

Il trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo secondario e terziario



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

G. GASPARRI, M. CAMANDONA,
G. MENGIOZZI*, B. MULLINERIS,
E. RAGGIO, S. VIGNA

Università di Torino
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica
Direttore: Prof. G. Cortesina
III Divisione Universitaria di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. M. Dei Poli
*Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche (Baldi e Riberi),
Direttore: Dott. R. Pagni

Introduzione

L'iperparatiroidismo (IPT) secondario, una condizione ritenuta rara fino a qualche decennio fa, è oggi di riscontro assai frequente nei pazienti dializzati: l'European Dialysis and Transplant Association riporta una incidenza dell'8 per mille nei pazienti in dialisi da meno di 2 anni, che sale al 159 per mille nei pazienti in dialisi da più di 10 anni (2).

La malattia si manifesta con un quadro bioumorale assai caratteristico: calcemia normale o elevata, iperfosforemia, PTH assai alto (molto più elevato che nei casi di IPT primitivo per la mancata eliminazione a livello renale), fosfatasi alcalina ed osteocalcina alte. Le sue manifestazioni cliniche possono essere così sintetizzate: osteite fibrosocistica, prurito, calcificazioni vascolari, calcificazioni ectopiche.

L'indicazione all'intervento chirurgico nasce dal fallimento della terapia medica in presenza di almeno una delle manifestazioni cliniche precedentemente descritte, oppure di una ipercalcemia persistente nonostante la riduzione dell'apporto di calcio e di vitamina D e, sempre, di un PTH che si mantiene a valori elevati. In molti casi è opportuno intervenire precocemente se è previsto un trapianto di rene, ponendo come cut-off un PTH di 400 pg/ml o più, per evitare un intervento dopo il trapianto che potrebbe compromettere la funzionalità renale (8).

Gli obiettivi che si propone l'intervento chirurgico sono:
1) ottenere un miglioramento delle manifestazioni clini-

Abstract

SECONDARY AND TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM: SURGICAL TREATMENT

Aims: To determine whether, in secondary and tertiary hyperparathyroidism (HPT), quick parathyroid hormone (PTH) assay can be used to prevent persistent or recurrent HPT. Another point was to determine, considering the PTH decrease, the cut-off point at which the operation could be considered well performed.

Methods: A retrospective study was performed evaluating all cases operated on since 1975 until 2002, 679 patients, and particularly the analysis of two groups of patients that underwent surgical treatment for secondary and tertiary HPT in the period 1995-2002. In the first group, (January 1995- October 1999) 207 (167 HPT II and 40 HPT III) neck explorations were performed without the aid of quick PTH assay; in the second group (November 1999-December 2002), 192 (153 HPT II and 39 HPT III) patients were operated on with blood samples for quick PTH.

Results: In the first group the percentage of success for secondary HPT was 93.8 versus 96.2 of the second group and 91.7 versus 94.2 for tertiary HPT. In reoperations the percentage of success was 72.7 in the first group and 87.5 in the second one.

Conclusions: There are no substantial differences in persistences or recurrences between subtotal or total parathyroidectomy (PTx) with autotransplantation (AT). The choice of the gland to be left in the neck or transplanted in the forearm and the modalities of doing so are very important, considering the macroscopical and histological aspects. Intraoperative PTH monitoring is a useful aid during the first cervical exploration for secondary and tertiary HPT to prevent the development of persistent or recurrent HPT. The cut-off point for secondary HPT is 70% (in difficult cases with more than 2 assays, 75%) and for tertiary HPT 50% and 70% respectively.

Key words: Secondary HPT, tertiary HPT, quick PTH assay.

Riassunto

Obiettivo: valutare i risultati degli interventi per iperparatiroidismo (IPT) secondario e terziario e determinare l'utilità in questi casi del dosaggio rapido del PTH intraoperatorio (quick PTH) per prevenire le persistenze e le recidive.

Metodi: È stato eseguito uno studio retrospettivo su tutti i pazienti operati dal 1975 al 2002, 679. Sono stati inoltre presi in considerazione due gruppi omogenei di pazienti sottoposti ad intervento per IPT II e III dal 1999 al 2002. Nel primo gruppo (gennaio 1995-Ottobre 1999), sono state eseguite 207 esplorazioni cervicali (167 IPT II e 40 IPT III) senza l'ausilio del dosaggio rapido del PTH intraoperatorio; nel secondo gruppo (novembre 1999-dicembre 2002), sono stati eseguiti 192 interventi (153 IPT II e 39 IPT III) avvalendosi del quick PTH.

Risultati: I risultati dell'intervento sono buoni sia per le paratiroidectomie (PTx) subtotali che per le totali con autotrapianto (AT) per quanto riguarda la regressione dell'osteodistrofia, delle calcificazioni ectopiche e del prurito. Purtroppo esiste una certa percentuale di persistenze e di recidive (dall'8 al 15%). Per prevenirle è stato effettuato uno studio retrospettivo su 2 gruppi di pazienti omogenei operati dal 1999 al 2002 con e senza il dosaggio rapido intraoperatorio del PTH. Nel primo gruppo la percentuale di successo nei pazienti con IPT secondario è stata del 93,8 contro 96,2 del secondo gruppo; nei pazienti affetti da IPT terziario 91,7 contro 94,2. Nei reinterventi la percentuale di successo è stata del 72,7 nel primo gruppo e 87,5 nel secondo. Negli IPT terziari non si è notato un miglioramento tra i due gruppi.

Conclusioni: il dosaggio rapido del PTH intraoperatorio può essere di aiuto nel prevenire o nel predire la possibilità di una persistenza o di una recidiva. Il cut-off dovrebbe essere posto per il secondario tra il 70 ed il 75% mentre per il terziario tra il 50 ed il 70% secondo il numero dei prelievi necessari e quindi della difficoltà dell'intervento.

Parole chiave: Iperparatiroidismo secondario, iperparatiroidismo terziario, dosaggio rapido del PTH.

che preoperatorie (osteite fibrosocistica, calcificazioni ectopiche, prurito);

2) normalizzare la calcemia così da poter correggere l'osteodistrofia e l'iperfosforemia con piccole dosi di vitamina D e calcio carbonato;

3) ottenere un rientro nel range normale del PTH in quanto esso potrebbe agire come una tossina uremica. L'IPT terziario ha le stesse caratteristiche, ma, essendo una forma autonoma e manifestandosi in modo inequivocabile solo dopo un trapianto renale coronato da successo, si accompagna costantemente ad una ipercalcemia e ad un PTH elevato. Talora si possono evidenziare delle calcificazioni tendinee, una calcifilassi od ancora una calcolosi del rene trapiantato.

L'approccio chirurgico all'IPT secondario e terziario può essere una paratiroidectomia subtotale, totale con autotrapianto o, raramente, totale (3, 9, 13, 14, 15, 16, 18). Le persistenze di malattia dopo PTx e le recidive rappresentano un capitolo assai importante nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario e terziario: possono essere la conseguenza di un intervento in cui non sono state reperite una o più ghiandole (persistenza di malattia) o di una iperplasia del frammento lasciato in sede o dell'innesto (recidiva). Raramente sono causate dalla

comparsa di un carcinoma o dall'attivazione di una quinta paratiroide allo stato embrionale all'epoca del primo intervento. In molti studi è stata riportata una frequenza piuttosto elevata di recidive (fino al 15% dei casi) nell'iperparatiroidismo secondario dopo paratiroidectomia subtotale o totale con autotrapianto, indice di una inadeguata resezione di tessuto iperfunzionante (4, 10, 5). Un aiuto importante potrebbe venire al chirurgo dall'utilizzo del dosaggio rapido intraoperatorio del PTH: sono pochi i centri che lo usano routinariamente negli iperparatiroidismi secondari e terziari, ma i risultati paiono essere incoraggianti e, se i costi lo permetteranno, questo potrà diventare il miglior ausilio per un ottimo successo dell'intervento e ridurre la percentuale delle recidive (1, 6, 7, 11, 12, 17).

Materiali e metodi

I pazienti operati per IPT secondario dal 1975 al dicembre 2002 sono stati 569 (293 maschi, 276 femmine), con un'età media di 49 anni; i mesi di dialisi precedenti all'intervento sono stati in media 95, media delle calcemie 10 mg/dl, media dei PTH 1000 pg/ml; gli interventi eseguiti sono stati 397 PTx subtotali, 81 PTx totali con autotrapianto, 43 PTx totali, 48 PTx incomplete.

I pazienti operati per IPT terziario dal 1975 al dicembre 2002 sono stati 110, 64 maschi, 46 femmine, età media 46 anni, i mesi di dialisi precedenti all'intervento sono stati in media 102, media delle calcemie 11,7 mg/dl, media dei PTH 610 pg/ml; gli interventi eseguiti sono stati 87 PTx subtotali, 15 PTx totali con autotrapianto, 8 PTx incomplete.

È stato inoltre eseguito uno studio retrospettivo per valutare l'utilità del PTH intraoperatorio (Quick intraoperative Intact PTH, Nichols Institute Diagnostic) nella prevenzione delle persistenze e delle recidive e per individuare la percentuale di caduta del PTH che possa garantire la certezza della buona riuscita dell'intervento. Sono stati individuati a tal scopo due gruppi di pazienti omogenei, operati, il primo tra il gennaio 1995 e l'ottobre 1999 ed il secondo tra il novembre 1999 ed il dicembre 2002 (Tabella I).

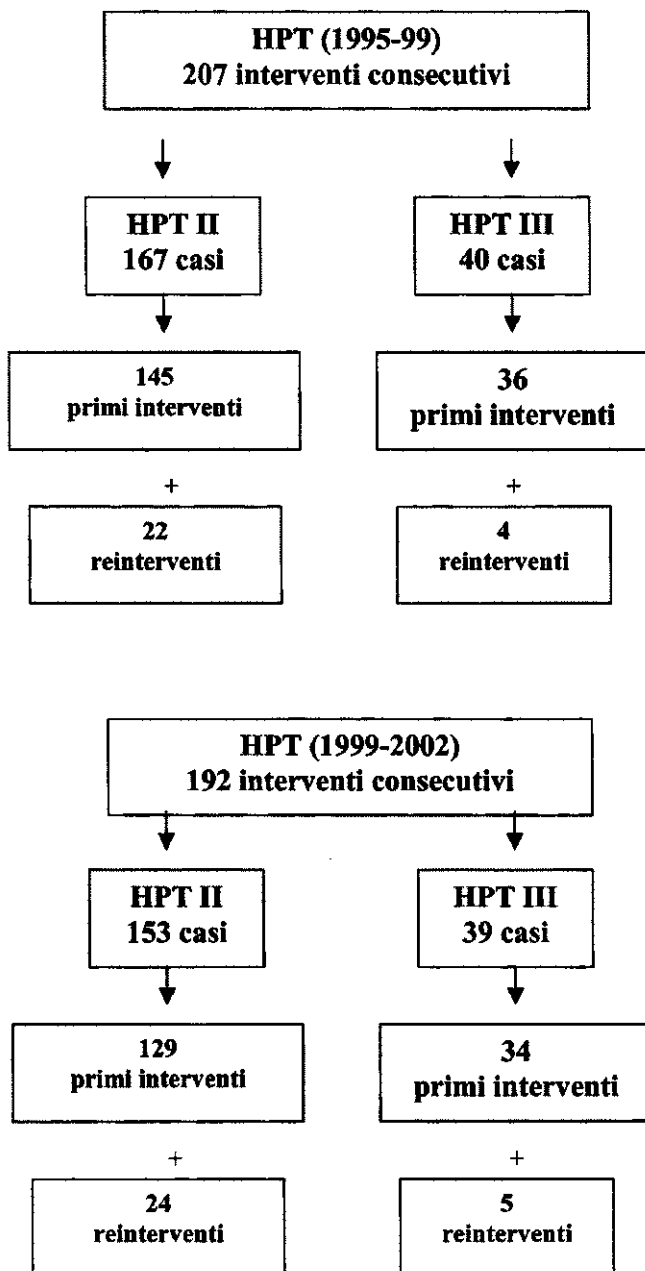
167 furono i casi sottoposti ad intervento per IPT secondario tra il gennaio '95 e l'ottobre '99, 93 maschi e 74 femmine, di età media 49,6 anni (range 18-82). I reinterventi sono stati 22, 12 in pazienti precedentemente operati presso il nostro centro e 10 in altra sede.

I mesi intercorsi tra l'inizio del trattamento dialitico e l'intervento furono in media 107,2 (range 3-301). 95 dei 167 pazienti erano in lista di attesa per il trapianto renale (LAT) prima della paratiroidectomia.

I valori medi pre-operatori di PTH, Ca e P furono rispettivamente: 982,2 pg/ml (range 151-3000), 10,48 mg/dl (range 7,8-13,1), 5,55 mmol/L (range 1-9,3).

Il 45% lamentava prurito, il 41,9% presentava calcifica-

Tab. I – CASI OPERATI



zioni vascolari, il 31,7% calcificazioni ectopiche e il 100% quadri di osteodistrofia di vario grado.

Il numero totale di pazienti sottoposti ad intervento per HPT III tra gennaio '95 e ottobre '99 fu di 40, 22 maschi e 18 femmine, di età media pari a 46,6 anni (range 22-64). I reinterventi furono 4 di cui 2 per pazienti già operati presso il nostro Centro. I mesi intercorsi tra il trapianto renale e l'intervento furono in media 35,3 (range 1-162). Nel pre-operatorio la media dei valori di PTH, Ca e P fu la seguente: 484,8 (range 102-1220), 11,3 (range 9,4-13,0), 2,0 (range 0,5-6).

Il 5% lamentava prurito, il 20% presentava calcificazioni vascolari, il 12,5% calcificazioni ectopiche ed il 95% quadri diversi di osteodistrofia.

Nel secondo gruppo, in cui è stato utilizzato routinariamente il dosaggio rapido intraoperatorio del PTH, (novembre 1999 e dicembre 2002) sono stati eseguiti 153 interventi per HPT II in pazienti con età media pari a 52,7 anni (range 26-78), 72 maschi e 81 femmine. 24 su 153 erano reinterventi (di cui 13 operati precedentemente presso il nostro Centro).

I mesi intercorsi tra l'inizio del trattamento dialitico e l'intervento furono in media 101,5 (range 3-313). Prima dell'intervento erano iscritti in LAT 120 pazienti, dato significativo per un più attento approccio chirurgico ai pazienti in attesa di trapianto.

Il 43,6% lamentava prurito, il 34,5% presentava calcificazioni vascolari, il 26% calcificazioni ectopiche ed il 100% presentava quadri diversi di osteodistrofia.

Il numero totale di pazienti sottoposti ad intervento per HPT III in tale periodo fu di 39, età media 52,3 anni (range 23-68), 24 maschi e 15 femmine. I reinterventi furono 5, di cui 2 operati precedentemente presso il nostro Centro.

I mesi intercorsi tra il trapianto renale e l'intervento furono in media 48,3 (range 7-175).

Il 6% lamentava prurito, il 21% presentava calcificazioni vascolari, il 6% calcificazioni ectopiche ed il 69,6% presentava quadri diversi di osteodistrofia.

Risultati

La terapia chirurgica dell'IPT secondario e terziario contempla innanzi tutto l'identificazione di tutte le ghiandole. I tempi successivi possono portare ad una PTx subtotale (3 paratiroidi ed i 3/4 della quarta o meglio si lascia in sede un frammento di 30-50 mg, segnato con clip e filo non riassorbibile tipo prolene per poterlo facilmente riconoscere in caso di ripresa della malattia) o ad una PTx totale con autotrapianto di alcuni frammenti di paratiroide (8-10) nel muscolo brachioradiale del braccio in cui non vi è la fistola. È indispensabile in questi casi poter crioconservare dei frammenti di paratiroide per poterli reinnestare in caso di ipoparatiroidismo. La PTx totale, a nostro avviso, è da riservare a quei pochi soggetti anziani in dialisi che non andranno incontro ad un trapianto renale per il rischio elevato di ipocalcemia persistente, anche se l'acidosi metabolica, sempre presente in questi soggetti, ben compensa l'ipocalcemia rendendo del tutto occasionali episodi di tetania paratireopriva (3). Occorre anche sottolineare come la totale assenza di PTH condizioni sfavorevolmente il metabolismo osseo e l'eventuale possibilità di una rimineralizzazione.

Nella nostra esperienza i risultati sono stati soddisfacenti sia in caso di PTx subtotali che totali con autotrapianto. Gli insuccessi sono dovuti essenzialmente alla difficoltà di valutare con esattezza la quantità di tessuto che

si lascia in sede o si innesta, e, nel caso del frammento lasciato in sede, nel preservare accuratamente un adeguato peduncolo vascolare. È senz'altro molto importante la scelta della ghiandola da lasciare parzialmente in sede o da trapiantare. Essa deve essere dal punto di vista macroscopico quella più piccola e che presenti ancora del tessuto adiposo intorno ad essa, mentre dal punto di vista microscopico dovrebbe presentare una iperplasia di tipo diffuso e non nodulare (anche se questa eventualità si presenta assai raramente) e con un indice di proliferazione nucleare, valutato con il Ki67, basso (3). Tutto questo nell'ottica di prevenire le recidive: infatti non sempre esse sono di facile trattamento e risoluzione. Il reintervento cervicale è indaginoso ed a volte rischioso per le possibili e più frequenti lesioni ricorrenti, ma anche l'asportazione di un autotrapianto non è agevole per la diffusione nel muscolo dei frammenti paratiroidi iperplastici.

Considerando tutti questi aspetti, si è voluto utilizzare routinariamente il dosaggio rapido intraoperatorio del PTH per vedere se fosse possibile ridurre ulteriormente le persistenze e le recidive.

L'analisi dei due periodi (1995-1999 e 1999-2002) ha fornito dei dati interessanti, soprattutto nella valutazione della caduta del PTH così da raggiungere la più alta specificità anche a prezzo di tempi operatori leggermente più lunghi e costi più alti.

Se si prendono in considerazione i dati relativi all'IPT II, si può notare come nel sottogruppo t_0 - t_{10} (cioè i pazienti con due soli prelievi, uno all'induzione ed uno 10 minuti dopo l'asportazione dell'ultima paratiroide) ponendo un cut off del 70% si ottiene una sensibilità dell'85% ed una specificità del 100%. I VP – veri posi-

tivi – (casi in cui il valore di PTH scende al di sotto del valore soglia e che non hanno recidivato) sono 106, i VN – veri negativi – (casi in cui il valore di PTH non è sceso e presentano recidive) sono 5, i FP – falsi positivi – (casi in cui il valore del PTH non scende al di sotto del valore soglia e che hanno recidivato) sono 0, i FN – falsi negativi – (casi in cui il valore di PTH non è sceso al di sotto del valore soglia e non hanno recidivato) sono 18. Ad una soglia invece del 50% i VP sono 118, i VN 4, i FP 1 ed i FN 6, con una sensibilità del 96% ma una specificità dell'80%. Per avere una buona sensibilità e soprattutto una altissima specificità e quindi nessun FP si può notare come in 18 pazienti si dovette procedere con un intervento più lungo ed indaginoso sulla base della interpretazione dei dati della discesa del PTH. In ogni caso però non si sono osservate persistenze inattese. Per avere invece una sensibilità più alta, e quindi un numero inferiore di FN, 1 caso (FP) sarebbe andato incontro a persistenza e quindi da rioperare (Tabella II).

Nel sottogruppo picco-fine (cioè quei casi in cui sono stati praticati più prelievi e presi in considerazione il più alto e quello alla fine dell'intervento) ad un livello soglia del 70% otteniamo una sensibilità dell'86% ed una specificità dell'80%. I VP sono 107, i VN 4, i FP 1, i FN 17. Ad un livello soglia del 75% la sensibilità è del 71%, la specificità del 100% con VP 88, VN 5, FP 0, FN 36.

Per raggiungere una sensibilità negli interventi difficili (con più di 2 prelievi) del 100%, il cut off dovrebbe essere quindi del 75%.

Per quanto riguarda l'IPT III, nel sottogruppo t_0 - t_{10} , ad un cut off del 50% è possibile individuare una sensibilità dell'84% ed una specificità del 100% con 0 FP.

Tab. II – VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DEL PTH INTRAOPERATORIO NEGLI HPT II E III (1999-2002)

		Sensibilità %	Specificità %	VP	VN	FP	FN
HPT II	t_0 - t_{10} n=129	Cut-off 50%	96.0	118	4	1	6
		Cut-off 70%	85.0	106	5	0	18
	Picco-fine N=129	Cut-off 50%	99.0	123	3	2	1
		Cut-off 70%	86.0	107	4	1	17
		Cut-off 75%	71.0	88	5	0	36
	t_0 - t_{10} n=34	Cut-off 70%	66.0	21	2	0	11
		Cut-off 50%	84.0	27	2	0	5
	HPT III	Picco-fine N=34	Cut-off 70%	81.0	26	0	6
			Cut-off 50%	91.0	29	1	3

Nel sottogruppo *picco-fine*, ad un cut off del 50% la sensibilità è del 91% e la specificità del 50%. In questo sottogruppo per avere una specificità del 100% occorre riportare il cut-off al 70%.

Negli HPT III, quindi, i valori soglia per la valutazione della discesa del PTH sono sovrapponibili a quelli adottati nel corso degli interventi per HPT I, tranne in quei pochi casi "difficili" in cui sono necessari più di due prelievi (Tabella II).

È indubbio inoltre il vantaggio che l'utilizzo del dosaggio rapido intraoperatorio del PTH comporta nel trattamento dei reinterventi. In tali casi, infatti, si può evidenziare come la caduta dei livelli di PTH sia molto variabile e segua delle cinetiche differenti tra paziente e paziente. Comunque, è degno di nota che 2 casi, nei quali i livelli di PTH alla fine dell'intervento erano ancora elevati, siano andati incontro a persistenza (Tabella III). Il trattamento delle persistenze o delle recidive deve essere molto più aggressivo dal punto di vista chirurgico e deve mirare a risolvere il problema, evitando nel contempo di dover reintervenire un'altra volta in regione cervicale o mediastinica.

La diagnosi deve essere certa, la sintomatologia importante, il precedente o i precedenti interventi devono essere rivalutati con grande attenzione, compreso l'esame dei preparati istologici, le indagini di localizzazione preoperatoria (ecografia, scintigrafia con sestamibi, eventualmente TAC o RNM) devono essere eseguite. Il PTH intraoperatorio deve essere disponibile ed in particolari casi è utile anche la chirurgia radioguidata.

L'approccio iniziale sarà sempre cervicale sulla linea mediana, successivamente si procederà per via laterale come per l'accesso all'esofago cervicale, per le tenaci ade-

renze che rendono impossibile normalmente la via mediana con divaricazione dei muscoli pretiroidei. È così più agevole isolare il fascio vascolonervoso ed identificare prima l'arteria tiroidea inferiore e quindi il nervo ricorrente. Lo split sternale è da riservare a pochi casi. Il dosaggio intraoperatorio del PTH, oltre a garantirci il buon esito del reintervento, permette di limitare l'esplorazione all'area in cui verosimilmente si trova il tessuto patologico da asportare.

Si pratica, di norma, una PTx totale con crioconservazione: a discrezione del chirurgo l'autotrapianto può essere fatto immediatamente o differito ad un tempo successivo dopo aver valutato l'evoluzione della malattia (5).

Conclusioni

In conclusione, se l'intervento chirurgico ha avuto un esito favorevole:

- la calcemia scende su valori normali molto rapidamente (dopo poche ore) a differenza di quanto avviene nell'IPT primitivo;
- il PTH scende su valori normali o lievemente superiori alla norma, come d'abitudine nei pazienti dializzati, nel volgere di poche ore;
- le calcificazioni vascolari permangono immutate;
- le calcificazioni ectopiche tendono a scomparire nel giro di un anno;
- l'osteite fibroso-cistica tende a regredire nel volgere di 6 mesi, 1 anno.

Inoltre la disponibilità del monitoraggio dei livelli di PTH, durante gli interventi di paratiroidectomia, ha per-

Tab. III – VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DEL PTH INTRAOPERATORIO NEI REINTERVENTI PER HPT II E III (1999-2002)

		Sensibilità %	Specificità %	VP	VN	FP	FN
HPT II	t_0-t_{10} n=24	Cut-off 50%	60.0	11	4	0	9
		Cut-off 70%	35.0	6	4	0	14
	Picco-fine N=24	Cut-off 50%	89.0	17	2	2	2
		Cut-off 70%	74.0	14	3	1	5
		Cut-off 75%	53.0	10	4	0	9
	t_0-t_{10} n=5	Cut-off 50%	50.0	2	1	0	2
HPT III	Picco-fine N=5	Cut-off 50%	75.0	3	1	0	1

messo di ottenere, rispetto all'esperienza precedente, risultati ancora più soddisfacenti.

La percentuale di successo negli HPT secondari è passata dal 93,8% del primo periodo al 96,2% del secondo e nei terziari dal 91,7 al 94,2 (Tabella IV). Per quanto riguarda i reinterventi, nei secondari dal 72,7% all'87,5%. Solo nei terziari non si è notato un miglioramento, ma questo è anche dovuto al numero troppo esiguo di reinterventi (Tabella V).

Il dosaggio rapido del PTH assume pertanto un ruolo importante come ausilio intra-operatorio per assicurare una valutazione più adeguata alla resezione del tessuto paratiroideo e, nei reinterventi, si integra con lo studio scintigrafico con Sesta-Mibi e l'ultrasonografia, utilizzate per la localizzazione preoperatoria, essenziale in questi casi.

L'utilità clinica della valutazione intraoperatoria del PTH nei casi di iperparatiroidismo primario è stata ben documentata: una caduta del 50% delle concentrazioni di PTH nell'IPT primitivo, in seguito all'asportazione del tessuto ghiandolare ipersecernente, è unanimemente riconosciuto come espressione della riuscita dell'intervento. La soglia del 50% permette di ottenere una sensibilità dell'86% e una specificità del 100% (con un'accuratezza diagnostica dell'86%) su misure effettuate con un prelievo a 5 minuti dalla resezione chirurgica. La sensibilità sale fino al 97% e la specificità rimane invariata (con

un'accuratezza diagnostica del 97%) se viene riferita a prelievi effettuati a 15 minuti dalla resezione (7, 12).

Il monitoraggio intraoperatorio del PTH anche nell'iperparatiroidismo secondario e terziario, può essere di aiuto nel prevenire o nel predire la possibilità di una persistenza o di una recidiva (11). In questa patologia l'intervento è una resezione subtotale o totale con autotrapianto e, in questi casi, la soglia del 50% applicata per valutare l'efficacia del trattamento nell'iperparatiroidismo primario può risultare insufficiente. È stato evidenziato che, nei pazienti che presentavano un miglioramento dei sintomi e dei bassi livelli di PTH nel *follow up*, la caduta media era stata dell'84,6%. Una caduta dei livelli di PTH intatto inferiore al 40% rispetto ai livelli preoperatori ha un valore predittivo positivo del 67% per insuccesso o recidiva. È molto difficile, invece, prevedere in modo sicuro l'andamento di quei pazienti che presentano un decremento del PTH, a 20 minuti dalla resezione, in un range intermedio (50% dei valori preoperatori). Questo gruppo può riflettere la grande variabilità da paziente a paziente dell'emivita del PTH o la sua eterogeneità molecolare e il metabolismo bifasico. Prelievi più tardivi, a 30 e 40 minuti dalla resezione, che presentino un decadimento superiore al 70% confermano l'adeguata terapia (11).

Nella nostra esperienza l'analisi basata sulle curve ROC ha permesso di identificare i valori soglia più attendibili

Tab. IV – FOLLOW-UP PRIMI INTERVENTI (1999-2002)

	<i>Pre-intervento</i>	<i>Post-intervento</i>	<i>Mesi di follow-up</i>	<i>n. recidive</i>
HPT II (n=129)	742.3 (125-2000)	54.0 (4-473)		
PTH pg/mL	5.20 (3.27-6.59)	4.40 (3.11-5.45)	11.4	5
Calcio mEq/L	3.93 (0.92-8.7)	1.57 (0.90-2.35)	(1-31)	3.9%
Fosforo mmol/L				
HPT III (n=28)	252.3 (51-1309)	26.5 (5-163)	16.4	2
PTH pg/mL	5.37 (4.48-6.33)	4.36 (3.04-5.19)	(0.5-28)	5.9%
Calcio mEq/L	1.36 (0.46-3.39)	1.22 (0.94-1.65)		
Fosforo mmol/L				

*valori di riferimento: PTH 10-65 pg/mL, Calcio 4.4-5.2 mEq/L, Fosfato 0.32-1.45 mmol/L

Tab. V – FOLLOW-UP INTERVENTI (1999-2002)

	<i>Pre-intervento</i>	<i>Post-intervento</i>	<i>Mesi di follow-up</i>	<i>n. recidive</i>
HPT II (n=24)	625.1 (38-1547)	343.1 (4-1831)	10.1	4
PTH pg/mL	5.20 (4.46-5.89)	4.63 (4.03-5.14)	(1-35)	
Calcio mEq/L	3.19 (1.1-8.3)	2.24 (0.97-4.00)		
Fosforo mmol/L				
HPT III (n=5)	80.5 (77-84)	30.0 (4-76)	9.3	1
PTH pg/mL	5.38 (5.20-5.54)	—	(0.5-27)	
Calcio mEq/L	0.83 (0.60-1.16)	—		
Fosforo mmol/L				

Tab. VI – NUMERO DI PRELIEVI NEL DOSAGGIO DEL PTH INTRAOPERATORIO

	<i>N° prelievi intraoper./ intervento</i>	<i>Interventi con 2 prelievi intraoperatori</i>	<i>Interventi con >2 prelievi</i>
	<i>media (range)</i>	<i>numero (%)</i>	<i>numero (%)</i>
HPT II			
– Totale (153 casi)	2.6 (2-8)	106 (69.3%)	47 (30.7%)
– Primi interventi (129 casi)	2.3 (2-5)	101 (78.3%)	28 (21.7%)
– Subtotali (103 casi)	2.1 (2-5)	91 (88.3%)	12 (11.7%)
– Totali (13 casi)	2.9 (2-4)	5 (38.5%)	8 (61.5%)
– Incompleti (13 casi)	3.1 (2-5)	4 (33.3%)	9 (69.2%)
– Reinterventi (24 casi)	3.8 (2-8)	5 (20.8%)	19 (79.2%)
HPT III			
– Totale (39 casi)	2.7 (2-5)	27 (69.2%)	12 (30.8%)
– Primi interventi (34 casi)	2.4 (2-5)	24 (70.6%)	10 (29.4%)
– Reinterventi (5 casi)	4.4 (3-5)	0 (0.0%)	5 (100%)

li per la corretta interpretazione dei valori di PTH, evidenziando che negli HPT III la soglia del 50%, unanimemente riconosciuta come la più accurata negli HPT I, è quella che fornisce i migliori risultati, tranne in quei pochi casi in cui sono necessari più prelievi e nei quali la soglia dovrebbe essere spostata al 70%; negli HPT II tale soglia deve essere posta intorno al 70%, giungendo sino al 75% nei casi con più di 2 prelievi e quindi da considerarsi come difficili (Tabella VI).

Nella maggior parte dei casi, la valutazione è limitata ai valori t_0 (basale) e t_{10} (10 minuti dopo l'exeresi); nei pazienti in cui siano necessari più prelievi, l'analisi della caduta picco-fine deve essere condotta, a giudizio del chirurgo, considerando i vantaggi che potrebbero derivare dal fatto di avere o no FP o FN, ed in questi casi un valore del 75% ci permetterebbe di eliminare tutti i falsi positivi.

Considerando i costi legati alla metodica, si preferisce effettuare due soli prelievi (all'induzione e 10 minuti dopo l'exeresi dell'ultima ghiandola) e riservare prelievi successivi ad una incerta interpretazione dei dati del PTH. Con questo atteggiamento in una ottima percentuale di casi nell'HPT II (69,3%) e terziario (69,2%) si sono ottenuti risultati certi con due soli prelievi (Tabella VI).

La terapia nel postoperatorio contempla la somministrazione assai contenuta di liquidi (1000 cc nelle 24 ore) con aggiunta di calcio e protettori della mucosa gastrica.

Successivamente, si somministrerà Vitamina D e calcio carbonato, al fine di evitare una recidiva; la miglior terapia rimane però sempre il trapianto renale, unico intervento che può portare ad una definitiva normalizzazione del quadro metabolico.

Bibliografia

1) Clary B.M., Garner S.C., Leight G.S. Jr.: *Intraoperative parathy-*

roid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. Surgery 122(6); 1034-1038, 1997.

2) Fassbinder W., Brunner F.P., Brynger H., Ehrlich J.H., Geerlings W., Raine A.E., Rizzoni G., Selwood N.H., Tufveson G., Wing A.J.: *Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe.* XX Nephrol Dial Transplant, 11:186-191, 1991.

3) Gasparri G., Camandona M., Abbona G.C., Papotti M., Jeantet A., Radice E., Mullineris B., Dei Poli M.: *Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies.* Annals of Surgery, 233:65-69, 2001.

4) Gasparri G., Camandona M., Bertero D., Bronda M., Giaccone M., Lale-Murix E., Moffa F., Dei Poli M.: *I reinterventi nella chirurgia dell'iperparatiroidismo.* Chirurgia, 6, 803-806, 1993.

5) Henry J.F.R., Denizot A., Audiffret J., France G.: *Results of reoperations for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients.* World J Surg, 14:303-307, 1990.

6) Irvin G.L., Deriso G.T.: *A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay.* Am J Surg, 168:466-468, 1994.

7) Irvin G.L., Molinari A.S., Figueroa C., Carneiro D.M.: *Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay.* Ann Surg, 229; 874-879, 1999.

8) Jeantet A., Piccoli G.B., Burdese M., Buniva C., Santi S., Gui M., Vischi M., Biancone L., Salomone M., Gasparri G., Segoloni G.P.: *Iperparatiroidismo e trapianto renale: valutazione del rischio di peggioramento funzionale renale dopo paratiroidectomia.* Giorn It Nefrol, 1:49-56, 2001.

9) Johnson W., Mc Carthy J., Van Heerden J., Sterioff S., Grant C., Kao P.: *Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients.* Am J Surg, 84; 23-32, 1998.

10) Lo C.Y., van Heerden J.A.: *Parathyroid reoperations,* in *Textbook of Endocrine Surgery,* Clark O.H., Duh Q.Y. Ed., 411-417, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997.

11) Lokey J., Pattou F., Mondragon-Sanchez A., Minuto M., Mullineris B., Proye C.A.G. et al.: *Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism – a consecutive series of 80 patients.* Surgery, 128:1029-1034, 2000.

- 12) Mengozzi G., Baldi C., Aimo G., Gasparri G. et al.: *Optimizing efficacy of quick parathyroid hormone determination in the operating theatre*. Int J Biol Markers, 15:153-160, 2000.
- 13) Niederle B., Horandner H., Roka R., Woloszczuk W.: *Morphologic and functional studies to prevent graft dependent recurrence in renal osteodystrophy*. Surgery, 106:1043-1048, 1989.
- 14) Numano M., Tominaga Y., Uchida K., Orihara A., Tanaka Y., Takagi H.: *Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism*. World J Surg, 22:1098-1103, 1998.
- 15) Packman K.S., Demeure M.J.: *Indications of parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism*. Surg Clin North Am, 75:465-482, 1995.
- 16) Rothmund M., Wagner P.K., Scharck C.: *Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial*. World J Surg, 15: 745-750, 1991.
- 17) Thompson G.B., Grant C.S., Perrier N.D. et al.: *Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring*. Arch Surg, 134:699-704, 1999.
- 18) Visset J.: *Parathyroidectomy subtotale pour hyperparathyroidie secondaire*. Lyon Chir, 88:126-128, 1992.

Autore corrispondente:

Prof. Guido GASPARRI
Università di Torino
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica
III Divisione Universitaria di Chirurgia Generale
Via Genova, 3
TORINO