

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: DIAGNOSI E TRATTAMENTO RAPPRESENTANO ANCORA UNA SFIDA APERTA?

Introduzione

L'iperparatiroidismo primario (IP) è la terza endocrinopatia più diffusa dopo tireopatie e diabete mellito, con incidenza di 66/100.000 donne/anno e 25/100.000 uomini/anno. I sintomi classici della malattia sono correlati all'ipercalcemia e al coinvolgimento renale e scheletrico. Tuttavia, nelle ultime decadi l'IP viene sempre più frequentemente diagnosticato come malattia asintomatica grazie al dosaggio di *routine* della calcemia; l'IP asintomatico non è comunque esente da complicanze a lungo termine (1). La paratiroidectomia è l'unica terapia definitiva dell'IP, che dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti sintomatici e proposta ai pazienti asintomatici che rientrino nei criteri chirurgici suggeriti dalle più recenti linee di consenso internazionali (2). Nonostante ciò, numerosi studi hanno focalizzato l'attenzione sulla scarsa aderenza alle linee guida sia in Europa che negli USA (3, 4).

Lo studio in esame

Recentemente è stata pubblicata la **valutazione retrospettiva** di un'ampia coorte di veterani con ipercalcemia da IP, attraverso l'analisi del *Veterans Affairs Health Care System*, banca dati statunitense che cataloga le informazioni cliniche dei veterani americani secondo codici di riferimento (5). L'obiettivo dello studio era **valutare l'appropriatezza della diagnosi e del trattamento chirurgico** dei pazienti con IP. A tale scopo venivano valutati:

- il numero dei veterani con ipercalcemia che venivano indagati per la diagnosi di IP;
- la proporzione dei pazienti con diagnosi di IP sottoposta a chirurgia;
- i fattori determinanti la scelta chirurgica;
- l'aderenza alle linee guida internazionali.

Lo studio ha incluso i dati di **371.370 veterani con diagnosi di ipercalcemia cronica** nell'arco del periodo 2000-2015. Di questi, **solo il 23.4% è stato sottoposto a un ulteriore approfondimento diagnostico** con il dosaggio di PTH e creatinina. Nell'ambito di questo gruppo, 47.158 hanno ricevuto una diagnosi finale di IP sulla base di un algoritmo diagnostico che prevedeva la presenza di livelli di PTH e calcemia superiori al limite massimo di riferimento e livelli di creatinina < 2.5 mg/dL.

I **47.158 soggetti con diagnosi di IP** erano prevalentemente uomini (90.6%) con età media di 67.3 anni. Di questi pazienti, **solo il 12.8% è stato sottoposto a intervento di paratiroidectomia**. Inoltre, analizzando il numero di paratiroidectomie/anno, era evidente una progressiva e significativa riduzione della proporzione dei pazienti operati, dal 21.6% nel 2000 al 5.7% nel 2015 ($p < 0.001$). Considerando i criteri chirurgici proposti dalle linee guida (2), solo il 25.9% dei pazienti con ipercalcemia significativa (calcio sierico > 1 mg/dL rispetto al limite superiore di riferimento) e il 25.6% dei pazienti < 50 anni venivano indirizzati alla chirurgia, mentre una percentuale superiore (67.7%) si osservava per i pazienti con ipercalcemia (calcio urinario > 400 mg/24h). Il dato più rilevante riguardava i pazienti sintomatici, che venivano indirizzati alla paratiroidectomia solo nel 23% dei casi di nefrolitiasi sintomatica e nel 5.9% dei casi di osteoporosi fratturativa, indipendentemente dalla presenza di comorbidità o contro-indicazioni chirurgiche.

Gli autori hanno confrontato le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti sottoposti o meno a paratiroidectomia: i pazienti operati avevano un'età significativamente più bassa, erano più spesso donne, avevano meno comorbidità e livelli significativamente più alti di calcemia e PTH. Nell'analisi statistica i fattori positivamente associati con la paratiroidectomia erano la presenza di nefrolitiasi (*odds ratio*, OR = 2.23) e l'etnia caucasica (OR = 1.31). D'altro canto, i fattori inversamente correlati alla paratiroidectomia erano l'età (OR = 0.95), l'*Elixhauser Comorbidity Index* (un indice della presenza di comorbidità, OR = 0.76), la ridotta funzione renale (OR = 0.52) e la diagnosi di osteoporosi (OR = 0.65).



Commento e conclusioni

Questo lavoro mette in luce i **limiti ancora sostanziali nella capacità diagnostica** di una malattia frequente come l'IP ed ancora di più **l'inadeguatezza nel porre indicazione a paratiroidectomia**, che viene eseguita solo in una parte dei pazienti che rientrerebbero invece nei criteri chirurgici suggeriti dalle linee guida. Altri studi avevano precedentemente focalizzato l'attenzione su questo aspetto; questo studio ha il vantaggio della numerosità del campione e dell'affidabilità della banca dati.

Il **limite** più importante di questo lavoro è dato dal **tipo di popolazione analizzata**: si tratta infatti di una popolazione americana di veterani e un certo *bias* potrebbe essere legato alla modalità di erogazione delle cure e delle terapie.

Questo lavoro può essere uno spunto di riflessione per migliorare l'attenzione alla diagnosi differenziale di IP nei pazienti con ipercalcemia cronica e applicare con più rigore i suggerimenti delle linee guida. La paratiroidectomia, infatti, in mani di chirurghi esperti rappresenta un intervento relativamente semplice ed efficace, con alta percentuale di guarigione. L'utilizzo di algoritmi diagnostici più accurati e l'implementazione del supporto di banche dati elettroniche per l'individuazione dei pazienti con ipercalcemia cronica potrebbero rappresentare strategie vincenti per colmare questa lacuna.

Bibliografia

1. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 1122-9](#).
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, 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](#).
3. Wu B, Haigh PI, Hwang R, et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [2010, 95: 4324-30](#).
4. Saponaro F, Cetani F, Repaci A, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism in Italy. J Endocrinol Invest [2018, 41: 1339-48](#).
5. Alore EA, Suliburk JW, Ramsey DJ, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism across the Veterans Affairs Health Care System. JAMA Intern Med [2019, 179: 1220-7](#).