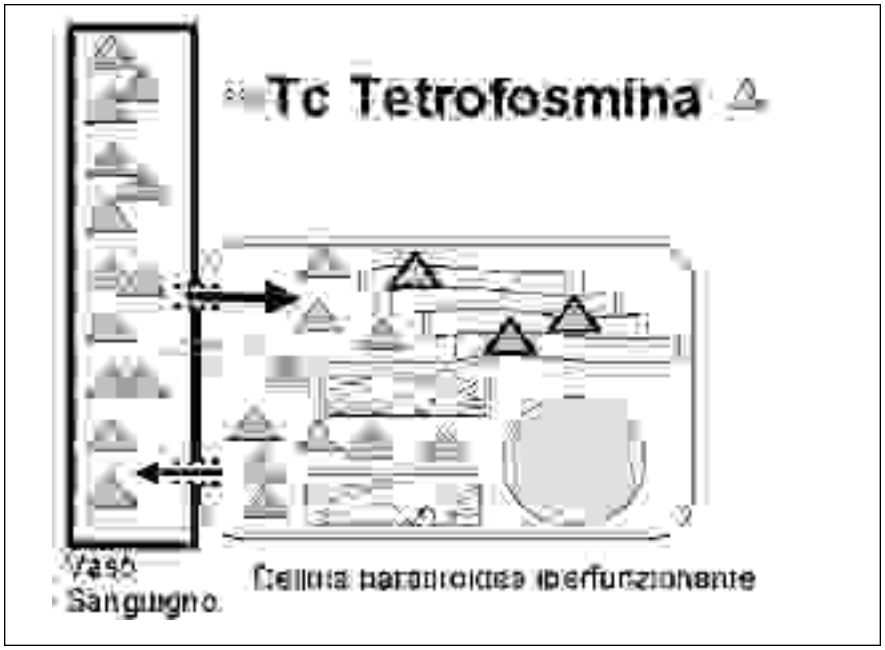


Figura 18. Meccanismo di* uptake *paratiroideo del ^{99m}Tc-tetrofosmina.

tracciante che determinerebbero una sua ritenzione a livello del citosol: tale aspetto, tuttavia, appare complessivamente meno efficace e quantitativamente meno rilevante rispetto a quello del SestaMIBI, tanto da non determinare significative differenze nelle concentrazioni intracellulari di Tetrofosmina tra tessuti ad esaltato metabolismo (adenomi paratiroidei) e tessuti normofunzionanti (p. es. tiroide).

La densità cellulare gioca anch'essa un ruolo importante in quanto elemento di amplificazione del gradiente metabolico cellulare: maggiore è il numero di cellule che presentano incrementato metabolismo maggiore risulta la possibilità di risoluzione di contrasto e quindi la rilevabilità della lesione stessa. Ciò determina anche se in modo non lineare una relazione tra sensibiltà e massa ghiandolare ponendo il valore dei 300 mg come limite inferiore sotto il quale la scintigrafia presenterebbe alta probabilità di mancata visualizzazione di un adenoma paratiroideo.

L'insieme dei tre criteri fisiopatologici aspecifici su cui si fonda la rilevabilità medico-nucleare di una lesione paratiroidea iperfunzionante rende conto dei falsi positivi legati alla concomitante presenza di altre lesioni ad incrementato metabolismo cellulare di origine tiroidea che, come vedremo più

avanti giustifica la concomitante esecuzione di un imaging tiroideo. Comunque, la scintigrafia presenta la migliore accuratezza diagnostica tra le metodiche di imaging con valori che nella letteratura appaiono superiori al 90 % per la diagnosi di adenoma e attorno al 70% per i quadri di iperplasia. Significativi risultati appaiono documentabili anche nella localizzazione di carcinoma paratiroideo ed alla diagnosi di secondarismi loco-regionali.

Nella diagnostica scintigrafica le tecniche di imaging impiegate sono riconducibili a due modelli:

- **imaging di sottrazione o a doppio tracciante**
- **imaging "double phase" o a tracciante singolo.**

Tecnica di sottrazione o a doppio tracciante.

Prevede l'acquisizione di due immagini scintigrafiche, l'una con tracciante selettivo per il parenchima tiroideo (99mTc-pertecnetato di sodio o Iodio 123 ioduro di sodio), l'altra con un tracciante di metabolismo (99mTc-sestaMIBI, 99mTc-tetrofosmina o Tallio 201 cloruro) che permette di visualizzare oltre al tessuto tiroideo anche il tessuto paratiroideo iperfunzionante.

La sottrazione dell'immagine selettiva tiroidea dall'immagine metabolica cumulativa permette di evidenziare, per così dire, algebricamente eventuali aree di iperfunzione paratiroidea (Figura 19).

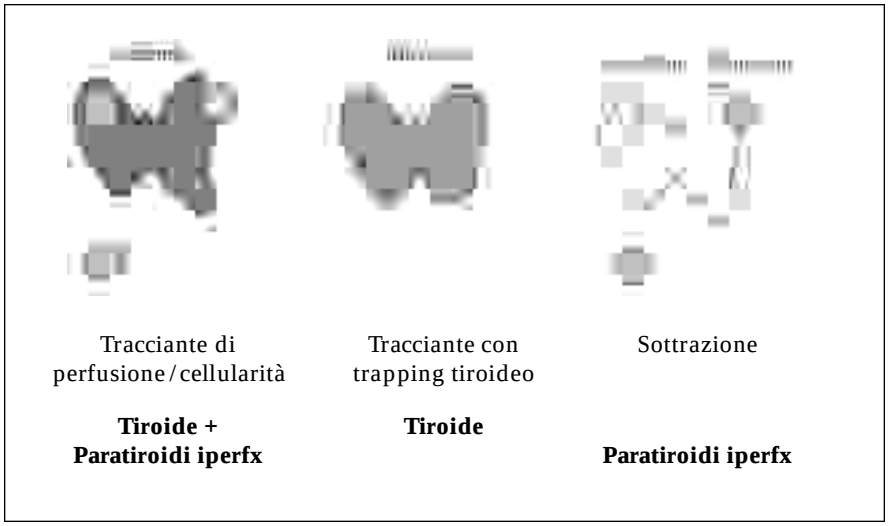


Figura 19. Rappresentazione grafica della tecnica a doppio tracciante.

Questa metodica non è utilizzabile in pazienti con captazione tiroidea assente o francamente ridotta da ipotiroidismo, interferenze farmacologiche o terapia sostitutiva-soppressiva tiroidea.

Tecnica di *wash-out* o a singolo tracciante

Di più recente introduzione, tale metodica si fonda sulla dimostrazione di un *wash-out* differenziale tra tessuto tiroideo e tessuto paratiroideo iperfunzionante per quanto riguarda il 99mTc-sestaMIBI, tracciante di flusso ematico e di metabolismo cellulare. Il principio fisiopatologico alla base di questa metodica si fonda, in breve, sulla superiore velocità di clearance del tessuto tiroideo normale rispetto a quella presentata dalle ghiandole paratiroidee iperfunzionanti che pertanto presentano nel tempo una relativa ritenzione del tracciante. Questo fenomeno si traduce operativamente in un imaging a due tempi di cui il primo, precoce, subito dopo l'iniezione del tracciante, visualizza entrambi i tessuti ed il secondo, tardivo, a circa due ore, che documenta la sola lesione paratiroidea iperfunzionante significamente più captante del tessuto tiroideo (Figura 20).

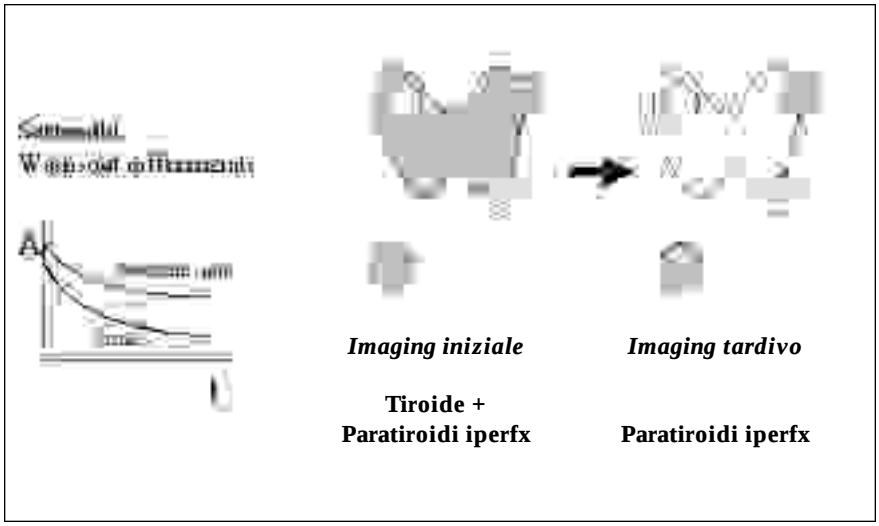


Figura 20. Rappresentazione grafica della tecnica* wash-out *a singolo tracciante.

L'esperienza maturata negli anni recenti ha permesso di sottolineare come il *wash-out* differenziale non sia una proprietà fisiologicamente riscontrabile in tutte le lesioni paratiroidee iperfunzionanti dando ragione della mancata

visualizzazione di una parte di queste. La differente ritenzione del tracciante sarebbe da collegarsi alla diversa concentrazione all'interno delle paratiroidi di cellule ossifile, particolarmente ricche di mitocondri, che costituiscono la sede intracellulare di fissazione del tracciante. Un'altra ipotesi correla il grado di attivazione metabolica del tessuto paratiroideo, i livelli di calcemia e del PTH alla concentrazione intracellulare del tracciante.

Questa metodica è quindi da considerare elettiva in pazienti tiroidectomizzati, o con quadri di ipofunzione ghiandolare tiroidea primitiva o farmacologicamente indotta

Allo stato attuale non esistono evidenze definitive circa la superiorità di una tecnica rispetto all'altra anche se vengono riferiti dati sempre più numerosi sui limiti della tecnica a tracciante unico e studio del *wash-out*, soprattutto per piccoli adenomi e lesioni a localizzazione intra-tiroidea.

La metodica a doppio tracciante, anche se più complessa in termini operativi e per la tecnologia di ricostruzione ed elaborazione delle immagini, ha dimostrato una migliore accuratezza diagnostica, rispetto alla tecnica a singolo tracciante in relazione alla maggiore sensibilità nella localizzazione di ghiandole paratiroidee iperfunzionanti a sede intratiroidea ed una superiore specificità dimostrata in presenza di patologia nodulare tiroidea.

In tempi recenti alcuni centri hanno proposto l'applicazione di una tecnica mista che prevede l'associazione alla classica metodica "double phase", un imaging tiroideo successivo alla scansione tardiva o precedente all'iniezione del 99mTc-Sestamibi, con lo scopo di poter usufruire della possibilità di applicare la "sottrazione" in caso di insuccesso della metodica standard: non sono disponibili attualmente dati che dimostrino una migliore accuratezza di questi protocolli rispetto alla metodica standard di sottrazione.

L'introduzione in modo estensivo della tomografia ha suggerito l'impiego di questa tecnologia (SPET: Single Photon Emission Tomography) anche nell'imaging medico nucleare paratiroideo. Le sezioni tomografiche permettono, senza dubbio, una valutazione tridimensionale della lesione iperfunzionante consentendone una più chiara localizzazione, tuttavia la sua applicabilità, ottima per la tecnica a singolo tracciante, appare per la metodica a doppio tracciante ancora sub-judice in relazione alla complessità delle procedure di sottrazione in ambito tomografico: la SPET single-phase ha dimostrato, su casistiche limitate, di aumentare la sensibilità diagnostica in casi di reintervento chirurgico.

Ecotomografia

L'ecotomografia, grazie alla ampia disponibilità sul territorio ed alla facilità di esecuzione, è senza alcun dubbio l'indagine più diffusa nel work-up pre-operatorio del paziente affetto da iperparatiroismo primario.

L'impiego di transduttori lineari ad alta frequenza (7,5 –10 MHz ed oltre) e l'introduzione dello studio color- e del power-Doppler garantisce immagini di buona qualità ed arricchisce la semeiotica ecografica. La ghiandola iper-funzionante (non esistono differenze significative tra ghiandola iperplasica ed adenoma) appare come una formazione ovalare solida, francamente ipoe-cogena, di struttura omogenea, a margini netti con frequente orletto iperecogeno. Allo studio color-Doppler si visualizza spesso una vascolarizzazione centrale, a bassa velocità di flusso, senza segnale periferico, con caratteristiche quindi differenti da quelle del nodulo tiroideo gozzigeno. Tuttavia il pattern vascolare appare francamente variabile e, come per la patologia tiroidea, assume significato al più orientativo ma non diagnostico in senso stretto.

La metodica è francamente operatore dipendente con grande variabilità inter-centro ed inter-operatore: le maggiori difficoltà sono costituite da

- difficoltà di visualizzazione delle paratiroidi superiori (specialmente nelle sedi paramediane, paratracheali e parafaringee, o profonde retrofaringee)

- non sempre agevole diagnosi differenziale con strutture che possono mimare una ghiandola paratiroidea ingrandita (linfoadenomegalie, muscoli, vasi ed esofago)

Complessivamente quindi i dati di performance risultano molto variabili con valori di specificità (40-100%) e sensibilità (30-90%) ed accuratezza complessiva comunque inferiori a quelli dimostrati dalle tecniche scintigrafiche.

In alcuni centri si considera estremamente utile impiegare l'ecotomografia in associazione alla scintigrafia nella valutazione di pazienti con iperparatiroidismo primitivo in presenza di noduli tiroidei: tale approccio sembra giustificato in aree ad alta prevalenza di gozzo nodulare, mentre in caso di adenoma singolo intratiroideo l'eventuale dubbio diagnostico appare più agevolmente risolvibile mediante cito-agoaspirazione, soprattutto nella necessità di un approccio chirurgico mini-invasivo.

L'ecotomografia cervicale si caratterizza quindi come metodica di imaging con la migliore risoluzione spaziale e quindi in grado di fornire precise informazioni circa localizzazione e rapporti anatomici della lesione in studio. Non è comunque in grado di fornire una valida esplorazione del distretto mediastinico.

Tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM)

La diffusione di queste metodiche di imaging morfologico ha recentemente ampliato il loro campo applicativo nell'iperparatiroismo primario proponendo un loro impiego non solo nell'esplorazione del mediastino in caso di ectopia ma anche nella valutazione della regione cervicale. Tuttavia i noti limiti nella diagnosi differenziale tra strutture anatomiche di analoga densità, tra patologia paratiroidea maligna e benigna iperplastica, e tra lesioni paratiroidee e noduli tiroidei fanno porre la TC, pur eseguita con mezzo di contrasto, come strumento di seconda scelta nell'ambito dell'imaging morfologico tomografico (accuratezza ~ 60%).

Lo studio delle ghiandole paratiroidee mediante RM del collo (che richiede comunque una bobina di superficie dedicata) permette buona esplorazione anche delle sedi di più frequente localizzazione ectopica cervicale come il solco tracheo-esofageo e le aree circostanti la carotide interna che sono di più difficile approccio ecotomografico (accuratezza ~ 80%).

Se la sensitività della metodica appare paragonabile a quella della scintigrafia la RM dimostra minore specificità in presenza di patologia tiroidea che spesso coesiste in pazienti affetti da iperparatiroidismo (fino al 40%) e risulta significativamente influenzata da una precedente chirurgia cervicale.

In particolare gli adenomi tiroidei presentano frequentemente caratteristiche di segnale analoghe agli adenomi paratiroidei (isointensi nelle immagini T1-dipendenti ed iperintensi in quelle T2-dipendenti). Inoltre linfonodi, noduli granulomatosi e sarcoidei e neurofibromi possono creare problemi interpretativi in uno studio RM delle paratiroidi.

L'estrema sensibilità dell'imaging RM ad artefatti legati ai movimenti di respirazione e di deglutizione richiedono comunque buona *compliance* da parte del paziente.

In relazione a queste considerazioni ed in un'ottica di contenimento dei costi non appare attualmente giustificato un'uso routinario della RM cervicale nello studio del paziente affetto da iperparatiroidismo primario, suggerendone invece l'utilità in caso di scintigrafia negativa o dubbia o in presenza di ectopia cervicale o intratoracica.

A scopo riassuntivo si propone una flow-chart delle indagini strumentali pre-operatorie del paziente affetto da iperparatiroidismo primario che possa rispondere in modo razionale agli obiettivi imposti da una chirurgia cervicale sempre più selettiva.

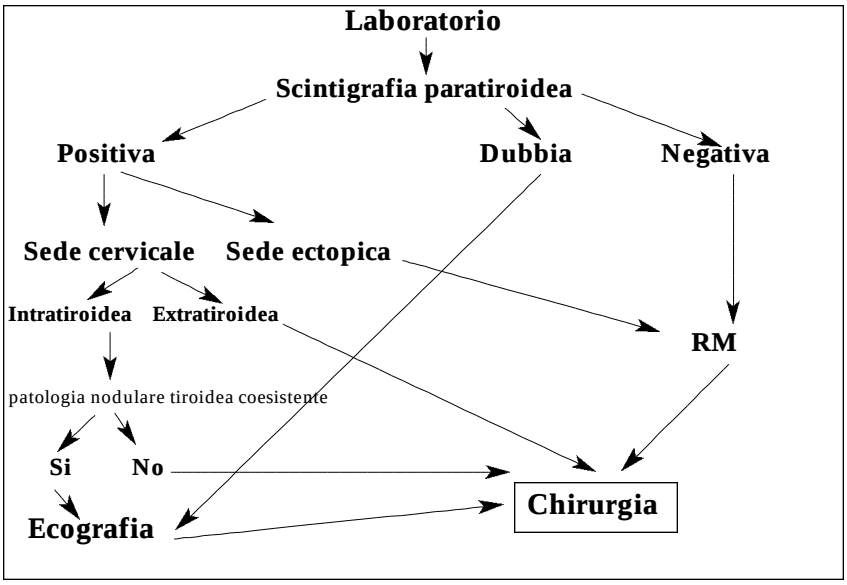


Figura 21. Imaging dell'iperparatiroidismo: strategia integrata.

Figura 22. Diagnostica per immagini nell'iperparatiroidismo. Scintigrafia paratiroidea: tecnica di sottrazione.

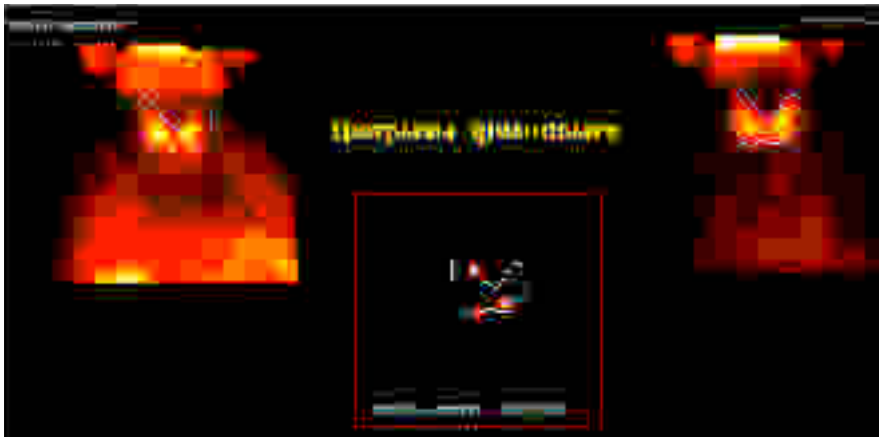


Figura 23. Diagnostica per immagini nell'iperparatiroidismo. Scintigrafia paratiroidea: tecnica di sottrazione.

***Figura 24. Diagnostica per immagini nell'iperparatiroidismo. Scintigrafia paratiroidea: tecnica di* wash-out.**

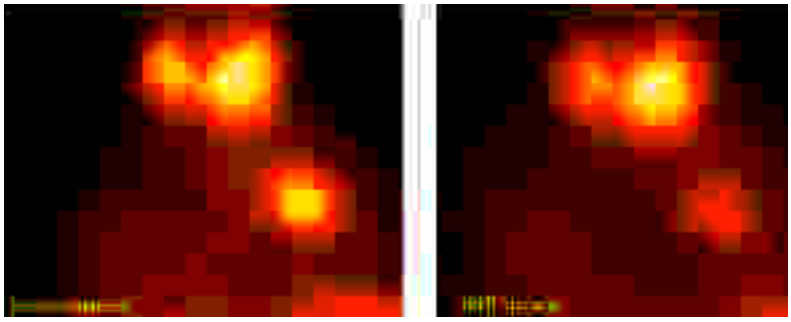


Figura 25. Diagnostica per immagini nell'iperparatiroidismo. Adenoma paratiroideo ectopico para-aortico.

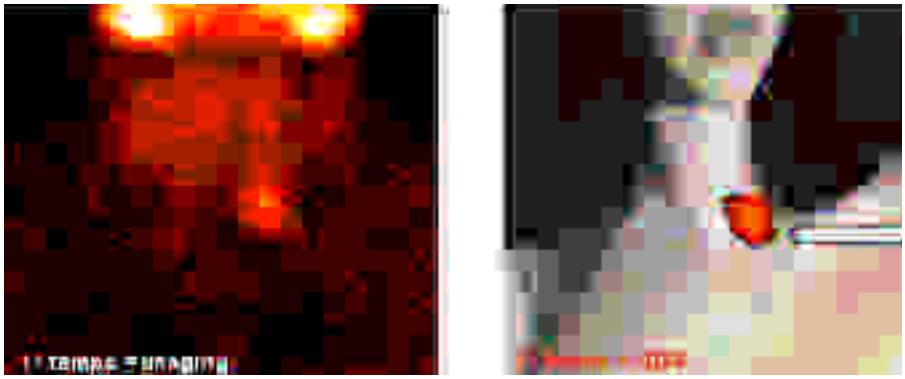


Figura 26. Diagnostica per immagini nell'iperparatiroidismo. Radio-guided surgery.

Terapia chirurgica

Cenni di embriologia ed anatomia chirurgica

La conoscenza dei meccanismi embriogenetici è indispensabile per comprendere la variabilità topografica della localizzazione delle ghiandole paratiroidi (PT**)** e gli stretti rapporti che vengono a determinarsi tra PT e strutture contigue.

Per questo motivo è opportuno inserire in questo ambito delle nozioni di embriogenesi, utili in modo particolare a quanti desiderino affrontare la chirurgia di queste strutture.

Le PT sono formazioni di natura epiteliale che originano dall'endoderma della III e IV tasca branchiale (TB) (Fig. 27). Durante la V settimana di vita a livello della parete laterale della III tasca, compare il bottone epiteliale che darà origine alle PT consensualmente all'abbozzo timico. In modo analogo un'altra paratiroide avrà origine dalla parete della IV TB. Nell'evoluzione, gli

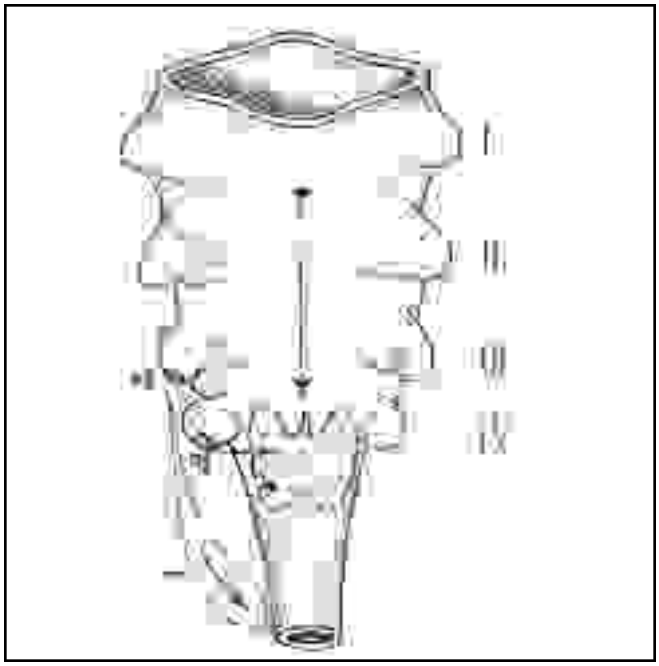


Figura 27. Rappresentazione della migrazione del timo, paratiroidi e tiroide. T: timo, P3: paratiroide inferiore, P4: paratiroide superiore.

abbozzi delle PT della terza tasca migrano caudalmente, mentre quelli della quarta effettuano un breve spostamento craniale in modo tale che la PT della terza tasca sarà la PT inferiore (P3) e quella della quarta la superiore (P4).

Data l'origine comune, le PT presentano stretti rapporti con la tiroide, ritrovandosi disposte solitamente a contatto con il margine posteriore dei lobi.

Le P3 nella loro migrazione caudale lungo un piano più anteriore rispetto alle P4, vengono trascinate verso il basso dai movimenti della deglutizione, dalla gravità e dall'abbozzo timico e quindi rispetto alle P4 percorrono un tragitto più lungo ed è per questo che possono presentare maggior variabilità di sede.

La migrazione timica caudale termina a livello del manubrio sternale mentre la PT inferiore si ferma a livello della porzione inferiore del lobo tiroideo; non di rado però la P3 rimane aderente al timo o al legamento tireo-timico venendo così trascinata nel mediastino. E' possibile inoltre trovare del tessuto paratiroideo intratimico così come riscontrare inclusi di residui timici nelle paratiroidi inferiori.

Anatomia macroscopica

Ogni ghiandola pesa da 30 a 40 mg con dimensioni medie di 5,7 x 2,5 x 1,2 mm; le P3 sono solitamente più voluminose e pesanti delle P4. Di forma genericamente ovoidale (80%) a volte si presentano lenticolari o raramente bilobate (Fig. 28). Il colore varia dal giallo ocra sino al rosso bruno se hanno un elevato contenuto di cellule parenchimali, mentre risultano francamente gialle se prevale la componente adiposa (riscontro frequente negli anziani). In superficie è visibile frequentemente una fine vascolarizzazione di tipo arborescente.

La differenziazione rispetto a lobuli adiposi o a noduli tiroidei è generalmente abbastanza semplice. In caso di rimozione accidentale di formazione sospetta per ghiandola paratiroide, si può ricorrere alla prova docimasica che consiste nell'immersione del tessuto in soluzione fisiologica: la paratiroide affonda mentre il tessuto adiposo galleggia.

Anatomia topografica

Di norma le paratiroidi sono quattro, due per lato, ubicate nelle vicinanze della faccia posteriore della tiroide ma le variazioni sovra o sottonumerarie non sono una rarità.

Nelle varie casistiche derivanti da ricerche autoptiche, oltre il 90% dei soggetti esaminati presentano quattro PT ed i casi in eccesso risultano essere più frequenti (dal 2,5 al 13%) rispetto a quelli in difetto. Le PT soprannumerarie presentano frequentemente relazione con il timo.

Le ghiandole si collocano generalmente all'interno nello spazio chirurgico compreso tra la fascia peritiroidea e capsula propria della ghiandola tiroide.

Ne occupano la parte posteriore aderendo alla capsula tiroidea dalla quale sono separate dalla presenza di tessuto cellulo-adiposo. Solo in rari casi la paratiroide ha sede sottocapsulare intratiroidea (0,2%).

Nel 95% dei pazienti le P4 si localizzano nella zona compresa tra l'arteria tiroidea inferiore e il polo superiore della ghiandola tiroide. In particolare nell'80% dei casi si trovano in un'area di circa 2 cm di diametro pressappoco a livello della giunzione crico-tiroidea, 1 cm al di sopra dell'incrocio tra n. ricorrente ed arteria tiroidea inferiore; nel 12% la paratiroide si trova leggermente al di sopra della sede descritta e nel 4% dei casi più in basso. Infrequente è la localizzazione a livello dell'apice del polo superiore (2%) o al di sopra di questo (0,8%) (Fig. 29a)

Le P3 presentano una distribuzione più variabile e sono localizzate in un'area più ampia compresa tra angolo mandibolare e pericardio (Fig. 30). La sede usuale è quella in corrispondenza del polo inferiore del lobo tiroideo, lateralmente o adiacente ad esso (70-80%), altre volte si posizionano più inferiormente in una zona che va dal polo inferiore della tiroide al limite superiore del mediastino, in intima associazione con il legamento tireo-timico o all'interno del timo (26%) e addirittura posizionate nel mediastino anteriore (2%)"(Fig. 29b).

Di norma si riscontra una simmetria di posizione delle PT dei due lati rispetto ai lobi tiroidei che per le P4 è dell'80% mentre per le P3 del 70%. La differenza è data dalla variabilità di sede della P3 sinistra che si trova al di sotto del polo inferiore tiroideo più frequentemente che non a destra.

Le anomalie di posizione configurano il quadro di ectopia che per le P4 è infrequente (1%) e si verifica generalmente nello spazio retrofaringeo più esattamente posteriormente al punto di unione tra la porzione inferiore del faringe e quella superiore dell'esofago. Più raramente in vicinanza della carotide comune, a livello del polo inferiore della tiroide o addirittura immerse nel parenchima tiroideo.

Le variazioni di sede della P3 sono più frequenti e possono essere così riassunte:

. intratimica 45%
. intratiroidea 12,5%
. solco tracheo-esofageo 7,5%

L'unica sede extracervicale nella quale è possibile reperire le PT è il mediastino.

Le ectopie mediastiniche possono essere suddivise in due gruppi.

Il primo è rappresentato dalle ectopie derivanti da errore embriogenetico nelle quali le P3 scendono nel mediastino antero-superiore assieme al timo e solitamente si localizzano subito sotto il margine superiore dello sterno presentando una vascolarizzazione mediastinica.

Figura 28. Paratiroide bilobata.

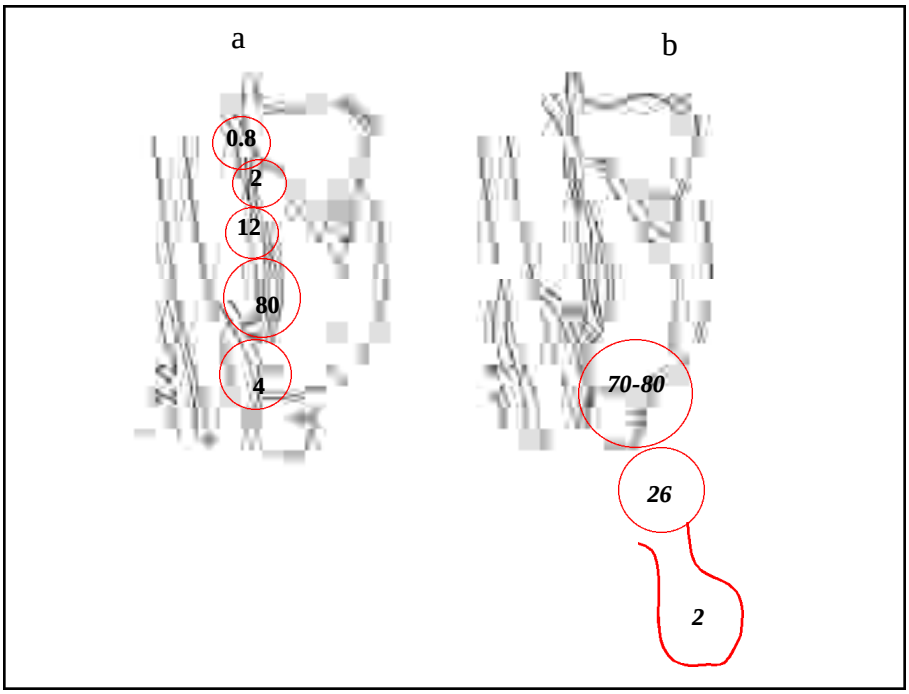


Figura 29. Percentuale di localizzazione delle ghiandole paratiroidi superiori (a) e inferiori (b).

Figura 30. Anomalie di localizzazione delle paratiroidi inferiori.

Figura 31. Paratiroide inferiore adagiata sull'ipofisi cefalica del timo.

Il secondo gruppo è rappresentato sia dalle P3 che dalle P4. Le paratiroidi in questo gruppo sono inizialmente localizzate a livello cervicale e solo successivamente con l'aumentare del peso, facilitate dai movimenti deglutitori e dalla pressione negativa intratoracica, si dislocano in sede mediastinica. Nel mediastino anteriore (70-80% dei casi) si reperiscono frequentemente nel timo o vicino ai residui timici e più raramente si trovano in corrispondenza dell'arco aortico, dell'aorta discendente, dei grossi vasi che originano dall'aorta e davanti al pericardio.

Nel mediastino posteriore le PT si localizzano lateralmente alla trachea, nel canale tracheo-esofageo oppure lateralmente o posteriormente all'esofago.

Anatomia chirurgica cervico-mediastinica

Verranno prese in considerazione le principali strutture anatomiche della regione cervico–mediastinica la cui precisa conoscenza è bagaglio irrinunciabile del chirurgo cervicale.

- Strutture muscolo-aponeurotiche

Prendendo in considerazione una sezione trasversale del collo (Fig. 32), il primo piano muscolo-aponeurotico che si incontra è quello dei muscoli sterno-cleido-mastoidei avvolti dall'aponeurosi cervicale superficiale. Un secondo piano è costituito dai muscoli sottoioidei ricoperti dall'aponeurosi cervicale media distinti in m. sterno-ioidei superficiali e m. sterno-tiroidei profondi. Questi muscoli addossandosi sulla linea mediana congiuntamente alle fasce, formano un rafe mediano chiamato "linea alba cervicale".

Al di sotto del piano muscolare si incontra la fascia peritiroidea che avvolge la ghiandola tiroide senza aderire ad essa separata da uno spazio virtuale denominato spazio cervicale peritiroideo all'interno del quale decorrono vasi, nervi e si localizzano le ghiandole paratiroidi.

- Arteria tiroidea superiore

E' la prima branca collaterale dell'arteria carotide esterna e prende origine poco al di sopra della biforcazione carotidea. Decorre orizzontalmente parallela al grande corno dell'osso ioide al di sotto del quale si incurva divenendo verticale. Discende accompagnata dall'omonima vena tiroidea superiore mantenendosi addossata al muscolo costrittore faringeo inferiore sino a raggiungere il polo superiore della tiroide dove di suddivide in tre rami terminali distinti in esterno, interno e posteriore. La branca esterna, di modeste dimensioni, si sfiocca lateralmente sul versante antero-esterno del lobo tiroideo. La branca interna è la più voluminosa, si dirige inferiormente lungo il bordo mediale del lobo sino a livello dell'istmo dove di anastomizza con la

controlaterale formando *l'anastomosi sovraistmica*. La branca posteriore segue il bordo posteriore del lobo incontrando un ramo dell'arteria tiroidea inferiore con il quale forma *l'anastomosi longitudinale posteriore* (Fig. 33).

- Arteria tiroidea inferiore

Nasce dall'arteria succlavia da un tronco comune tireo-bicervico-scapolare, si dirige, nel suo tratto verticale, verso l'alto sino all'altezza della VI vertebra cervicale dove bruscamente cambia direzione descrivendo un arco a concavità superiore, incrocia l'arteria carotide comune mantenendosi posteriormente, per poi dividersi nei suoi rami terminali prima di entrare nella tiroide (Fig. 34).

I rami terminali dell'arteria tiroidea inferiore sono generalmente tre e possono essere suddivisi in: una branca inferiore che dirigendosi verso l'istmo si anastomizza con la controlaterale dando origine *all'anastomosi sottoistmica*, una branca superiore che si porta verso l'alto unendosi al ramo omonimo dell'arteria tiroidea superiore costituendo l'anastomosi già descritta e una branca profonda che si perde sulla faccia posteriore della tiroide.

Le branche terminali possono originare a vario livello dal tronco arterioso: da un'origine precoce e quindi molto laterale al lobo tiroideo in corrispondenza dell'asse carotideo sino, con tutte le variazioni intermedie, ad un'origine tardiva quasi come se il tronco arterioso si suddividesse direttamente in numerosi rami terminali (Fig. 35).

- Arteria tiroidea ima di Neubauer

Presente nel 4-12% dei casi, origina direttamente dall'arco aortico o dall'anonima, infrequentemente dalla carotide comune o dalla succlavia, decorrendo sulla faccia anteriore della trachea per poi distribuirsi alla regione istmica. Il calibro solitamente modesto, diviene ragguardevole solo raramente.

- Vascolarizzazione paratiroidea

Nell'80-90% dei casi l'apporto ematico alle paratiroidi superiori deriva dall'arteria tiroidea inferiore e nei restanti casi da rami provenienti dalle due arterie tiroidee o dalle loro anastomosi (Fig. 36).

Le paratiroidi inferiori sono vascolarizzate quasi esclusivamente dall'arteria tiroidea inferiore e, nei rari casi di agenesia dell'arteria tiroidea inferiore, l'apporto vascolare è fornito dall'arteria tiroidea superiore o dall'arteria tiroidea ima.

- Nervo laringeo superiore

Il nervo laringeo superiore (NLS) nasce dal nucleo inferiore del vago al di sotto del forame giugulare, si porta inferiormente sino all'altezza del corno superiore dell'osso ioide e della biforcazione carotidea dove si divide nei suoi due rami terminali, il ramo interno, più voluminoso e il ramo esterno, più esile.

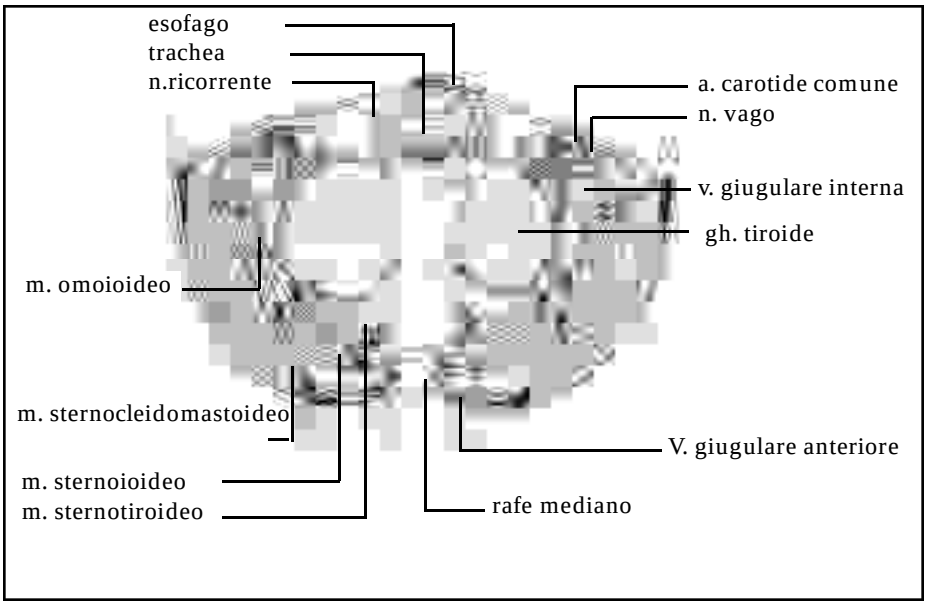


Figura 32. Sezione trasversale del collo.

Figura 33. Peduncolo tiroideo superiore: ramo posteriore dell'arteria tiroidea superiore.

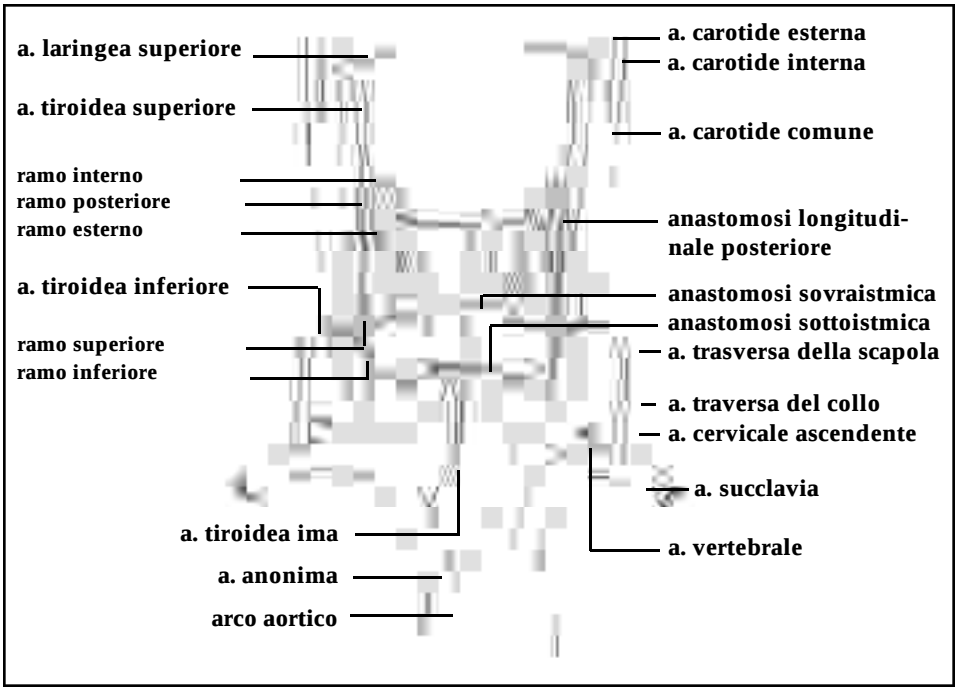


Figura 34. Veduta d'insieme della vascolarizzazione arteriosa della regione cervicale anteriore.

Figura 35. Arteria tiroidea inferiore: modalità di suddivisione dei rami terminali.

Ramo interno: accompagnato dall'arteria laringea superiore raggiunge la membrana tiro-ioidea e la attraversa in corrispondenza del corno superiore della cartilagine tiroidea (1 cm. al davanti di questa e 2 cm. sopra il polo superiore del lobo tiroideo).

Ramo esterno: discende con l'arteria tiroidea superiore, passa sotto il muscolo sterno-tiroideo alla sua inserzione cartilaginea e si dirama nel muscolo crico-tiroideo.

Le branche terminali possono originare precocemente e quindi molto lateralmente al lobo tiroideo in corrispondenza dell'asse carotideo o al contrario tardivamente quasi come se il tronco arterioso si suddividesse direttamente nei sui rami terminali

- Nervo laringeo inferiore

E'il principale nervo motore della laringe. Emerge dal vago a livello del mediastino superiore anche se in realtà le fibre nervose derivano dall'XI nervo cranico ed hanno origine dal nucleo ambiguo.

Il particolare decorso del nervo è legato allo sviluppo embriologico; durante le prime settimane di vita embrionale le fibre vagali, derivanti dal VI arco branchiale, si portano orizzontalmente alla laringe passando al di sotto del VI arco aortico. Nel proseguo dello sviluppo embrionale, gli archi aortici V e VI si atrofizzano e pertanto, con la discesa del cuore e dei grossi vasi nel torace, i nervi vengono trascinati inferiormente dalle arterie succlavia a destra e arco aortico a sinistra descrivendo la classica ansa dalla quale il nervo stesso "prende nome".

Nervo ricorrente di destra.

Prende origine dal vago a livello della parete anteriore dell'arteria succlavia, contornandola dall'avanti all'indietro e risalendo posteriormente al fascio vascolo-nervoso del collo con decorso obliquo sino a raggiungere il solco tracheo-esofageo. Secondo Baragy il nervo descrive con l'asse tracheale un angolo di circa 10°.

Nervo ricorrente di sinistra.

Nasce nel mediastino anteriore descrivendo un'ansa attorno all'arco aortico in senso antero-posteriore per poi risalire verticalmente nel solco tracheo-esofageo, adagiato sulla faccia anteriore dell'esofago che in questa sede deborda lateralmente alla trachea.

L'asimmetrico decorso dei due nervi non è dato solamente dalla maggior obliquità del destro rispetto al sinistro, ma anche dalla posizione più anteriore rispetto al solco tracheo-esofageo. Pertanto il ricorrente di sinistra è reperibile solitamente in una posizione più mediale e profonda rispetto al destro.

La penetrazione del nervo all'interno della laringe si verifica a livello dell'area di Killian-Jamieson, al di sotto o tra le fibre del muscolo costrittore inferiore della faringe in vicinanza del corno inferiore della cartilagine tiroide.

La suddivisione del nervo nei suoi rami terminali si verifica solitamente all'interno della laringe ma vari Autori hanno riscontrato, in una percentuale di casi variabile dal 25% al 73%, una suddivisione extralaringea. Nel 20% dei casi si verifica a livello del solco esofago-tracheale caudalmente al margine inferiore della cartilagine cricoide. Benché la lesione di una singola branca terminale non porti a paralisi della muscolatura laringea, è opportuno avere comunque estrema attenzione al rispetto anatomico del nervo per preservarne in toto l'integrità funzionale.

Rapporti tra nervo ricorrente ed arteria tiroidea inferiore.

Molto si è scritto in passato riguardo ai rapporti tra nervo ricorrente ed arteria tiroidea inferiore ma l'estrema variabilità anatomica rende le osservazioni statistiche del tutto prive di rilevanza dal punto di vista chirurgico. In sintesi è possibile così riassumere le varie osservazioni: a destra vi sono probabilità similari di poter trovare il nervo sopra, sotto o tra i rami di divisione dell'arteria mentre a sinistra il nervo occupa una posizione posteriore in circa il 60% dei casi, anteriore nel 10-15% e passa in mezzo ai rami nel 25-30%. Per questa variabilità anatomica molti autori sostengono che l'arteria tiroidea inferiore non debba essere utilizzata come repere per l'identificazione del nervo (Fig. 37, 38).

Nervo laringeo inferiore non ricorrente

Una nozione importante dal punto di vista anatomochirurgico è rappresentata dal possibile riscontro a destra di un nervo laringeo non ricorrente. Tale eventualità è decisamente rara (0,5-0,9%) e deriva da un'anomalia congenita dell'arteria succlavia che origina direttamente dall'arco dell'aorta per agenesia del tronco brachio-cefalico.

In questi casi il nervo laringeo inferiore si stacca dal tronco del nervo vago a livello cervicale e si porta direttamente alla laringe: nella varietà "alta" l'origine del nervo è a livello del polo superiore del lobo tiroideo destro e il decorso è pressoché orizzontale, in quella "bassa" origina a livello dell'arteria tiroidea inferiore e quindi raggiunge con decorso obliquo il solco tracheo-esofageo. In quest'ultimo caso il nervo presenta un normale ingresso in laringe mentre nel precedente la rilevante anomalia può portare a non improbabili lesioni iatrogene (Fig. 39). Wang raccomanda quindi di ricercare il nervo al suo ingresso in laringe prendendo come repere, costante e sempre ben identificabile, il corno inferiore della cartilagine tiroide.

- Mediastino antero-superiore

Il mediastino anteriore comprende quella porzione di mediastino che sta al davanti della biforcazione tracheale, compreso tra incisura giugulare e diaframma. La suddivisione in superiore ed inferiore è data dal piano passante per l'articolazione sterno condrale della terza costa che corrisponde alla demarcazione di cuore e pericardio dalle strutture ad esse sovrapposte (Fig. 40).

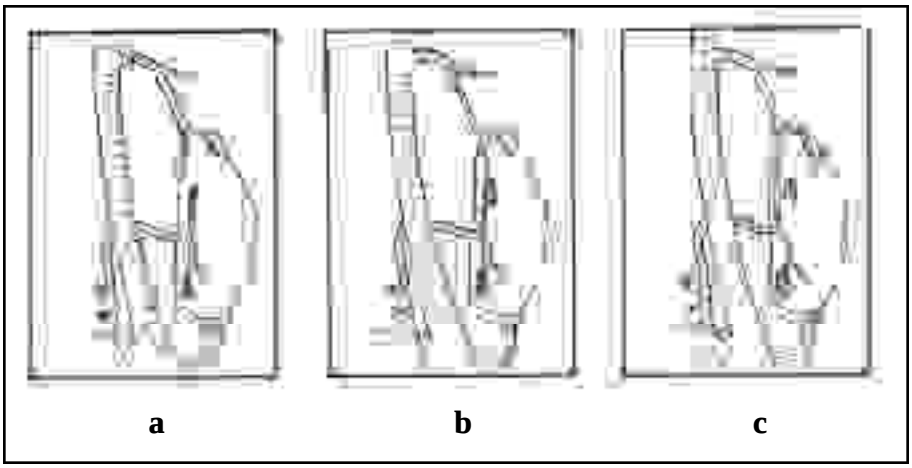


Figura 36. Vascolarizzazione delle ghiandole paratiroidi. a) PT superiore vascolarizzata dall'art. tiroidea inferiore. b) PT superiore vascolarizzata dall'art. tiroidea superiore e inferiore. c) PT superiore vascolarizzata da rami anastomotici delle art. tiroidee superiore e inferiore.

Figura 37. Variabilità dell'incrocio n. ricorrente- a. tiroidea inferiore: il n. ricorrente passa al di sopra dell'a. tiroidea inferiore.

Figura 38. Variabilità dell'incrocio n. ricorrente-a. tiroidea inferiore: il n. ricorrente passa tra i rami dell'a. tiroidea inferiore.

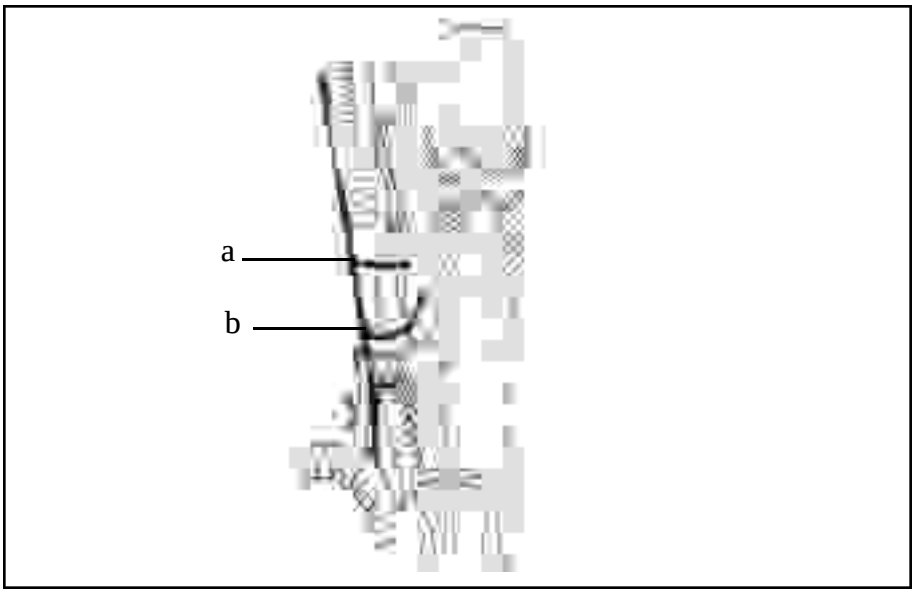


Figura 39. Anomalie anatomiche del n. ricorrente. a: varietà alta. b: varietà bassa.

All'interno del mediastino antero-superiore troviamo:

- *il timo ed il tessuto connettivo adiposo associato* posizionati immediatamente al di sotto dello sterno. Presenta due lobi di forma allungata i cui apici giungono al di sopra del giugulo ed inferiormente si adagiano sul sacco pericardico. Lateralmente assumono rapporti con le pleure mediastiniche e posteriormente si poggiano sulla vena anonima sinistra, sull'aorta discendente e sulla vena cava superiore. Anche se nell'adulto il timo è in gran parte sostituito da tessuto adiposo è comunque sempre presente, a volte in maniera considerevole, e può raggiungere il peso di 50 grammi.
- *i grossi vasi* rappresentati da aorta, arteria polmonare, vena cava superiore, vena anonima destra e sinistra, arteria anonima. Quest'area può essere ulteriormente suddivisa in una porzione superiore, situata immediatamente al di sotto del giugulo ed una inferiore. E' proprio la porzione superiore del mediastino antero-superiore, con le strutture in essa contenute, che interessa dal punto di vista chirurgico essendo quest'area la regione di confine tra collo e torace.

In essa troviamo:

- Vene anonime. Suddivise in destra e sinistra, originano dall'unione della vena succlavia con la vena giugulare interna a livello dell'articolazione sterno-clavicolare e confluiscono tra loro, dietro la prima cartilagine costale destra, dando luogo alla vena cava superiore. I vasi sono avvolti da fasci fibrosi provenienti dall'aponeurosi cervicale media (guaina di rivestimento dei muscoli sterno-tiroideo e sterno-ioideo) e sono localizzati poco al di sotto del giugulo in corrispondenza dell'area sterno-clavicolare.
- Arteria anonima. Origina dall'arco aortico nel punto in cui la porzione ascendente diviene orizzontale dando luogo all'arteria carotide comune destra ed all'arteria succlavia destra. Si trova tra la trachea e la vena anonima sinistra, medialmente contrae rapporti con l'arteria carotide sinistra e lateralmente con la pleura destra.

Essendo una regione anatomica poco conosciuta dal chirurgo cervicale è utile riportare alcune osservazioni di natura topografica, segnalando le varie aree di proiezione delle principali formazioni vascolari rispetto alla parete toracica.

a) L'aorta si proietta a livello della porzione mediana dello sterno a circa 3 cm. dal suo margine superiore. Il limite superiore corrisponde alla parte media della prima articolazione condro-sternale destra mentre quello inferiore si localizza a livello della terza articolazione di sinistra.
b) L'arteria polmonare si proietta sul margine costale sinistro tra seconda e terza cartilagine costale.
c) L'arteria anonima corrisponde alle estremità inferiori delle prime articolazioni condro-sternali

d) La vena cava superiore si proietta a livello delle prime tre articolazioni condro-sternali di destra.
e) Le vene anonime sono poste in corrispondenza a destra dell'articolazione streno-clavicolare e a sinistra alla porzione mediana della sterno ed all'articolazione sterno-clavicolare.

Tecnica operatoria

La paratiroidectomia (PTX) ha come obiettivo la rimozione completa del parenchima patologico ipersecernente o neoplastico.

La posizione del paziente è quella classica utilizzata per gli interventi sulla loggia tiroidea in anestesia generale. Il collo in iperestensione e il posizionamento di un rotolo di tessuto sotto le spalle permette di sollevare un poco l'asse laringo-tracheale e quindi agevolare l'eventuale l'aggressione chirurgica della porzione più caudale dell'area (Fig. 41).

Circa 2 cm. al di sopra del giugulo si esegue una incisione cutanea orizzontale, possibilmente seguendo una plica cutanea, sino a raggiungere il margine mediale dei muscoli sternocleidomastoidei (incisione a collare sec. Kocher) (Fig. 42). Si definiscono i lembi di cute e platisma, il superiore sino all'incisura superiore della cartilagine tiroidea, l'inferiore sino all'incisura del giugulo sopra il manubrio sternale (Fig. 43).

Si incide l'aponeurosi superficiale sulla mediana, rispettando possibilmente le vene giugulari anteriori in modo tale da evitare l'edema postoperatorio del lembo cervicale superiore. Si divarica lateralmente la muscolatura sottoioidea separandola dal connettivo pericapsulare tiroideo (Fig. 44). E' quasi sempre possibile evitare la sezione trasversale della muscolatura ma, nei casi in cui dovesse risultare indispensabile (concomitante importante patologia tiroidea), deve essere condotta in alto in modo tale da rispettare l'innervazione motoria dell'ansa discendente dell'ipoglosso.

La vena tiroidea media viene isolata e legata in modo tale da poter meglio mobilizzare il lobo tiroideo che viene sollevato e lussato medialmente (Fig. 45). Con l'ausilio di piccoli batuffoli montati su pinza di Adson, viene scollato delicatamente per via smussa lo spazio cellulare peritiroideo, che rappresenta il piano di clivaggio chirurgico compreso tra fascia peritiroidea e capsula propria della tiroide. In questo modo si espone un'area triangolare ad apice inferiore delimitata lateralmente dall'arteria carotide comune e medialmente dalla trachea e dal lobo tiroideo, entro la quale si trovano l'arteria tiroidea inferiore, il nervo ricorrente e le ghiandole paratiroidi.

E' di fondamentale importanza in questa fase il rispetto dei vasi capsulari tiroidei per evitare un infarcimento emorragico che porterebbe a notevoli difficoltà nel riconoscere il tessuto paratiroideo e nel differenziarlo dai tessuti limitrofi. I vasi capsulari tiroidei, in caso di sanguinamento, devono essere

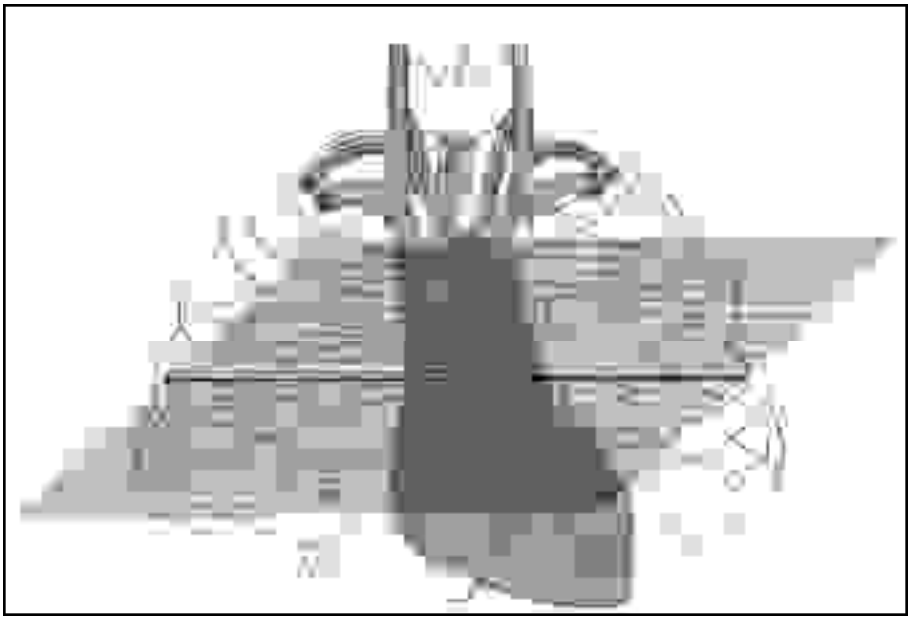


Figura 40. Piano di demarcazione tra mediastino antero-superiore e antero-inferiore.

Figura 41. Posizione del paziente sul letto operatorio.

Figura 42. Incisione cervicale anteriore a collare sec. Kocher.

Figura 43. Allestimento di lembi di cute e platisma superiore e inferiore.

Figura 44. Esposizione della ghiandola tiroidea. Dopo incisione dell'aponeu - rosi cervicale, separazione dei m. sternoioidei e sternotiroidei ed esposizione della ghiandola tiroide.

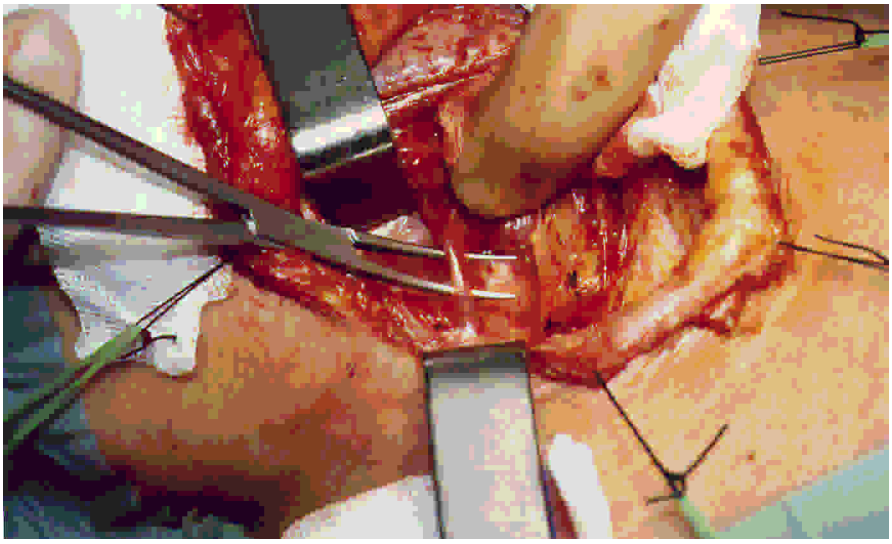


Figura 45. Isolamento, legatura e sezione della vena tiroidea media allo scopo di mobilizzare medialmente il lobo tiroideo.

coagulati con pinza bipolare; l'uso del coagulatore monopolare porta alla sezione delle sottili pareti dei vasi capsulari con conseguente ulteriore fastidioso sanguinamento.

Ottenuta l'esposizione di quest'area devono essere identificati l'arteria tiroidea superiore, l'inferiore ed il nervo ricorrente.

La prima è facilmente identificabile dopo trazione verso il basso del lobo tiroideo ed esposizione dei rami terminali. L'inferiore va ricercata lungo il margine laterale della faccia posteriore del lobo tiroideo, al limite tra terzo inferiore e due terzi superiori. In caso di difficoltà è possibile identificarla lateralmente nel punto in cui incrocia la carotide comune per poi seguirla sino alla suddivisione nei suoi rami terminali.

Si procede quindi al riconoscimento del nervo laringeo inferiore. Questo tempo chirurgico è indispensabile ed irrinunciabile se si vuole garantirne l'integrità anatomica. La variabilità di decorso del nervo e, come abbiamo visto, dei rapporti con l'arteria tiroidea inferiore, esclude reperi costanti per la sua identificazione. Un comportamento raccomandabile, principalmente per i chirurghi meno esperti, è quella di ricercare il nervo in corrispondenza dello stretto toracico superiore e quindi di seguirlo nel suo decorso.

Il nervo divide lo spazio laterale in due aree, inferiore e superiore, sede delle rispettive paratiroidi (Fig. 46). Generalmente la PT inferiore, giace vicina al ricorrente su un piano lievemente anteriore mentre quella superiore, si trova su un piano posteriore in vicinanza del polo superiore della tiroide anche se, come è stato riportato precedentemente, numerose sono le variazioni nella disposizione topografica.

A questo punto l'atteggiamento chirurgico si differenzia in base alla patologia che ha portato il paziente al tavolo operatorio.

Dopo l'asportazione del tessuto patologico, l'intervento ha termine con il posizionamento di un drenaggio in aspirazione che verrà asportato in seconda giornata e la sutura della ferita chirurgica.

Chirurgia dell'iperparatiroidismo primario (IPTH)

Adenoma paratiroideo

L'adenoma è responsabile per oltre l'85% dei casi di HPT primario.

Nel 75% dei casi interessa la paratiroide inferiore, nel 15% una superiore e nel 10% una ghiandola ectopica.

Obiettivo dell'intervento di paratiroidectomia per HPT primario è la rimozione completa del parenchima patologico ipersecernente ma un "gold standard chirurgico" non è ancora stato uniformemente accettato.

Attualmente si possono identificare quattro possibili approcci chirurgici che possono essere così riassunti:

- Exeresi della ghiandola patologica + esplorazione macroscopica della ghiandola omolaterale

- Exeresi della ghiandola patologica + biopsia o exeresi della ghiandola omolaterale
- Exeresi della ghiandola patologica + esplorazione macroscopica di tutte le ghiandole
- Exeresi della ghiandola patologica + biopsia di tutte le ghiandole.

Dopo l'asportazione della lesione, la necessità di ispezionare anche altre ghiandole deriva dalla possibilità che l'HPT non sia determinato da un semplice adenoma ma che conviva simultaneamente una doppia lesione (adenoma multiplo) o una iperplasia ghiandolare diffusa (Multiple Glandular Disease – MGD). Il 9-10% dei casi di HPT primario è determinato da queste due patologie.

E' per questo che la semplice asportazione della lesione adenomatosa è considerata una metodica chirurgica insufficiente per il forte rischio di insuccesso terapeutico e l'esplorazione macroscopica o microscopica delle altre PT ha lo scopo di ridurre al minimo questa eventualità (Fig. 47).

Si vengono così a delineare due differenti strategie chirurgiche: esplorazione unilaterale della loggia tiroidea vs esplorazione bilaterale.

I sostenitori della tecnica tradizionale con esplorazione bilaterale riportano risultati positivi intorno al 99% con minimizzazione del rischio di insuccesso in caso di adenoma multiplo o per MGD.

I fautori dell'esplorazione cervicale unilaterale sostengono la validità della metodica con le seguenti motivazioni:

a) percentuali di successo attorno al 95%
b) tempi chirurgici e morbilità ridotta rispetto alla esplorazione bilaterale
c) rispetto anatomico del collo controlaterale e in caso di reintervento rischi chirurgici (soprattutto a carico del nervo ricorrente) invariati.

Bisogna però considerare che il miglioramento delle indagini di "imaging" (scintigrafia a sottrazione d'immagine con doppio tracciante ed ecografia con sonde ad alta frequenza) permettono attualmente di identificare un adenoma singolo di piccole dimensioni con una sensibilità attorno al 90%.

La ricerca di approcci chirurgici sempre più "conservativi" ha portato alla nascita di tecniche mini-invasive (MIP - minimally invasive pharathyroidectomy), che associate ad ausili come la videoendoscopia o la sonda manuale rivelatrice di radioattività, hanno sicuramente il vantaggio di fornire un miglior risultato estetico per la minor cicatrice cutanea e la possibilità in alcuni casi di utilizzare una anestesia loco-regionale.

Sebbene molti Autori enfatizzino tali metodiche bisogna tenere presente della necessità di avvalersi del dosaggio intraoperatorio del PTH, di tempi chirurgici solitamente dilatati e della necessità di una accurata selezione dei casi. La PTX endoscopica è riservata ad adenomi singoli certi, in assenza di concomitante patologia tiroidea e senza precedenti trattamenti chirurgici o radioterapici cervicali.

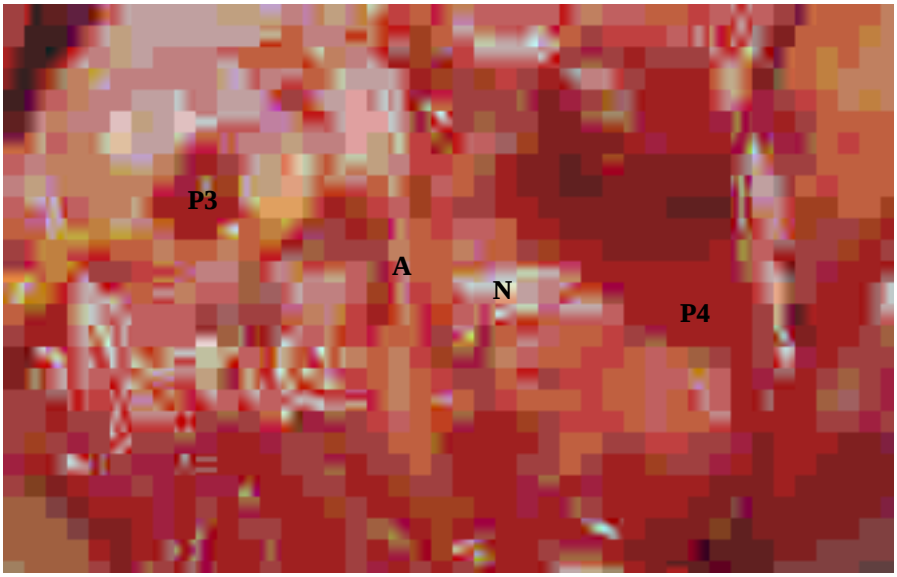


Figura 46. P3: paratiroide inferiore. P4: paratiroide superiore. A: arteria tiroidea inferiore. N: nervo ricorrente.

Figura 47. AD: adenoma paratiroideo inferiore destro. P4: paratiroide supe - riore. A: arteria tiroidea inferiore. N: nervo ricorrente.

Se le indagini diagnostiche preoperatorie permettono un'identificazione certa della lesione si procede alla ricerca mirata della neoplasia mediante una delle strategie chirurgiche precedentemente descritte. Nell'eventualità di imaging non significativo si procederà all'esplorazione della regione cervicale partendo dal lato inferiore destro, sede prevalente di localizzazione adenomatosa, quindi alla porzione superiore e successivamente al lato controlaterale con medesime modalità. In caso di mancata identificazione della ghiandola patologica si dovrà considerare l'eventualità della presenza di paratiroide ectopica e quindi valutare l'opportunità dell'amputazione della porzione cefalica del timo ed eventualmente della lobectomia tiroidea. Il sacrificio del lobo tiroideo, in caso di mancata identificazione della neoplasia, è giustificato dal riscontro di adenomi intratiroidei nell'1-5% dei casi, a volte a sede sottocapsulare, in altre completamente immerso nel parenchima tiroideo (fig. 48). Il lato della lobectomia viene indicato dall'imaging preoperatorio se positivo per accumulo di tracciante in quella sede o al contrario, dal lato di mancato reperimento delle PT.

Naturalmente risulta indispensabile e irrinunciabile, in questo tipo di chirurgia, avvalersi della possibilità di eseguire un esame istologico estemporaneo intraoperatorio.

Come conseguenza delle piccole dimensioni e delle variabilità di localizzazione, la ricerca di una paratiroide dopo identificazione delle altre, può risultare difficoltosa. Se la paratiroide non trovata è una superiore, la ricerca deve essere condotta lungo l'esofago verso il mediastino posteriore ed in alto verso la faringe; alla mancata identificazione di una paratiroide inferiore, la ricerca si condurrà verso il mediastino antero-superiore con amputazione dell'apofisi cefalica del timo.

Carcinoma paratiroideo

Il carcinoma paratiroideo è una rara patologia riscontrabile tra lo 0,1 e il 5% di tutti gli iperparatiroidismi primitivi e rappresenta solo lo 0,005% delle neoplasie maligne. Sporadicamente la neoplasia si presenta non secernente.

Le caratteristiche cliniche suggestive per carcinoma sono rappresentate dall'elevazione della calcemia (> 14 mg/dl), da una massa cervicale palpabile (30-76%) dura e solidale con la ghiandola tiroide, una emiplegia laringea, la presenza di adenopatie latero-cervicali e da compromissione dello stato generale determinato da complicazioni metaboliche.

Intraoperatoriamente si presenta come un nodulo duro, lobulato tendente ad infiltrare le strutture contigue.

Il trattamento di prima scelta è quello chirurgico: oltre all'exeresi della neoplasia associata a lobectomia tiroidea ed asportazione della paratiroide omolaterale in monoblocco, è indicata una linfadenectomia del compartimento centrale nei caso N0 ed una chirurgia dei linfonodi latero-cervicali nei casi

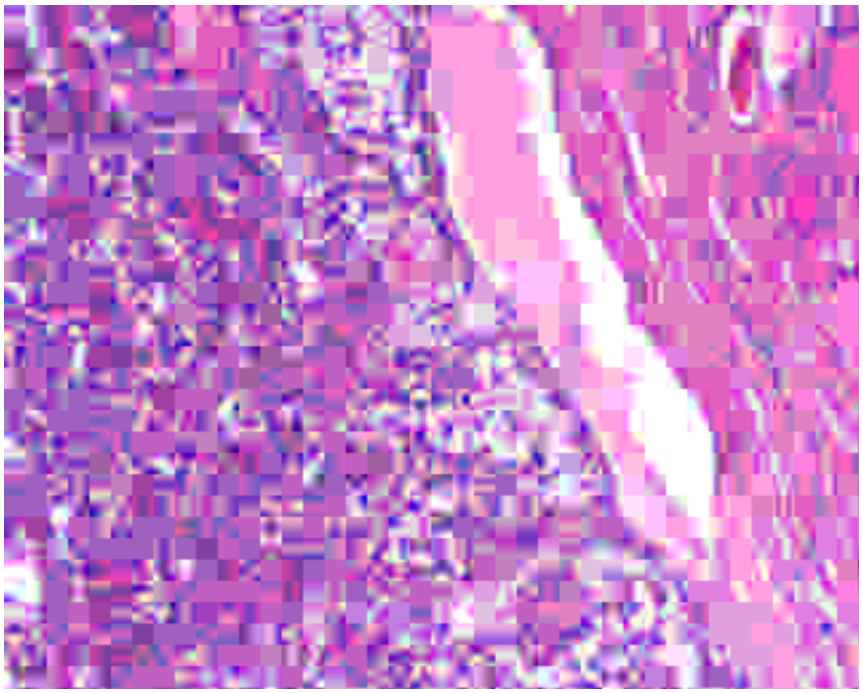


Figura 48. Adenoma paratiroideo intratiroideo (osservazione personale) E. E. 200X.

N+. Il nervo ricorrente se interessato da infiltrazione neoplastica deve essere sacrificato.

Nelle asportazioni radicali, exeresi della neoplasia *"en bloc"* con le strutture adiacenti interessate, la sopravvivenza a 10 anni è del 49%. Le recidive si presentano a distanza di 6 mesi – 3 anni dall'intervento e sono indicative per patologia a prognosi sfavorevole. Il polmone è la sede più comune di localizzazione delle metastasi a distanza, seguite da fegato ed ossa.

Chirurgia dell'iperparatiroidismo secondario o terziario

La chirurgia dell'HPT secondario o terziario si basa su tre interventi: la PTX subtotale e la PTX totale con o senza autotrapianto.

Nella *chirurgia subtotale* (paratiroidectomia 7/8), dopo aver identificato le ghiandole paratiroidi, si preserva in una paratiroide di piccole dimensioni, un frammento parenchimale (circa 50 mg.) dotato di adeguato peduncolo vascolare che viene mantenuto in sede e marcato con clips metallica allo scopo di facilitarne l'identificazione in caso di reintervento per recidiva.

Nella *chirurgia totale con autotrapianto* la tecnica chirurgica è la medesima,

ma dopo l'asportazione completa delle PTH si procede all'impianto di 8-10 frammenti di parenchima a livello del muscolo brachioradiale del braccio non dominante. Contemporaneamente dovrà essere conservato, in azoto liquido, altro tessuto paratiroideo da reimpiantare in caso di comparsa di ipoparatiroidismo.

La tecnica di criopreservazione più utilizzata è quella di Packman. In due provette sterili contenenti una soluzione conservante (Dimetil-Sulfossido 10%, sieroumano 10%, mezzo di coltura 80%), di ripongono una decina di frammenti di parenchima paratiroideo che vengono riposti in un congelatore temporizzato e portati a – 120°C in circa 75 minuti e quindi conservati in azoto liquido (-170 °C). Lo scongelamento per reimpianto si esegue a bagnomaria a 37 °C seguito da triplice lavaggio dei frammenti parenchimali in mezzo di coltura allo scopo di eliminare il metil-sulfossido (tossico a temperatura ambiente) seguito da un'ulteriore lavaggio in soluzione fisiologica. Il reimpianto si effettua sempre a livello del muscolo brachioradiale con probabilità di attecchimento di circa il 60% se la procedura viene eseguita entro 6 mesi.

Insuccesso terapeutico

L'insuccesso della terapia chirurgica può essere determinato da IPTH persistente e da IPTH ricorrente. L'*IPTH persistente* è quello in cui, dopo intervento di PTX, i valori della calcemia e del PTH non scendono a livelli di normalità; nell'*IPTH ricorrente*, alla normalizzazione della calcemia e del PTH come conseguenza dell'intervento chirurgico, consegue a distanza di mesi, una nuova elevazione dei parametri.

Nell'IPTH primitivo la persistenza può essere determinata da intervento cosiddetto "nullo" per mancato reperimento dell'adenoma, da adenoma multiplo non asportato o da inadeguato trattamento di carcinoma paratiroideo; la recidiva (prevalente nei casi di MGD) si verifica per iperplasia del frammento parenchimale mantenuto in sede o per iperplasia del tessuto autotrapiantato.

Nell'IPTH secondario o terziario, la persistenza e la recidiva sono legati a incompleto reperimento di una o più ghiandole ovvero a frammento di parenchima mantenuto in sede o trapiantato troppo voluminoso (Tabella 2).

Il reintervento è d'obbligo ma deve essere preceduto da un accurato studio pre-operatorio di localizzazione del parenchima patologico. Bisogna sottolineare come un intervento di revisione di pregressa paratiroidectomia risulti tecnicamente difficoltoso, con percentuali di complicanze decisamente superiori rispetto alla procedura iniziale e per tale motivo deve essere di esclusiva pertinenza del chirurgo esperto.

PTH primitivo	**- Persistenza**	**Mancato reperimento dell'adenoma** **Adenoma multiplo** **Chirurgia del CAparatiroideo non radicale**
	- Recidiva	**MGD 7/8 > iperplasia del frammento** **5^ ghiandola** **PTX totale con autotrapianto > ipertrofia del tessuto trapiantato**
PTH secondario	**- Persistenza**	**Chirurgia incompleta** **7/8 con residuo voluminoso**
PTH terziario	**- Recidiva**	**PTX totale con autotrapianto troppo voluminoso**

Tabella 2. Cause di persistenza/recidiva di IPTH: tabella sinottica.

Decorso postoperatorio e complicanze

Dal punto di vista strettamente chirurgico, il decorso postoperatorio nel paziente sottoposto ad intervento di PTX non differisce da altri intervento di chirurgia della tiroide o delle logge cervicali; l'asportazione di una o più ghiandole paratiroidi, spesso iperfunzionanti, può portare a squilibri endocrinologici talvolta importanti ed è per tale motivo che si raccomanda una stretta collaborazione tra chirurgo cervicale e medico internista (endocrinologo / nefrologo).

Decorso postoperatorio normale

La medicazione della ferita chirurgica "a piatto" viene effettuata all'atto della dimissione che solitamente è in 2^-3^ giornata postoperatoria o in caso di necessità; la medicazione compressiva viene riservata ai casi di raccolte sierose o ematiche insorgenti dopo rimozione del drenaggio chirurgico.

Il drenaggio chirurgico in aspirazione (tipo Redon) posizionato al termine dell'intervento, deve essere controllato periodicamente per verificarne il funzionamento. La rimozione avviene solitamente in 2^ giornata e comunque in assenza di rilevante presenza di fluidi di drenaggio.

Il controllo della funzionalità ricorrenziale mediante laringoscopia a fibre ottiche è auspicabile anche in assenza di disfonia.

Complicanze postoperatorie

La complessità anatomica della regione cervicale rende ragione delle numerose complicanze che possono sopraggiungere nella PTX; in ordine di frequenza possono essere così riassunte:

- emorragia

Non dovendo procedere sistematicamente alla legatura dei peduncoli vascolari tiroidei superiori ed inferiori, l'emorragia post-operatoria è generalmente conseguenza di insufficiente emostasi di piccoli vasi collaterali. L'infarcimento emorragico dei tessuti rende la procedura di revisione chirurgica particolarmente delicata per le difficoltà nel reperire il nervo ricorrente. Si dovrà eseguire un abbondante lavaggio con soluzione fisiologica del campo operatorio e la precisa identificazione dei punti di sanguinamento con emostasi selettiva dei vasi.

La comparsa di ampio flusso ematico dal drenaggio in aspirazione o, in caso di ostruzione, l'insorgenza di ematoma della regione cervicale deve portare rapidamente alla revisione del campo operatorio; una tattica eccessivamente attendistica infatti può portare sia ad anemizzazione rapida ma anche a pericolosi fenomeni compressivi a carico delle alte vie respiratorie con comparsa di dispnea acuta.

- **paralisi ricorrenziale**

La paralisi ricorrenziale, mono o bilaterale rappresenta una importante complicanza negli interventi per patologia paratiroidea.

La miglior garanzia di preservazione della funzionalità nervosa è rappresentata dall'accurata identificazione e dal rispetto anatomico del nervo.

Lo stiramento e la rotazione del lobo tiroideo necessari per l'esposizione dell'area così come la manipolazione del nervo nelle manovre dissettorie, possono essere causa di lesione nervosa da traumatismo meccanico mentre danni termici possono essere determinati dall'uso di coagulatore bipolare o monopolare. Se si è costretti a una coagulazione con bipolare nelle immediate vicinanze del nervo, si consiglia il "raffreddamento dell'area" mediante lavaggio con soluzione fisiologica.

La lesione accidentale monolaterale porta solamente ad una disfonia, mentre la lesione bilaterale determina dispnea acuta con *tirage* intenso e la necessità di tracheotomia immediata. Il rischio di lesione nervosa risulta sensibilmente più elevato in caso di reintervento.

- linforragia

Complicanza infrequente, si verifica solitamente a sinistra per la presenza del dotto toracico che confluisce nella vena giugulare interna ad un livello superiore rispetto alla controlaterale.

La riparazione mediante legatura risulta complessa e a volte si deve ricorrere alla legatura combinata dei tessuti muscolo fasciali contigui per ottenere un'adeguata tenuta. A questo dovrà seguire una serie di medicazioni compressive della regione sovraclaveare.

- Ipocalcemia

L'ipocalcemia si può manifestare dopo 8-12 ore dall'intervento chirurgico di paratiroidectomia totale con la classica crisi tetanica.

Il trattamento consiste nella somministrazione di Calcio gluconato endovena (15 mg/Kg) ogni 8 ore a cui farà seguito la somministrazione per os di calcio e diidrotachisterolo.

Bibliografia

Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984 Jan;95(1):14-21.

Andre V, Andre M, Le Dreff P, Granier H. et all.: Intrathyroid parathyroid adenoma. J Radiol 1999Jun;80(6):591-2

Arnold A. Molecular basis of primary hyperparathyroidism. In Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R eds. The parathyroids: basic and clinical concepts. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press 2000.

Arveryd A.: Parathyroid glands in thyroid surgery. Acta Chir Scand 1968, 398.

Aurbach GD, Marx SJ et al.: Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: Wilson JD, Foster DW, Krnenberg HM, Reed LP (eds.) Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, 1998.

Baragy F., Calmat A., Leguerrier A.,Guerin-serville H. et all.: Etude de la densité vasculaire des tissus avoisinant le nerf recurrent droit. Bull Assoc Anat 1977 61:311.

Barclay L.: Unilateral approach favored for parathyroid surgery. Ann Surg 2002;236:543-51.

Bengenfelz A, Lindblom P,Tibblin S, Westerdahl J: Ann Surg 2002 Nov;236(5):552-2.

Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. Poc Natl Acd Sci 1963; 49: 613-617.

Bilezikian JP. Clinical utility of assays of parathyroid hormone-related protein. Clin Chem 1992; 38: 179-181.

Bischof TP, von Schulthess GK. Imaging techniques in thyroid and parathyroid disease. Curr Opin Radiol 1990;2:122-127.

Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S et al. Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism

and other disorders of calcium metabolism compared with a mid-region assay. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 353-360.

Borley NR, Collins REC, O'Doherty MJ et Al. Tecnetium-99m-sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-direct unilateral neck esploration. Br J Surg 1996;83:989-991

Broadus AE, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein: structure, processing, and physiologic actions. In Bilezikian JP ed. The parathyroids: basic and clinical concepts. New York: Raven Press, 1994: 259-94.

Brown DL, Robbins R. Developments in the therapeutic applications of bisfosfonates. J Clin Pharmacol 1999; 39: 651-60.

Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in healt and disease. Ann Rev Med 1998; 49: 15-29.

Brown EM, Vassilev PM et al.: G-protein-coupled extracellular Ca2-sensing receptor: a versatile regulator of diverse cellular functions. Vitam Horm 1999; 55: 1- 71.

Brown PC, Aston JP, Weeks I, Woodheard JS. Circulating intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 407-412.

Caroggio A, Gasparri G, Sargiotto A, Spriano G, Valcavi R: Parathyroid gland surgery. Acta Otorhinolaryngol Ital 2002 feb;22(1):1-13.

Caroggio A: La chirurgia della ghiandola tiroide: anatomia, patologia e tecnica operatoria. Reggio Emilia. Febbraio 1990.

Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J et Al. Preoperative localization in hyperparathyroidism: relationship between technetium –99-m MIBI uptake and oxyphil cell content. J Nucl Med 1998;39: 1441-1444

Casara D, Rubello D, Pelizzo MR et Al. Role of preoperative imaging with 99mTc/MIBI scintigraphy combined of with neck ultrasound, and intraoperative 99mTc sestamibi gamma gamma probe technique in planning unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. Eur J Nucl Med 2001; 27

Ceriani L, Giovanella L, Salvadore M, Roncari G. Nuclear medicine ima-

ging in a case of hyperfunctioning parathyroid carcinoma associated with a parathyroid adenoma. Clinical Nuclear Medicine 1995; 20: 817-820.

Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and preoperative parathyroid hormone assay. Surgery 1999;126:1016-1022.

Coakley AJ, Kettle AG, Wells P et Al. 99mTc sestamib- a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Comm 1989;10:791-794.

Coakley AJ, Parathyroid imaging. Nucl Med Comm 1995;16:522-533.

Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA Dellanegra LA et al.: Parathyroid carcinoma. Am J Surg 1998 Jan;175(1):52-5.

Crescenzo DG, Shabahang M, Garvin D, Evans SR: Intrathyroidal parathyroid cancer presenting as a left neck mass. Thyroid 1998 Jul;8(7):597-9.

D'Amour P,.Lazure C, Labelle F. Metabolism of radioiodinated carboxyl-terminal fragments of bovine parathyroid hormone in normal and anephric rats. J Clin Invest 1981; 67: 439-448.

Debruyne F, Delaere P, Vander Poorten V, Ostyn F.: Pre-and Intra-operative Finding in Primary Hyperpharathyroidism. Acta Otorhinolaryngol Belg 2001;55:129-38

De Feo ML, Colagrande S, Biagini C et al.: Parathyroid glands: combination of 99mTc-MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. Radiology 2000;214: 393-402.

Delbridge LW, Dolan SJ, Hop TT, Robinson BG et all.: Minimally invasive parathyroidectomy: 50 consecutive cases. Med J Aust 2000;172(9):418-22.

Denham DW, Normann JG. Cost-effectiveness of pre-operative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. J Am Coll Surg 1998;186:293-304.

Ferlin G, Borsato N, Camerani M. New perspectives in localising enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. J Nucl Med 1983;24:438-441.

Fraker DL: Update on the managment of the parathyroid tumors. Curr Opin Oncol 2000 Jan;12(1):41-8.

Gao P, Schmidt-Gayk H, Dittrich K et al.: Immunochemiluminometric assay with two monoclonal antibodies aginst the N-terminal sequence of human parathyroid hormone. Clin Chem Acta 1996; 245: 39-59.

Garancini S, Ceriani L, Giovanella L: Diagnostica clinica e strumentale - Medicina Nucleare. In: Dionigi R. " Chirurgia- Basi teoriche e chirurgia generale" Masson Editore 2002.

Gauger PG, Reeve TS, Debridge LW.: Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy. Br J Surg 1999 Dec;86(12):1563-6.

Gaz RD, Doubler PB, Wang CA: The management of 50 unusual hyperfunctioning parathyroid glands. Surgery 1987 Dec; 102(6):949-57.

Gennari C, Montagnani M, Carletti F.: Alterazioni della funzione paratiroidea. In: Pinchera A, Faglia G, Giordano G, Martini L. Endocrinologia e Metabolismo Fisiopatologia e Clinica. Ed Ambrosiana 1991.

Giordano A, Meduri G, Corsello SM, et al.: Parathyroid scintigraphy with 99mTc tetrofosmine. Nucl Med Comm 1996;17:706-710.

Giordano A, Rubello D, Casara D. New trend in parathyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med 2001; 28:1409-1420.

Gofrit ON, Labensart PD, Pikarsky A et Al. High-resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for pre-operative localization of parathyroid adenoma in the absence of multinodular thyroid disease. World J Surg 1997;21:287-290.

Greenspan BS, Brown ML, Dillelhay GL et AL. Procedure guideline for parathyroid scintigraphy. J Nucl Med 1998;39: 1111-1114.

Grey AB, Stapleton JP et al.: Effect of hormone replacement theraphy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 360-8.

Grill V, Ho P, Body JJ et al. Parathyroid-hormone related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia

complicating breast metastatic cancer. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1309-1315.

Grill V, Martin TJ. Hypercalcaemia of malignancy. In Grossman Ed. Clinical Endocrinology. 2nd ed. 1998

Healt H III, Hodgson JF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and economic impact in a community. NEJM 1980; 302: 189-93.

Hishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y et Al. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrtasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. J Nucl Med 1988;39:320-324.

Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. Ann Rev Physiol 2000; 62: 377-411.

Juppner H.: Receptors for parathyroid hormone-related peptide: exploration of their biological importance. Bone 1999; 25: 87-90.

Juppner H, Gardella TJ et al.: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium omeostasis and bone development. In: De Groot LJ ed. Endocrinology 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2001.

Kao PC, Vanhererden JA, Grant CS, Klee GG, Khosla S. Clinical performance of immunometric parathyroid hormone assays. Mayo Clin Proc 1992; 67: 637-645.

Kaplan EL, Yashiro T, Salti G.: Primary hyperprathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedure for this didease. Ann Surg 1992 Apr;215(4):300-17.

Kleerekoper M. Clinical course of primary hyperparathyroidism. In Shonni JS, Shane E et al.: A 10-year prospective study of primery hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. NEJM 1999; 341: 1249-55.

Klink BK, Karulf RE, Maimon WN, Peoples JB: Nonfunctioning parathiroid carcinoma. Am Surg 1991 Jul;57(7):463-7.

Kobayashi T, Man-I M, Shin E, Kikkawa N. et all.: Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid adenoma: report of two cases. Surg Today 1999; 29(8):766-8.

Kotz D Advancing medical care: the role of nclear medicine in radioguided surgery J Nucl Med 1988; 39: 13N-22N.

KrubsackAJ, Wilson SD, Lawson TL et Al. Prospective comparison of radionuclide,computed tomographic, sonographic, and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. Surgery 1989;106:639-646.

LeeVS, Spritzer CE MR imaging of abnormal parathyroid glands. AJR 1998;170:1097-1103.

Lepage R, Roy L, Brossard JH et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. Clin Chem 1998; 44(4): 805-809.

Lind P. Parathyroid imaging with technetium-99m labelled cationic complexes: wich tracer and wich technique should be used? Eur J Nucl Med 1997; 24:243-245.

Lorè J et all.: Preservation of the laryngeal nerves during total thyroid lobectomy. Ann Otol 1977, 86, 777.

Mallette LC, Tuma SN, Berger RE, Kirkland J. Radioimmunoassy of the middle region of human parathyroid hormone using an homologous antiserum with carboxyl-terminal fragment of bovine parathyroid hormone as raido-ligand. 1982; 54: 1017-1024

Mashburn MA, Chonkich GD, Chase DR, Petti GH jr.: Parathyroid carcinoma: two new cases –diagnosis, therapy, and treatment. Laryngoscope 1987 Feb; 97(2):215-8.

Miani P: La chirurgia delle paratiroidi. Relazione al IX Convegno di aggiornamento AOOI. Udine 1985.

Nemiroff PM, Katz AD: Extralaryngeal division of the recurrent laryngeal nerve: surgical e clinical significance. Am J Surg 1982, 144, 466.

Normann JG.: Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an endocrine surgeon's perspective. J Nucl Med 1998;39:24.

Normann JG, Cheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intra-operative nuclear mapping. Surgery 1997;122:998-1004.

Nussbaum SR, Potts JR. Immunoassay of parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1991; 6: S43-S50.

Nussbaum SR, Zahradnik RI, Lavigne JR et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. Clin Chem 1987; 33: 1364-1367

Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M: Functioning parathyroid carcinoma: clinicophatologic features and rational treatment. Semin Surg Oncol 1997 Mar-Apr;13(2):134-41.

O'Doherty MJ: Radionuclide parathyroid imaging. J Nucl Med 1997; 38: 840-841.

O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P et Al. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi:preoperative localization and tissue uptake studies. J Nucl Med 1992;33:313-319.

Packman KS, Demeure NJ: Indications of parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism. Surg Clin North Am 1995;75:465-82.

Pandian MR, Morgan CH, Carlton E et al. Modified immunoradiometric assay of parathyroid hormone-related protein: clinical application in the differential diagnosis of hypercalcemia. Clin Chem 1992; 38: 282-288.

Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. Kidney Int 1997; 52: 3-9.

Sedgwich CE: Surgical anatomy. Surgery of the thyroid and parathyroid GLANG. W.B. Saunders, Philadelphia, 1974.

Silverberg SJ, Bone HM et al.: Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. NEJM 1997; 337: 1506-10.

Strewler GJ, Nissenson RA. Hypercalcemia in malignancy. West J Med 1990; 153; 635-40.

Taillefer R,BoucherY, Potvin C et Al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single

radionuclide imaging procedure with technetium-99-m-sestamibi (double phase study). J Nucl Med 1992;33:1801-1807.

Togashi K, Takahashi N, Ando K et al. Comparison of different parathyroid hormone radioimmunoassays in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. Int J Artif Organs 1990; 13: 77-82

Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. Radiological technique: US-CAT-MRI. Minerva Endocrinol 2001;26:3-12.

Trump D, Farren B, Wooding C et al.: Clinical studies of multiple neoplasia type 1. QJMed 1996, 89: 653-669.

Tyler D 3rd, Mandybur G, Dhillon G, Fratkin J: Intracranial metastatic parathyroid carcinoma: case report. Neurosurgery 2001 48(4):937-9.

Versamidis K, Varamidou E, Mavropoulos G. Color Doppler sonography in the detection of parathyroid adenomas. Head Neck 1999; 21:648-651

Virno F: Rassegna sintetica ed osservazioni anatomiche sul decorso, sulle variazioni e sui rapporti del nervo laringeo inferiore nello spazio retrocricoideo. Anat e Chir 1959, 4:35.

Wang C.A.: Hyperfunctioning supernumerary parathyroid glands. Surg Gynecol Obstret 1979; 148:711.

Wang C.A.: The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 1976; 283-271.

Wang CA, Gaz RD: Natural history of parathyroid carcinoma. Diagnosis, treatment, and results.

Warren FM, Anderson PE, Wax MK, Cohen JI: Laryngoscope 2002 Oct;112(10):1866-70.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

Presentazione . . . . . » 5

Basi biologiche ed aspetti clinici . . . . . » 7

Metabolismo minerale . . . . . » 7

Il Paratormone . . . . . » 9

Iperparatiroidismo: classificazione e clinica . . . . . » 22

Diagnostica di laboratorio . . . . . » 39

Ipercalcemia . . . . . » 39

Problematiche analitiche particolari . . . . . » 43

Diagnostica per immagini . . . . . » 47

Terapia chirurgica . . . . . » 60

Cenni di embriologia ed anatomia chirurgica . . . . . » 60

Tecnica operatoria . . . . . » 74

Bibliografia . . . . . » 87

Indice . . . . . » 95

Caleidoscopio
Italiano

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesità.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1)*****. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaiò85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*****. Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**

32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).* Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori.* Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101.Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.
103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.

104.Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*****. Novembre '96.**
107.Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*****. Dicembre '96.**
108.Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti.*** **Gennaio '97.**
109.Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
110.Meisner M.: ***Procalcitonina.*** **Marzo '97.**
111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113.Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati*****. Settembre '97.**
115.Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116.Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
117.Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118.Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119.Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120.National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122.Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123.Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili*****. Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128.Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivira - li*****. Febbraio '99.**
130.Castello G., Silvestri I.: ***Il linfocita quale dosimetro biologico.*** **Marzo '99.**
131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correla - ta.*** **Aprile '99.**
132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134.Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**
137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
138.Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management.*** **Gennaio 2000.**

140.La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
143.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
144.Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145.Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari.*** **Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico.*** **Settembre 2001.**
151.Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152.Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153.Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
160. Canini S.: Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
162. Di Serio F.: ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
163. Muzi P., Bologna M.: ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
165. Magrì G.: ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
166. Rapporto dello Hastings Center: ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: ***Il sonno e le sue alterazioni*****. Giugno 2003.**
168. Macchia V., Mariano A.: ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**
170. Aebischer T.: ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**
172. Canigiani S. e Volpini M.: ***Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.*** **Novembre 2003.**

173. **La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.:** ***Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.*** **Dicembre 2003.**
174. **Savron G.:** ***Le Fobie*****. Gennaio 2004.**
175. **Paganetto G.:** ***Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*****. Febbraio 2004.**
176. **Giovanella L., Saglietti G., Ceriani L., Maffioli.:** ***Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*****. Marzo 2004.**

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 22, numero 176

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Progettazione e Realizzazione

Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Letizia Cuccuru
Maria Speranza Giola
Giovanna Nieddu
Carmela Tiberti

EDITORE

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
LA STAMPA - Industrie Grafiche S.p.A.
Salita Pino Sottano, 3/C - Genova
Tel. 010 8360167 - Fax 010 8367321

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Marzo 2004
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano