

Trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo secondario. Esperienza clinica in 47 pazienti

G. CONZO, F. STANZIONE, A. PALAZZO, C. DELLA PIETRA,
G. CANDILIO, S. CELSI, A. LIVREA

RIASSUNTO: Trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo secondario. Esperienza clinica in 47 pazienti.

G. CONZO, F. STANZIONE, A. PALAZZO, C. DELLA PIETRA,
G. CANDILIO, S. CELSI, A. LIVREA

Il trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo secondario (HPTs) resta allo stato oggetto di controversie. La paratiroidectomia subtotale con conservazione di una parte di ghiandola non nodulare e la paratiroidectomia totale con autoimpianto (muscolare o sottocutaneo) rappresentano gli interventi più diffusi nell'intento di garantire al paziente una condizione di euparatiroidismo. La paratiroidectomia totale - presunta tale - rappresenta una opzione terapeutica infrequente dati i potenziali rischi derivanti dall'aparatiroidismo e dalla necessità di una terapia sostitutiva. Gli autori esaminano i risultati chirurgici inerenti 47 pazienti trattati dal gennaio 1999 al gennaio 2006 per HPTs ad insufficienza renale cronica (IRC). Probabilmente una corretta indicazione al tipo di intervento deriva dalla valutazione dell'"aggressività" della patologia, dall'età del paziente e dall'attesa di trapianto. La significativa incidenza di recidiva o persistenza di malattia è dovuta alla presenza di ghiandole soprannumerarie, ectopiche, all'ipertrofia di foci cellulari cervico mediastinici, dell'autoimpianto o della porzione ghiandolare residua dopo paratiroidectomia subtotale. Ogni sforzo va compiuto durante l'intervento per identificare e rimuovere eventuali ghiandole soprannumerarie che risultano inevitabile causa di iperparatiroidismo persistente.

SUMMARY: Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. Results from 47 consecutive patients.

G. CONZO, F. STANZIONE, A. PALAZZO, C. DELLA PIETRA,
G. CANDILIO, S. CELSI, A. LIVREA

To date surgical treatment of secondary hyperparathyroidism (HPTs) is still controversial. Subtotal parathyroidectomy with sparing of a part of not-nodular gland and total parathyroidectomy with auto-transplantation (subcutaneous or muscular) represent the most common procedures with the aim to warrant a condition of euparathyroidism. Total parathyroidectomy (or so presumed) represent an unusual therapeutic option as the risks arising from aparathyroidism and from the need of a substitutive therapy are largely known. The authors evaluate the surgical results collected from 47 consecutive patients affected by HPTs and Chronic Renal Failure (CRF) and operated on between January 1999 and January 2006. Probably, a proper indication to the type of surgical procedure could be based on the severity of the disease, on the age of the patient and on the expectation of transplant. The significant incidence of recurrence and persistent disease is due to autoimplantation or residual gland hypertrophy after subtotal parathyroidectomy, to the presence of supernumerary or ectopic glands, to cervico-mediastinic hypertrophy of cellular foci. The identification and removal of supernumerary glands, which may cause persisting hyperparathyroidism, is mandatory.

KEY WORDS: Iperparatiroidismo secondario - Chirurgia.
Secondary hyperparathyroidism - Surgery.

Introduzione

Nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPTs) ad insufficienza renale cronica (IRC) la paratiroidectomia subtotale (PTs) e la paratiroidectomia totale con autoimpianto (PTai) rappresentano gli interventi più diffusi mentre la paratiroidectomia totale senza autoimpianto (PTxt) è indicata nelle forme aggressive, recidive, nei pazienti senza aspettativa di trapianto. Gli autori esaminano i risultati chirurgici inerenti 47 pazienti trattati dal gennaio 1999 al gennaio 2006 per HPTs ad IRC.

Pazienti e metodi

Dal gennaio 1999 al gennaio 2006 presso la nostra Divisione sono stati osservati 47 pazienti (21 e 26) affetti da HPTs ad IRC con età media di 52 aa (26 aa-72 aa) ed età dialitica media di 96 mesi (1 a-28 aa). In 24 casi (51.06%) coesisteva patologia tiroidea. Tutti i pz lamentavano prurito diffuso, artromialgie ed alterazione del tono dell'umore; nel 60% è stata riscontrata patologia cardiovascolare. Non veniva mai osservata calcifilassi. Il PTH preoperatorio medio risultava pari a 1400 pg/ml (400-4600); il valore medio della Calcemia era pari a 10,2 mg/dl mentre la Fosforemia media era di 6,0 mg/dl. In tutti i pz è stato effettuato un dosaggio del PTH intraoperatorio in tre prelievi: il primo basale (T_0) all'induzione dell'anestesia, il secondo (T_1) a 10 minuti dall'asportazione di due paratiroidi in uno dei due lati, ed il terzo (T_2) a 10 minuti dall'asportazione delle due ghiandole controlaterali. Per quanto attiene l'intervento chirurgico in 11 pazienti (23.40%) veniva eseguita una PTxt, in 7 una PTs (14.89%) ed in 29 (61.70%) una PTai di 9-15 frammenti di tessuto ghiandolare in tre tasche sottocutanee dell'avambraccio non dominante. Venivano associate 20 tiroidectomie totali e 4 loboistmectomie. In tutti i casi venivano rimosse 4 paratiroidi, confermate mediante esame istologico estemporaneo. In caso di autoimpianto il follow up prevedeva monitoraggio del PTH dal sito di impianto e dal braccio controlaterale per la valutazione dei gradienti.

Risultati

Il trattamento chirurgico ha mostrato in ogni caso un sostanziale miglioramento della sintomatologia clinica e una significativa riduzione dei livelli di PTH. In nessun caso si è registrato aparatiroidismo. In tutti i pz si assisteva ad una drastica riduzione del valore di PTHi intraoperatorio dopo l'asportazione di due ghiandole paratiroidi monolaterali. I risultati immediati hanno mostrato nei pz sottoposti a PTxt una normalizzazione del PTH in 9/11 casi (81.81%) con 1/11 caso (9.09%) di ipoparatiroidismo. In 1/11 pz (9.09%), nonostante il miglioramento della sintomatologia clinica, persisteva HPT con PTH pari a 189.00 pg/ml; l'esame istologico definitivo sui campioni inviati confermava l'iperplasia di 4 ghiandole e individuava la presenza di una paratiroide accessoria. In 19/29 pz sottoposti a PTai (65.52%) si assisteva a normalizzazione del PTH, in 5/29 (17.24%) a persistenza di malattia con PTH > 72 pg/ml ed in 5/29 pz (17.24%) si è osservato ipoparatiroidismo. In una pz, (3.44%), con normalizzazione del PTH in immediato post operatorio, al follow up a 6 mesi veniva riscontrato valore medio di PTH sistemico pari a 980 pg/ml rispetto a quello della piega cubitale dell'avambraccio sede dell'impianto, dove il PTH era 1600 pg/ml. Si procedeva, pertanto, a rimozione del tessuto ghiandolare impiantato in anestesia loco-regionale. Malgrado l'espanto, a 12 mesi, il valore di PTH era pari a 1521 pg/ml ed una scintigrafia al Sestamibi Tc99 total body evidenziava area di captazione del tracciante a livello mediastinico in prossimità dell'aia cardiaca. La PTs è stata caratterizzata da euparatiroidismo immediato in 4/7 casi (57.14%) men-

tre in 3/7 (42.85%) si è osservata persistenza di malattia con PTH > 200 pg/ml (200-791). Il follow-up a distanza di 1 anno ha mostrato nei pz sottoposti a PTxt euparatiroidismo in 7/11 (63.63%) - in decremento rispetto alla I p.o. (81.81%) -, ipoparatiroidismo in 2/11 (18.18%) - in incremento rispetto alla I p.o. (9.09%) - recidiva in 1/11 (9.09%) e confermava in 1/11 (9.09%) persistenza di malattia. La PTai è caratterizzata da euparatiroidismo in 20/29 (68.97%) - in incremento rispetto alla I p.o. (65.52%) - ipoparatiroidismo in 1/29 (3.44%) - in decremento rispetto alla I p.o. (17.24%) - in 4/29 (13.79%) si confermava persistenza di HPT; 4/29 (13.79%) presentavano recidiva di malattia con valore medio di PTH pari a 555 pg/ml - con età dialitica media pari a 96 mesi e PTHi preoperatorio medio pari a 1467.00 pg/ml. La PTs ha mostrato euparatiroidismo in 4/7 (57.14%) - valore stabile -, persistenza di malattia in 3/7 (42.85%). La mortalità, in ogni caso a distanza di 1 anno dal trattamento, è pari al 17.02% (8/47 casi) legata a patologia cardiovascolare in 7 pz e carcinoma polmone in un caso. 7/49 pz (14.28%) dopo PTai sono stati sottoposti con successo a trapianto renale.

Discussione

Ben noti ed oggetto di ricerca risultano i meccanismi fisiopatologici alla base dell'HPTs ad IRC, presente in oltre il 67% dei pazienti in trattamento dialitico. L'incidenza della patologia è correlata sostanzialmente all'età dialitica con un tasso che varia dall'1.8% a 5 anni al 40% a 15 anni. Nonostante un adeguato trattamento farmacologico la paratiroidectomia si rende necessaria nel 5-10% dei casi/anno, sino al 22% dei pazienti in dialisi da oltre 10 anni ed al 33.5% dopo 25 anni(1). Secondo le recenti linee guida del Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)(2) l'indicazione al trattamento chirurgico va posta in caso di PTH > 800 pg/ml, ipercalcemia refrattaria >10.2 mg/dl, iperfosforemia > 6.5 mg/dl e calcifilassi. Un livello di PTH > 500 pg/ml, una calcemia > 10.2 mg/dl, una fosfatemia > 6mg/dl ed un volume ghiandolare > 500 mm³ rappresentano i criteri indicati da Tominaga (3). La semplice riduzione del livello sierico del PTH determina in ogni caso ottimi risultati sulla sintomatologia clinica in special modo quella ossea e neuromuscolare. Irreversibili sembrerebbero i danni sull'apparato cardiovascolare in specie nei pazienti con lunga età dialitica i cui effetti come la calcificassi, talora fatale complicanza con incidenza nella popolazione uremica pari circa al 4.1%, andrebbero antagonizzati con una precoce indicazione alla chirurgia. La PTai e la PTs rappresentano gli interventi più diffusi nell'obiettivo di "normalizzare" i livelli di PTH. Essi sono caratterizzati da analoghe percentuali di persistenza o recidiva a distanza della patologia variabili dallo 0 al 76.5%

ed ipoparatiroidismo postoperatorio. In caso d'impianto sottocutaneo, allo stato viene preferito quello nel braccio non dominante, che ha mostrato un ipopara sino al 14% ed una recidiva di patologia sino al 12% (4). La recidiva nel tessuto impiantato ed il mancato attecchimento rappresentano le principali controversie del PTai. Negli ultimi anni si è assistito ad una rivalutazione della paratiroidectomia totale senza autoimpianto con criopreservazione che ha mostrato probabilmente un migliore controllo della malattia in termini di recidiva. In tali casi l'insorgenza di sintomatologia clinica ipocalcémica rappresenta un evento raro, con ottimale risposta alla terapia sostitutiva. Contrariamente alle aspettative il tasso di ipoparatiroidismo dopo tale intervento è inferiore al 20% con PTH superiore alla norma in oltre il 20% dei casi ma probabilmente con una inferiore recidiva a distanza (5). La necessità di un reintervento è stimata pari al 20% secondo i dati della letteratura (6). Di notevole ausilio può risultare il dosaggio intraoperatorio rapido del PTH intatto (7). Il test resta l'unico strumento di verifica di una presunta radicalità e come tale andrebbe adottato. Dall'analisi dei nostri risultati è possibile trarre alcune considerazioni. In ogni caso, indipendentemente dal tipo d'intervento la paratiroidectomia ha determinato

una drastica riduzione del PTH con sensibile efficacia sulla sintomatologia clinica già nei primi giorni postoperatori. L'intervento chirurgico di PTai ha consentito con successo il trapianto renale in circa il 15% dei casi. In nessun caso la paratiroidectomia di 4 ghiandole (talora 5 ghiandole - 2/47) ha determinato ipoparatiroidismo, evidenziando una increzione ormonale alternativa (nidi cellulari, ghiandole soprannumerarie, altro?). La morbilità è stata trascurabile. La PTxt ha mostrato un migliore controllo della recidiva ad 1 anno rispetto agli interventi conservativi. Alla luce di tali dati è possibile concludere che la chirurgia va indicata nelle fasi precoci dell'HPTs, prima della comparsa delle irreversibili complicanze cardiovascolari causa di significativa mortalità, in quanto migliora sostanzialmente la qualità di vita dei pz. A tale riguardo va ricordato che il rischio di mortalità aumenta del 25% in caso di PTH > 495. La PTxt va preferita nei pz non in lista d'attesa di trapianto per un migliore controllo della recidiva ed una semplice gestione farmacologica in assenza di una sintomatologia clinica di rilievo. La PTai nel sottocute del braccio non dominante è da preferire in caso di aspettativa di trapianto in quanto consente un migliore monitoraggio e gestione dell'impianto.

Bibliografia

1. Kitagawa W., Shimizu K., Akasu H. Endocrine surgery: The tenth report diagnosis, surgical indications and operative strategy of renal hyperparathyroidism. *Journal of Nippon Medical School*. Vol 70;2003; N. 3 278-282.
2. National Kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; S1-202.
3. Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patient with chronic kidney disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 9 (1): 44-47.
4. Choe F-F, Lee C-H et al. Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Ann Surg* 2002; 235:99-104.
5. Nicholson ML, Veitch PS, Feehally J. Parathyroidectomy in chronic renal failure: comparison of three operative strategies. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:392-7
6. Edis A, Levitt M. Supernumerary parathyroid glands: implication for the surgical management of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1987;11:398-401.
7. Irvin GL, Dembrow VD et al. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1993;114: 1019-1023.