

## Iperparatiroidismo da adenoma paratiroideo a localizzazione mediastinica. Caso clinico

L. CALBO, A. CAMPENNI, E. CALBO, A. CATALFAMO, P. SCIGLITANO, M. NICETA,  
R. BORZÌ, R. LIZIO, S. GORGONE<sup>1</sup>

**RIASSUNTO:** Iperparatiroidismo da adenoma paratiroideo a localizzazione mediastinica. Caso clinico.

L. CALBO, A. CAMPENNI, E. CALBO, A. CATALFAMO, P. SCIGLITANO, M. NICETA, R. BORZÌ, R. LIZIO, S. GORGONE

*Gli Autori, dopo una disamina sulla patologia delle paratiroidi e sulla moderna strategia diagnostica da mettere in atto per la loro identificazione preoperatoria, descrivono un caso di iperparatiroidismo primitivo giunto recentemente alla loro osservazione.*

*La combinazione ecografia, scintigrafia e SPET ha permesso di individuare preoperatoriamente nel mediastino la sede dell'adenoma paratiroideo ectopico. L'impiego della chirurgia mininvasiva radioguidata si è rivelata la scelta più idonea per attuare una chirurgia mirata in grado di ridurre sia i tempi operatori che di degenza.*

**SUMMARY:** Hyperparathyroidism from mediastinal parathyroid adenoma. Case report.

L. CALBO, A. CAMPENNI, E. CALBO, A. CATALFAMO, P. SCIGLITANO, M. NICETA, R. BORZÌ, R. LIZIO, S. GORGONE

*The authors, after reviewing parathyroid gland diseases, their location, and the modern strategies that can be used for their pre-operative detection, describe a case of primary hyperparathyroidism which recently came to their attention.*

*The use of a combination of instrumental techniques (US, scintigraphy and SPET) enabled them to establish, prior to surgery, the mediastinal ectopic site of the parathyroid adenoma. Mini-invasive surgery proved to be the optimal technique to performing a targeted surgical excision that reduced the operative time and the hospitalisation.*

**KEY WORDS:** Iperparatiroidismo primitivo - Scintigrafia paratiroidea - SPET - Ectopia mediastinica - Chirurgia radioguidata.  
Primary hyperparathyroidism - Parathyroid scintigraphy - SPET - Mediastinal ectopia - Radioguided surgery.

### Introduzione

La patologia paratiroidea, che fino a poco tempo fa sembrava quantitativamente marginale, manifesta negli ultimi anni un'incidenza sempre maggiore per le innovazioni sia diagnostiche sia chirurgiche che ne hanno consentito una più precisa individuazione nosografica e un più efficace approccio terapeutico.

L'iperparatiroidismo primitivo (HTTP) è divenuto una patologia frequente, molto spesso scoperta in soggetti asintomatici in seguito al rilievo occasionale di ipercalcemia. La conseguente diagnostica deve essere essenziale e mirata non solo alla definizione nosografica dell'iperparatiroidismo ma anche alla localizzazione delle pa-

radiroidi patologiche, spesso in sede ectopica e di piccole dimensioni.

La classica strategia chirurgica che comportava la completa esplorazione delle ghiandole in regione cervicale, è stata modificata dall'impiego diagnostico preoperatorio combinato dell'indagine ecografica e della scintigrafia con <sup>99m</sup>Tecnezio-sestamibi. Negli ultimi anni lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche, come l'esplorazione unilaterale del collo in anestesia locale, la chirurgia mininvasiva video- o radioguidata e la determinazione intraoperatoria del paratormone (PTH) hanno permesso una riduzione dei tempi dell'intervento e di degenza con evidente risparmio economico e con miglior risultato estetico. Tali procedure richiedono però una ottimizzazione delle tecniche di localizzazione pre-chirurgica, tenendo conto che le paratiroidi sono ghiandole endocrine caratterizzate dalla molteplicità (normalmente sono in numero di quattro, con un'incidenza di ghiandole soprannumerarie compresa tra il 2 e il 5% dei casi) e dalla possibilità di localizzazione ectopica (20% delle ghiandole iperfunzionanti sono ectopiche), parafaringea a livello della mandibola, intratiroidea e mediastinica.

Università degli Studi di Messina  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Chirurgia Generale  
(Direttore: Prof. L. Calbo)  
<sup>1</sup>Cattedra di Chirurgia Generale  
(Titolare: Prof. S. Gorgone)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

È ormai unanimemente accettato che l'iperparatiroidismo primitivo, con ipercalcemia conseguente ad eccessiva secrezione di ormone paratiroideo da parte di un adenoma o di una iperplasia delle paratiroidi, deve essere curato con l'asportazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante (nell'85-90% dei casi si tratta di un adenoma singolo) e che questa chirurgia necessita di una notevole esperienza specifica dell'operatore.

Le tecniche mininvasive radioguidate permettono di sottoporre con tranquillità ad intervento chirurgico non solo pazienti giovani ma anche pazienti asintomatici, spesso in periodo perimenopausale, con osteoporosi vertebrale e carenza di vitamina D, così come pazienti anziani e in non buone condizioni generali. Questi moderni approcci diagnostici e terapeutici trovano infine la loro massima utilizzazione nel trattamento degli adenomi ectopici, che possono necessitare di un accesso trans-sternale o trans-toracico.

Desideriamo pertanto riportare un caso interessante di iperparatiroidismo primitivo giunto di recente alla nostra osservazione.

## Caso clinico

G.C., di 38 anni, circa due anni prima veniva ricoverata in altro nosocomio per iperparatiroidismo primitivo e sottoposta ad esplorazione cervicale bilaterale risultata negativa per paratiroidi aumentate di dimensioni. La paziente giungeva quindi alla nostra osservazione per il perdurare da circa tre anni di una sintomatologia dolorosa lombare, cui si associavano nausea, epigastralgie, perdita di peso, tachicardia e sudorazione.

L'esame obiettivo del collo metteva in evidenza la presenza di cicatrice operatoria, trasversa lineare di 8 cm, ben consolidata.

All'ingresso in reparto i valori del PTH erano di 108 pg/ml (valori di riferimento 12 -72), della calcemia 12,8 mg/dl e della calciuria >320 mg/die.

Gli esami ecotomografico ed urografico mettevano in evidenza, in corrispondenza degli apici delle piramidi renali di tutti i gruppi caliceali, numerose minute concrezioni minerali responsabili di idroureteronefrosi bilaterale di II-III grado causa della sintomatologia riferita dalla paziente. All'esame radiografico del torace non si apprezzavano lesioni pleuro-polmonari o cardiache. All'ecografia del collo non si mettevano in evidenza masse patologiche e la tiroide si presentava normale per forma e volume.

Lo studio scintigrafico delle paratiroidi, eseguito mediante l'acquisizione di immagini statiche planari mirate sulle regioni anteriori di collo e torace ed integrato da tomoscintigrafia (SPET) del torace, evidenziava l'abnorme ed intenso accumulo del radioindicatore positivo in una definita area posta nel mediastino anteriore, immediatamente dietro il corpo dello sterno, in sede sopracardiaca. Nei restanti ambiti corporei esplorati non si segnalavano ulteriori e abnormi accumuli di tracciante. Il quadro scintigrafico era compatibile con la presenza di ghiandola paratiroidea iperfunzionante in sede ectopica (Figg. 1 e 2).

La scintigrafia della tiroide a complemento diagnostico dimostrava: tiroide in sede con lobi di dimensioni e morfologia regolari. Non si apprezzavano alterazioni della distribuzione intraparenchimale del marcatore.

La paziente (Fig. 3) quindi veniva sottoposta ad intervento chirurgico (operatore: Prof. Letterio Calbo) di esplorazione del media-

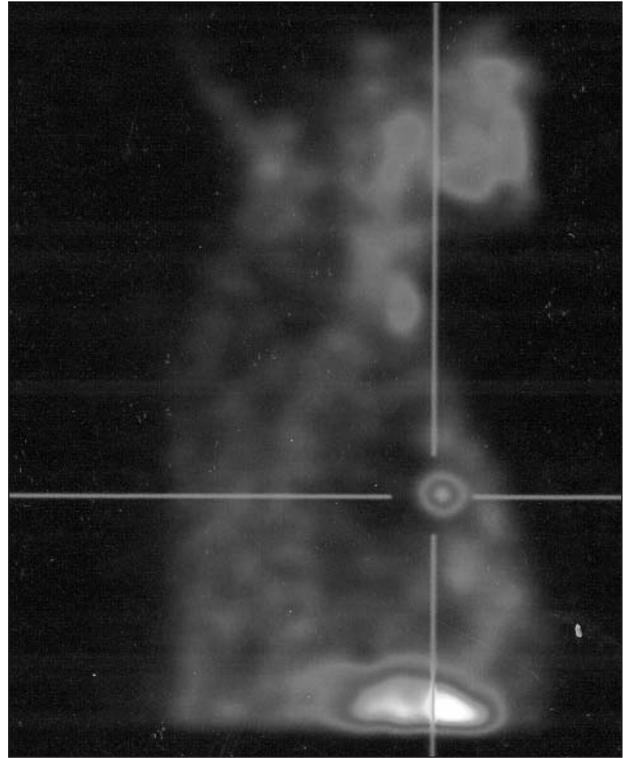


Fig. 1 - Localizzazione scintigrafica dell'adenoma paratiroideo ectopico.

stino anteriore dopo sternotomia longitudinale. Non evidenziandosi alcuna lesione, si iniziava la ricerca radioguidata del tessuto captante: in sede iuxtacardiaca, circa 3 cm al di sopra dell'atrio destro, in corrispondenza del residuo timico, veniva rilevata la presenza di tessuto captante (Fig. 4). Si procedeva quindi alla totale asportazione del tessuto timico che, posto fuori del campo operatorio, risultava captante.

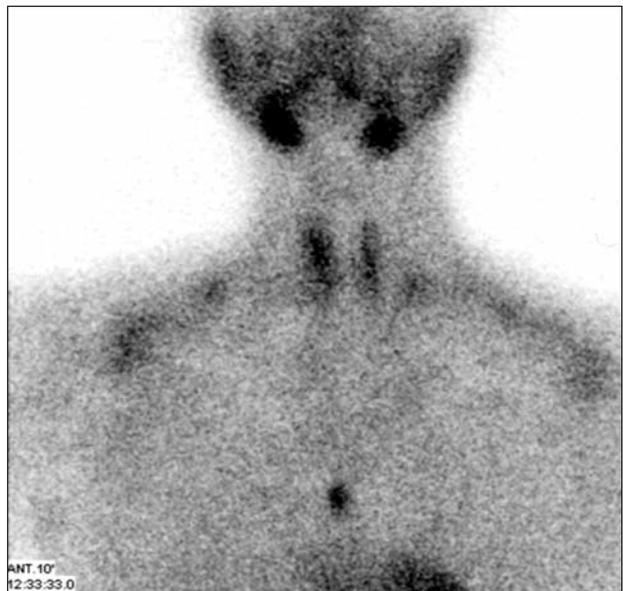


Fig. 2 - Scintigrafia di tiroide e paratiroidi.

Posizionamento di drenaggio aspirativo retrosternale e chiusura della sternotomia.

Esame anatomopatologico: campione operatorio di 3,5x2,2 cm di colorito brunastro e consistenza teso-elastica. Parenchima timico con diffusa involuzione lipomatosa, dove è incluso tessuto paratiroideo adenomatoso costituito da cellule principali, poche cellule ossifile e capsula fibrosa (Fig. 5).

Le radiografie del torace postoperatorie mettevano in evidenza la progressiva riduzione di una falda di pneumotorace in sede apicale destra e gli esiti della sternotomia.

Il decorso postoperatorio era del tutto normale: drenaggio toracico rimosso in terza giornata, dimissione in settima giornata con valori di PTH di 14,5 pg/ml e calcemia di 8,7 mg/dl. I livelli di PTH e di calcemia sono quindi rientrati nella norma e tali si sono mantenuti nei successivi controlli a due settimane e a tre mesi dall'intervento.

## Discussione

La diagnostica preoperatoria per la localizzazione della o delle ghiandole paratiroidee ipersecernenti viene di fatto eseguita da quando sono disponibili metodiche diagnostiche affidabili e diviene obbligatoria qualora si scelgano metodiche chirurgiche mininvasive o laparoscopiche. Le indagini maggiormente raccomandate sono la ultrasonografia e la scintigrafia. La prima offre il vantaggio della convenienza, della facile disponibilità e del basso costo; inoltre, sotto guida ecografica aumenta la performance dell'agoaspirato nell'ottenere un campione citologico adeguato anche per il dosaggio di PTH sul citoaspirato. Tra gli svantaggi, vanno considerati la necessità di un ecografista esperto e soprattutto lo scarso valore predittivo negativo. La scintigrafia  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI *dual phase* trova proprio nella localizzazione dell'adenoma responsabile di HPTP specifica indicazione.

La SPET (*Single Photon Emission Tomography*) consente, dopo la scintigrafia e grazie all'elaborazione computerizzata delle immagini, la ricostruzione tridimensionale dell'adenoma nel contesto della regione anatomica in cui è allocato ed è particolarmente utile nelle localizzazioni mediastiniche.

Nel caso in cui l'ecografia del collo non sia diagnostica, mentre la scintigrafia mette in evidenza una paratiroide ectopica, è utile localizzarla in modo più accurato con la TC, che in caso di recidive o di persistenza della malattia può evidenziare ectopie ghiandolari mediastiniche e può dare informazioni più attendibili su un'eventuale estensione agli organi limitrofi di un carcinoma paratiroideo.

La RMN fornisce informazioni molto precise, superiori a quelle della scintigrafia, in caso di ectopia ghiandolare mediastinica o di dislocazione in altre regioni del collo. L'esame, però, trova un limite in presenza di noduli tiroidei che presentano un aspetto simile e non distinguibile da quello degli adenomi paratiroidei.

La combinazione della diagnostica ecografica e scin-



Fig. 3 - Proiezione cutanea della sede mediastinica dell'adenoma paratiroideo.



Fig. 4 - Controllo intraoperatorio con gammaprobe.

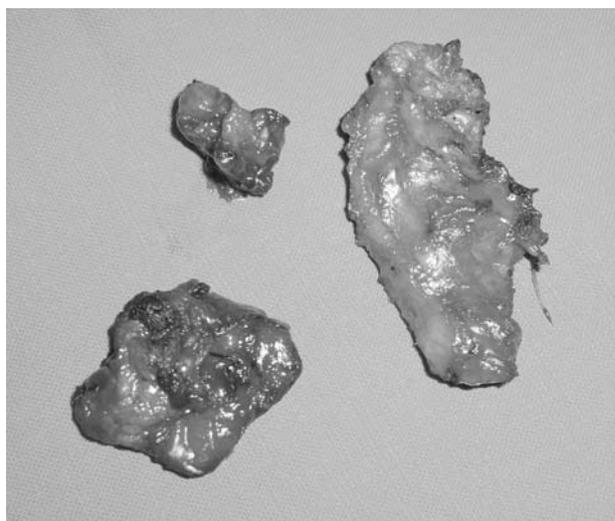


Fig. 5 - Tessuto timico con l'adenoma paratiroideo asportato.

tigrafica permette nella grande maggioranza dei pazienti iperparatiroidi di arrivare al tavolo operatorio con adenoma paratiroidico topograficamente ben localizzato (1, 2).

La nostra paziente presentava tutti i sintomi e i segni clinici (nefrolitiasi e gastropatia) e di laboratorio (ipercalcemia e iperparatormonemia) che imponevano il reintervento, dopo il fallimento della precedente esplorazione cervicale, per la ricerca della paratiroidi ectopica, utilizzando la chirurgia radioimmunoguidata o MÍRP (*Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy*) (3). Questa chirurgia - che prevede la localizzazione preoperatoria della ghiandola iperplastica grazie all'impiego della scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, in combinazione con la SPET, ed il suo controllo intraoperatorio mediante opportune sonde gamma (gammaprobe) in grado di rilevare basse dosi (37 MBq - 1 mCi) di radiomarcatore (5), somministrato in sala operatoria dieci-venti minuti prima dell'intervento chirurgico - ha avuto di recente un notevole sviluppo e, in casi selezionati, ha consentito una sicura individuazione del tessuto paratiroidico permettendo l'impiego di tecniche operatorie poco invasive e sicure. Le minime dosi di tracciante adoperate rendono basso il rischio di esposizione alle radiazioni dell'équipe chirurgica mentre numerosi studi hanno dimostrato la innocuità per il paziente del Tc-sestamibi.

Noi abbiamo usato intraoperatoriamente una gammaprobe collimata da 11 mm. Inizialmente determiniamo sulla tiroide, che come le paratiroidi assorbe il tracciante, il conteggio di base. La scansione intraoperatoria è fatta per valutare, dopo il *washout* tiroideo, valori superiori a quelli basali localizzati nel tessuto paratiroidico

patologico. Quando il tessuto paratiroidico iperfunzionante è stato rimosso, la sonda viene posta in contiguità con il pezzo operatorio per dosare *ex vivo* il marcatore; se il pezzo presenta valori più elevati del 30-50% rispetto al basale tiroideo, si è certi di avere eseguito un corretto trattamento chirurgico. Il successo della chirurgia radioguidata dipende dalla cinetica differente che presenta il Tc-sestamibi nella tiroide e nelle paratiroidi; infatti, esso viene eliminato più rapidamente dalla tiroide che dalle paratiroidi, così che la sonda può localizzare con successo un adenoma paratiroidico (6, 7).

Il monitoraggio intraoperatorio del PTH rapido (QPTH) conferma infine la rimozione completa del tessuto iperfunzionante. Infatti, il dosaggio nel siero di questo ormone con tecnica immunochemioluminometrica può essere effettuato in sala operatoria: 5-10 minuti dopo la rimozione del tessuto paratiroidico patologico si ha una caduta dei livelli di QPTH; se la diminuzione della concentrazione sierica è >50% del valore preoperatorio, l'ablazione può ritenersi avvenuta con successo (8, 9).

Molti adenomi paratiroidici vengono rinvenuti in sede mediastinica in prossimità del timo e possono essere asportati attraverso una incisione bassa del collo, mentre adenomi paratiroidici più profondamente localizzati nel torace necessitano di una sternotomia o di una toracotomia laterale, dell'ablazione angiografica (10) o, più modernamente, dell'impiego della chirurgia mininvasiva radioguidata. Il successo clinico di questa metodica, che può ridurre i tempi operatori, le dissezioni non necessarie e quindi i tempi di degenza, richiede però una buona coordinazione tra i vari specialisti coinvolti: medico nucleare, chirurgo e patologo.

## Bibliografia

1. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B, Szybinski Z. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol.* 2006;65:106-113.
2. Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Mittal BR, Behra A, Singh P. Ultrasonography in detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery. *Clin Endocrinol.* 2006;65:340-345.
3. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998-1003.
4. Chirurgia delle paratiroidi: novità tecnologiche. *Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia*, 2002; Vol. I: 239-272.
5. Rubello D, Al-Nahhas A, Mariani G, Gross MD, Rampin L, Pelizzo MR. Feasibility and long-term results of focused radioguided parathyroidectomy using a "low" 37 MBq (1 mCi)  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi protocol. *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:30.
6. Massaro A, Cittadin S, Rampin L, Banti E, Rossi F, Pelizzo MR, Muzzio PC, Rubello D. Accurate planning of minimally invasive surgery of parathyroid adenomas by means of [(99m)Tc]MIBI SPECT. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(1):9-16.
7. Lal A, Bianco J, Chen H. Radioguided parathyroidectomy in patients with familial hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):739-43.
8. Ortega J, Ferrer-Rebolledo J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(2):165-9.
9. Grady JA, Bumpous JM, Fleming MM, Flynn MB, Turbiner E, Lentsch EJ, Ziegler CH. Advantages of a targeted approach in minimally invasive radioguided parathyroidectomy surgery for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope.* 2006; 116(3):431-5.
10. Heller HJ, Miller GL, Erdman WA, Snyder WH III & Breslau NA. Angiographic ablation of mediastinal parathyroid adenomas: local experience and review of the literature. *Am J Med* 1994;97:529-534.