

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO *MILD*: OPERARE O NON OPERARE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Un recente articolo (1) stimola il dibattito sulla necessità di trattare o meno chirurgicamente i pazienti con iperparatiroidismo (IPP) asintomatico o "*mild*". Gli autori con questo termine intendono l'iperfunzione di una o più paratiroidi, riscontrata mediante indagini di laboratorio, in assenza dei classici sintomi legati all'ipercalcemia o all'eccesso di PTH, che pertanto non necessita di indicazione chirurgica (tab 1).

Tabella 1 Definizione di IPP asintomatico o <i>mild</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Calcemia corretta per albumina non > 1 mg/dL rispetto al limite superiore del <i>range</i> di riferimento • Assenza di sintomi rilevanti o di complicanze direttamente imputabili all'ipercalcemia e all'eccesso di PTH • DXA-BMD con T <i>score</i> ≥ -2.5 alla colonna, al collo del femore, al femore totale o al III distale del radio • Assenza di fratture vertebrali osservate mediante radiografia, morfometria vertebrale, RM, TC • eGFR > 60 mL/min • Calciuria su urine 24h ≤ 400 mg/die e basso rischio di litiasi renale valutato mediante un profilo di rischio biochimico urinario • Assenza di nefrolitiasi o nefrocalcinosi (radiografia o ecografia) • Età ≥ 50 anni

Le recenti *consensus* internazionale (2) e italiana (3) aiutano a chiarire meglio e a leggere con spirito critico i due possibili approcci a questa patologia. Qui vengono riportati i principali argomenti pro o contro l'intervento chirurgico, secondo il:

- a. parere del chirurgo prof. Niederle (a favore dell'approccio chirurgico);
- b. parere dell'internista prof. Wémeau (contro la chirurgia);
- c. nostro personale commento.

Progressione di malattia biochimica

- a. Studi osservazionali mostrerebbero una progressione della malattia fino al 37%. Di conseguenza, in assenza di un parametro predittivo di malattia, l'intervento chirurgico dovrebbe essere esteso a tutti.
- b. La progressione di malattia sembra avvenire maggiormente nei soggetti < 50 anni; nei soggetti > 50 anni si manifesta solo nell'1% di una coorte di 904 soggetti, oppure dopo molti anni di malattia (circa 13 anni).
- c. La differente selezione dei soggetti, negli studi presi in esame, giustifica i dati discordanti. Negli studi a lungo termine, il numero di soggetti seguiti nel tempo si riduce progressivamente; dopo 10 anni di *follow-up* il valore della calcemia è riportato solo in 45/904 soggetti inizialmente arruolati (5%).

Massa ossea

- a. L'esposizione prolungata a un IPP "*mild*" potrebbe essere un fattore di rischio per la frattura di femore; l'intervento chirurgico di paratiroidectomia (PTX) indurrebbe un incremento della massa ossea.
- b. La massa ossea resta stabile per circa 9 anni nei soggetti non sottoposti a PTX; l'intervento di PTX apporta un beneficio sulla massa ossea, ma non si hanno dati certi sulla riduzione dell'incidenza di fratture.
- c. Nello studio citato dal chirurgo, l'evidenza di esposizione prolungata è solo ipotetica, poiché la lieve riduzione di massa ossea si evidenzia dopo 1 anno rispetto al basale. Un recente studio (4) evidenzia come l'incidenza di nuove fratture vertebrali avvenga solo nei pazienti non sottoposti a PTX, anche se questo dato non raggiunge la significatività statistica ($p = 0.058$).



Mortalità e morbilità

- La percentuale di decessi associata direttamente o indirettamente all'IPP varia dall'1% al 12%. Le morti sono causate prevalentemente da malattia cardio-vascolare (68%) e renale (8%). Uno studio condotto su un'ampia casistica non selezionata di pazienti con IPP *mild* non trattato mostra un rischio relativo aumentato di mortalità e morbilità.
- La mortalità riportata nei pazienti con IPP può essere influenzata da una moltitudine di fattori e non vi è la certezza di un ruolo diretto di IPP nell'aumento della mortalità. Deve essere ben valutato il ruolo del deficit di vitamina D, che potrebbe essere parzialmente responsabile di un ulteriore aumento del PTH in questi soggetti.
- I lavori riportati sulla mortalità e morbilità non sono attribuibili a pazienti con IPP *mild* ma solo con IPP classico.

Sintomi neuro-psicologici e qualità della vita (QoL)

- L'intervento chirurgico migliora la QoL nei pazienti con IPP *mild* più che nei pazienti con IPP classico.
- I dati a disposizione sono contrastanti.
- Alcuni studi osservazionali suggeriscono come l'IPP *mild* potrebbe essere associato con depressione e ridotta QoL, ma studi clinici randomizzati non evidenziano un consistente beneficio della PTX. Inoltre, è difficile ottenere una scala di valutazione che si adatti ai pazienti con IPP, che tenga conto dell'età e dell'effetto *placebo* dato dall'intervento; pertanto è opportuno rivalutare questi soggetti nel tempo.

Estensione dell'intervento chirurgico

- A causa della mancata prevedibilità biochimica e clinica della malattia, i pazienti affetti da IPP *mild* richiedono un monitoraggio clinico e biochimico frequente (6-12 mesi). Ciò richiede un'elevata *compliance* da parte dei pazienti, oltre a una maggiore spesa sanitaria per una patologia cronica che potrebbe esser trattata da un unico intervento chirurgico nel 98% dei casi.
- Estendere l'intervento chirurgico a tutti vorrebbe dire sottoporre a PTX un numero di pazienti elevatissimo (circa 3 milioni di soggetti nella sola Europa). Per ridurre il numero di eventi avversi, sarebbe necessario inviare i soggetti a un'*equipe* chirurgica specializzata, rendendo l'indicazione chirurgica stessa poco verosimile per tutti gli IPP.
- Alla luce delle linee guida attuali, il numero di pazienti con IPP *mild* (che non necessitano dunque di PTX) è enormemente ridotto, come riporta un recente lavoro italiano (5), in cui di 360 pazienti arruolati con IPP, solo 15 (4%) sono stati classificati come IPP *mild*.

Bibliografia

- Niederle B, Wémeau JL. Is surgery necessary for 'mild' or 'asymptomatic' hyperparathyroidism? Eur J Endocrinol [2015, 173: D13-20](#).
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 3561-9](#).
- Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest [2015, 38: 577-93](#).
- Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al. Effect of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fracture in mild hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 1359-67](#).
- Castellano E, Tassone F, Attanasio R, et al. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. J Endocrinol Invest [2016, 39: 349-54](#).
- Autori vari. Iperparatiroidismo primario. [Endowiki](#).