

Lecture n. 11

Iperparatiroidismo

1° Caso

Il paziente è un uomo di 65 anni, senza importanti precedenti patologici. Da qualche tempo è colto da violente coliche pielo-ureterali (c.d. coliche renali) ora a destra ora a sinistra. Ogni volta gli capita di eliminare calcoli renali. Questi episodi si ripetono molte volte. Il Medico Curante consiglia al paziente di raccogliere i calcoli che elimina, per farli esaminare. In base alla composizione dei calcoli gli prescrive una dieta appropriata. Gli consiglia anche di bere molta acqua, soprattutto oligominerale. Nessun risultato positivo è ottenuto: le coliche e relativa eliminazione di calcoli si mantengono. Il Paziente è diventato un “produttore di calcoli”. E’ finalmente consultato uno specialista urologo, il quale dopo aver sottoposto il paziente ad una serie di esami, lo invia al Chirurgo. Due esami specifici del sangue gli hanno permesso di porre la diagnosi esatta.

Altri casi simili non hanno avuto un andamento così favorevole. La sindrome litiasica renale è stata sottovalutata e soprattutto non valutata correttamente con conseguenti complicazioni anche gravi: l’occlusione del transito pielo-ureterale, l’idronefrosi, la nefrocalinosi, ecc. Se la diagnosi causale precisa fosse avvenuta più precocemente, tali complicanze non avrebbero avuto luogo: bastavano, come detto prima, due semplici esami del sangue.

2° Caso

Si tratta di una paziente, donna di 50 anni, un’ insegnante molto energica, che alcuni anni prima era stata operata di tiroidectomia per gozzo. Da qualche tempo accusa una sintomatologia stravagante: soprattutto quando ha premura e vuole accelerare il passo, improvvisamente le gambe le cedono e cade a terra. Un giorno addirittura corre il rischio di essere investita da un’automobile, quando, attraversando la strada sulle “zebre” (le strisce segnaletiche di attraversamento) appunto a passo svelto, improvvisamente crolla a terra, mentre sopraggiunge un’auto. Il fenomeno andò ripetendosi in varie altre occasioni. La paziente fu a lungo esaminata dai neurologi, senza risultati apprezzabili. Finchè a qualcuno dei consulenti venne in mente di eseguire alcuni esami ematochimici, che individuarono la causa di tali manifestazioni patologiche.

Sindromi neurologiche con altre caratteristiche (astenia, sonnolenza, perdita della memoria, ecc.) altrettanto invalidanti in soggetti anziani sono state erroneamente considerate espressione dell’età avanzata, conducendo i pazienti a condizioni deprecabili, quando, pochi esami ematochimici specifici, come sopra, avrebbero individuato la causa dell’infermità e indirizzato a terapia risolutiva.

3° Caso

Donna di 65 anni. Da tempo è in cura per “osteoporosi”. Lamenta dolori ossei e articolari diffusi; per lievissimi traumi o anche in assenza di questi si generano microfratture che creano violenti dolori invalidanti. Le terapie, che il medico curante ha prescritto nell’ambito della diagnosi di osteoporosi, non sortiscono alcun beneficio. Anzi il quadro patologico va intensificandosi. Finalmente un consulto reumatologico chiarisce le cause della situazione sulla base dei soliti pochi esami ematochimici, ai quali si è già accennato.

Altri quadri clinici sono stati descritti come manifestazione dell’iperparatiroidismo, ma quelli sopra riportati sono gli esempi più frequenti di tale affezione. La quale, come dice la parola, consiste in un’ aumentata secrezione da parte delle paratiroidi e gli esami che la rivelano sono il

dosaggio nel sangue del calcio e dell'ormone paratiroideo (paratormone - PTH), entrambi aumentati rispetto alla norma in tale condizione patologica.

E' l'ipercalcemia la responsabile delle sindromi, di cui sono state citate le evenienze più frequenti. Ma l'aumento della calcemia nel sangue può indurre quadri patologici a volte difficili da interpretare, come quelli a carico della sfera neuro-psichica: astenia, apatia, deperimento, sonnolenza, come già accennato precedentemente. La rara condizione di ipercalcemia acuta può determinare condizioni incompatibili con la vita.

Si calcola che l' ipercalcemia sia presente nel 3-5 % della popolazione oltre i 50 anni di età e che nel 90 % tale condizione sia causata da iperparatiroidismo dovuto ad adenoma paratiroideo. E' pertanto una situazione tutt'altro che rara: l'iperparatiroidismo infatti incide con lo 0,1 % della popolazione (0,5 % dopo i 40 anni) con picco di frequenza e intensità dopo i 60 anni.

Le paratiroidi sono ghiandole a secrezione interna (ghiandole endocrine). Generalmente sono in numero di quattro, talora 5 o 6, raramente 3. Esse sono piccole masserelle di 2-5 mm di diametro e di non più di 30-40 mg di peso. Di consistenza parenchimatosa, hanno colore giallo-brunastro, simile a quello della corteccia surrenale; sono rivestite da un mantello adiposo che è utile per riconoscerle. Sono ubicate, due per lato, posteriormente ai lobi tiroidei, alla cui capsula aderiscono e nel cui parenchima talora sono immersi. Le superiori sono localizzate in prossimità del polo tiroideo superiore, le inferiori verso il polo inferiore della tiroide; tuttavia è possibile trovare le paratiroidi inferiori in sede mediastinica: nel legamento tireotimico, nel timo, lungo i tronchi sopra-aortici e anche più in basso. Sono vascolarizzate dall'arcata anastomotica fra arterie tiroidea superiore e inferiore: da ciò deriva che è tassativo risparmiare almeno una di queste arterie (l'inferiore) in corso di tiroidectomia, per evitare la necrosi delle paratiroidi.

Il Paratormone (PTH) è l'ormone prodotto da queste ghiandole. Esso è presente nel sangue nella misura di 10-60 pg/ml e agisce regolando il metabolismo del calcio sì da mantenerne il tasso ematico nella norma (8,5-10 mg/dl). Ciò è realizzato dal PTH attraverso diversi meccanismi: agevolando il riassorbimento del calcio dal sistema osseo e dai tubuli renali distali (limitando anche il riassorbimento del fosforo dai tubuli prossimali) e favorendone l'assimilazione dall'intestino in sinergia con la Vitamina D. Il PTH, attraverso questa azione sull'omeostasi calcica, permette la corretta funzione di molti meccanismi organici: la contrazione muscolare, lo stato psichico, il metabolismo osseo, la funzionalità renale.

L'eccesso di PTH (iperparatiroidismo - IPT) si configura in tre forme: primaria, secondaria, terziaria. L'IPT primario è l'argomento di questa lettura e, come già detto, esso è causato da adenoma delle paratiroidi; l'IPT secondario è generalmente provocato da uno stato ipocalcémico, dovuto a sua volta a patologie varie, delle quali la più frequente è l'insufficienza renale cronica (frequente incidenza nei dializzati); l'IPT terziario si instaura per autonomizzazione funzionale delle paratiroidi, indotta da eventi diversi, più spesso sequela di un IPT secondario trattato.

Parliamo adesso della causa dell'IPT primario: l'adenoma paratiroideo.

E' un tumore benigno, che è *adenoma solitario*, cioè interessa una sola ghiandola, nel 75-85%. In un certo numero di casi *l'adenoma solitario*, tuttavia, può essere circondato da alcuni piccoli satelliti: questa è una nozione che il chirurgo deve avere in mente per non correre rischio di intervento incompleto. Molto più raramente l'adenoma può essere doppio (7-9%). Eccezionale nelle varie casistiche è segnalato il carcinoma. Per l'IPT primario è discutibile la possibilità, comunque eccezionale, di una iperplasia primitiva del complesso ghiandolare.

L'adenoma paratiroideo tende ad essere più frequentemente localizzato nelle ghiandole inferiori. Esso si presenta come un nodulo di colore rosso-bruno, grossolanamente ovale, ma spesso anche di forma irregolare, ben delimitato ed incapsulato. Esso può presentare, specialmente nelle forme più

voluminose, aree emorragiche e cistiche. Negli adenomi più piccoli può essere visibile un orlo giallo-bruno di parenchima normale, spinto alla periferia dalla crescita tumorale all'interno della ghiandola. Le dimensioni della neoplasia possono essere varie: da 1 cm a oltre 4 cm.

La struttura microscopica (Fig. n. 1) richiama quella dei tumori endocrini: cellule fondamentali, non sempre organizzate in lobuli o noduli, intersecate da delicata rete capillare; generalmente è presente una capsula ben definita e al di fuori di questa, soprattutto negli adenomi non voluminosi, si possono osservare i resti compressi e atrofici del parenchima paratiroideo originale. Come si è prima accennato, possono essere visibili nei tumori più voluminosi lacune emorragiche e formazioni degenerative cistiche, nonché aree di calcificazione.

Come si è visto dagli esempi indicati all'inizio di questa esposizione, la sintomatologia dell'IPT primario può essere varia ed elusiva, nel senso che tende a portare l'osservatore fuori strada. I disturbi urologici, le manifestazioni scheletriche, le alterazioni neuropsichiche, l'astenia, l'adinamia, i deficit muscolari sono sindromi, ognuna delle quali a manifestazione isolata e quasi mai in presentazioni associate fra loro, che inducono tutte verso diagnosi errate e che a prima vista appaiono invece ovvie ed elementari. E' necessario avere in mente, di fronte a tali quadri morbosi, la possibilità di un IPT primario e provvedere ai due esami che sono in grado di avviare l'iter diagnostico corretto: i dosaggi nel sangue del calcio e del PTH intatto - PTH/I (il *PTH/I*, a differenza delle altre frazioni dell'ormone presenti in circolo, *PTH-C-terminale* e *PTH-N-terminale*, è dotato di completa attività biologica) sono gli esami, che, dimostrando la contemporanea elevazione di entrambi, sono indice sicuro di IPT primario, con ogni probabilità espressione di adenoma paratiroideo.

A questo punto è necessario confermare la diagnosi di adenoma paratiroideo e rilevare l'ubicazione della neoplasia (o delle neoplasie). A questo scopo l'esame oggi più attendibile (oltre il 90% di attendibilità) è la scintigrafia con *sestamibi*, che ha oggi sostituito vantaggiosamente quella con doppio tracciante e sottrazione d'immagine ottenuta con *Tallio-Tecnezio*. Anche l'ecotomografia (ETG) con sonde ultrasensibili è indagine fondamentale, purchè non si tratti di adenomi a localizzazione mediastinica: com'è noto, gli ambiti intratoracici non agevolano l'esplorazione ultrasonografica. Soltanto quando si pensi a questa localizzazione, magari sulla base dell'indagine scintigrafica, possono essere indicate la TC o la RM.

Di regola non esiste la possibilità di repertamento della neoplasia paratiroidea con le usuali manovre della semeiotica fisica ad eccezione di qualche caso in cui l'adenoma è particolarmente voluminoso e in posizione favorevole per la palpazione. Di solito peraltro il reperto palpatorio è riferito in prima istanza a tumefazione tiroidea e la definizione diagnostica sarà perfezionata soltanto sulla base degli esami su riferiti.

L'asportazione chirurgica dell'adenoma (o degli adenomi) risolve con effetto immediato l'IPT primitivo con tutte le sue manifestazioni a cominciare dall'ipercalcemia..

Mentre fino a pochi anni fa erano necessari l'identificazione e il controllo anatomico intraoperatori di tutte le paratiroidi con verifica istopatologica dell'adenoma al criostato e pertanto si esigeva obbligatoriamente un ampio accesso cervicotomico e, malgrado questi accorgimenti, il controllo postoperatorio del PTH talvolta ne dimostrava disgraziatamente ancora un eccesso, oggi grazie ai sopradescritti esami preoperatori di riconoscimento e di localizzazione e alla possibilità peroperatoria di avere in pochi minuti i valori del PTH con il metodo del *PTH Rapido*, (*) l'intervento chirurgico può essere effettuato con un'*operazione-bersaglio*, mirata cioè sull'adenoma e ottenibile pertanto anche con accessi mininvasivi, che in casi selezionati e ad opera di gruppi chirurgici addestrati possono essere eseguiti con tecniche videoscopiche o videoassistite.

(*) Lo schema n. 16 riprodotto su questo stesso sito-web nella Tavola Sinottica n. 5 - Iperparatiroidismo - dimostra appunto la caduta rapidissima del tasso di PTH nel sangue dopo l'asportazione dell'adenoma, autorizzando dunque la conclusione dell'intervento.

Quando, tuttavia, i dati preoperatori non siano del tutto convincenti;
quando si abbia a che fare con adenomi molto voluminosi, soprattutto se a localizzazione bassa, tanto più se si abbia il dubbio di uno sconfinamento nel mediastino superiore;
quando la patologia paratiroidea sia associata ad altre affezioni della regione, come gozzo, tireopatie autoimmuni, ecc.;

quando si sia chiamati ad operare in un collo sottoposto a precedenti eventi chirurgici (pregressi interventi su paratiroidi, tiroide, ecc.);
quando il chirurgo abbia maggiore familiarità con la chirurgia tradizionale, piuttosto che avventurarsi in procedure mininvasive non sempre facili da eseguire e gravate in tali condizioni da maggiore rischio per il Paziente,
il classico accesso cervicale anteriore secondo Kocher, permettendo l'esplorazione ottimale di tutti gli ambiti cervicali e in modo particolare la messa in sicurezza delle strutture importanti, mantiene tutta la sua validità.

Va tenuto infatti presente che, come tutti gli interventi sul collo (così in altra sede si è detto a proposito della tiroide), anche la chirurgia delle paratiroidi espone ad alcune complicazioni, come l'emorragia intra- e/o post-operatoria, lesioni ad importanti strutture vascolari e nervose, delle quali la più temibile è quella a carico del nervo laringeo inferiore ricorrente con le sue conseguenze di ordine respiratorio e fonatorio.

I problemi diventano ovviamente più complessi nei casi, fortunatamente rari, di adenomi paratiroidi mediastinici, per l'ablazione dei quali è necessario l'operatore esperto in chirurgia toracica.

Occorre infine ricordare che l'adenoma paratiroideo può rientrare in un quadro di neoplasie poliendocrine (MEN = Multiple Endocrine Neoplasia):

- tipo I, se in associazione con adenoma ipofisario e neuroendocrino pancreatico,
- tipo IIA, se associato a Ca midollare della tiroide e feocromocitoma
- tipo IIB, se con Ca midollare della tiroide, feocromocitoma, neuromi mucosi multipli, ganglioneuromatosi dell'apparato digerente e aspetto marfanoide.

Iconografia

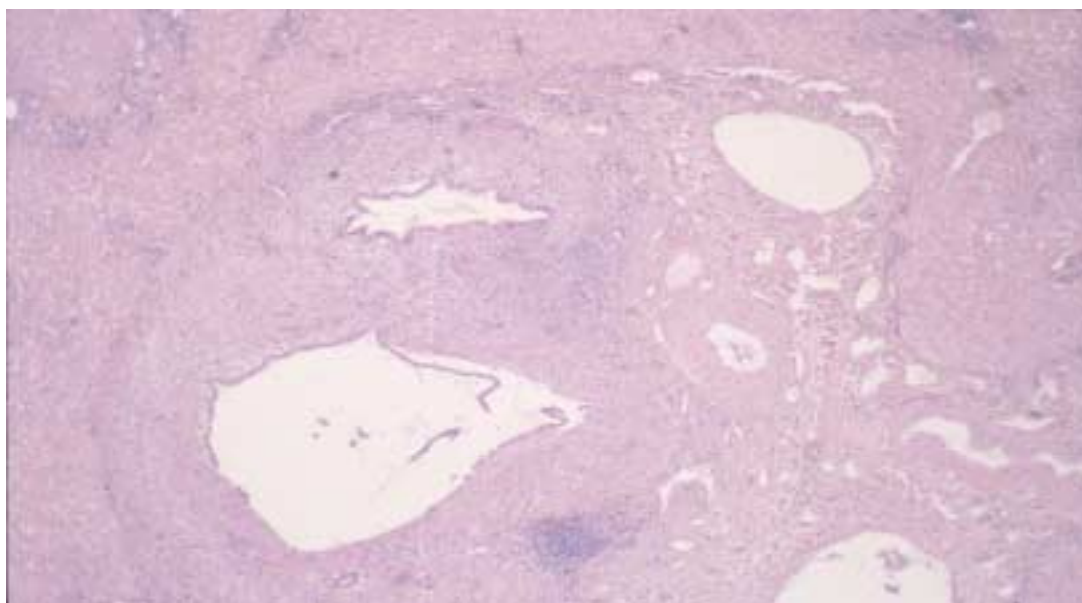


Fig. n. 1 - Quadro istologico panoramico di Adenoma Paratiroideo



a



b



c



d

Fig. n. 2 - Adenoma paratiroideo voluminoso - a) a sinistra: il lobo tiroideo Sn è spostato medialmente per evidenziare l'adenoma. b) l'adenoma scollato e isolato dal lobo tiroideo. c) la neoplasia misura 5-6 cm: aree emorragiche traspaiono in superficie. d) al taglio si osservano fenomeni regressivi ed emorragici

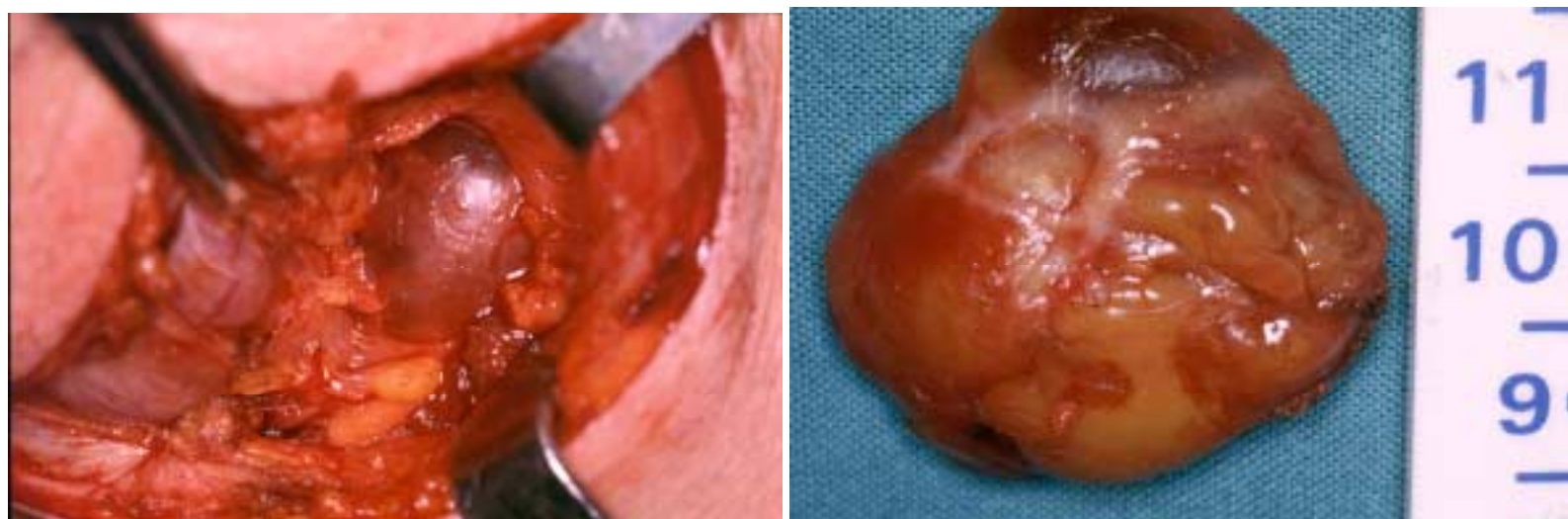


Fig. n. 3 - Altro caso di adenoma voluminoso

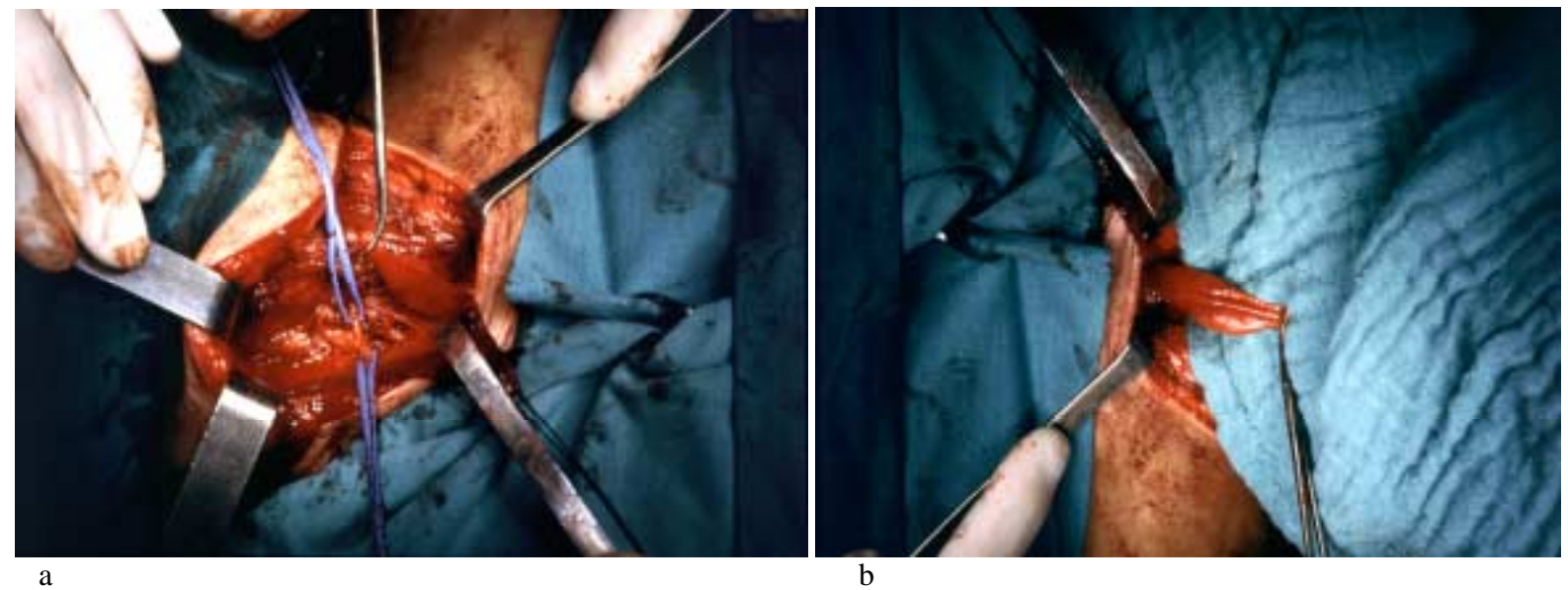
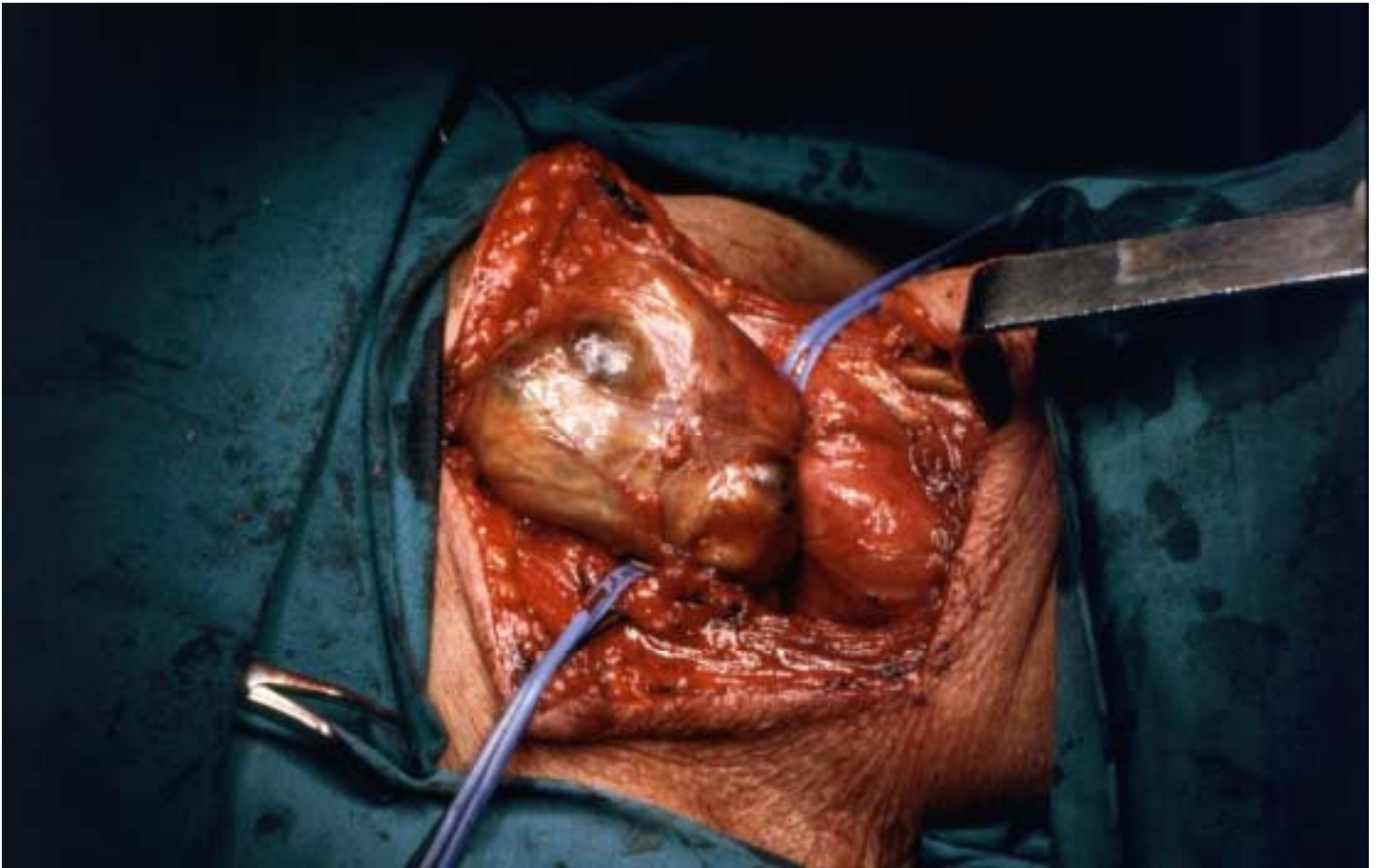
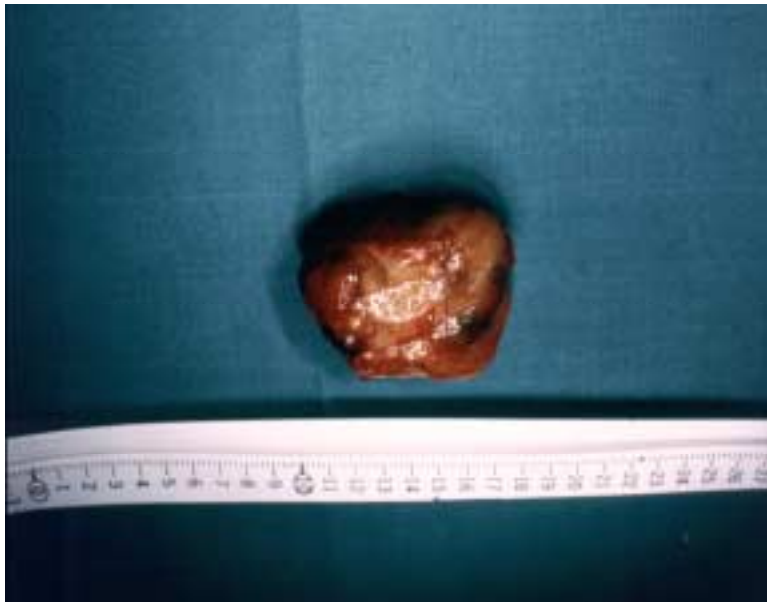


Fig. n. 4 - Un caso di adenoma di inconsueta forma allungata.

a) La pinza afferra il polo superiore della neoplasia; il liga-loop superiore sottopassa l'arteria tiroidea inferiore Dx; quello inferiore il nervo laringeo inferiore ricorrente omolaterale. b) l' adenoma sta per essere asportato



a



b



c

Fig. n. 5 - Voluminoso (cm 7) adenoma paratiroideo cistico. a) Il lobo Dx della tiroide è medializzato verso la destra della figura; i due liga-loop segnalano rispettivamente l'arteria tiroidea inferiore (a Dx) e il nervo ricorrente (a Sn)
b - c) il grosso nodulo, che in sezione presenta ampie cavità cistiche.