

## IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO E CARCINOMA PARATIROIDEO: QUALCOSA DI NUOVO?

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo & Renato Cozzi

La società Europea di Endocrinologia ha recentemente pubblicato il primo *consensus statement* sui disturbi delle paratiroidi, il *PARAT workshop*, con lo scopo di evidenziare i punti di più ampia acquisizione, ma anche di maggiore incertezza, in merito al corretto inquadramento diagnostico delle patologie paratiroidi, includendo iperparatiroidismo primitivo (IPP), carcinoma paratiroideo e ipoparatiroidismo. Sottolineiamo qui i punti più salienti in merito all'IPP e al carcinoma paratiroideo.

### Iperparatiroidismo primitivo

L'IPP è una patologia abbastanza comune, che colpisce più frequentemente le donne in fase peri- e post-menopausale.

In merito agli effetti ossei, recenti studi hanno evidenziato un'aumentata prevalenza di **fratture vertebrali** (prevalentemente di tipo lieve-moderato), nonostante la maggiore evidenza di alterazioni densitometriche in sede corticale. Questo è legato verosimilmente a una spiccata alterazione della micro-architettura ossea.

In corso di IPP c'è un'aumentata incidenza di **calcolosi renale**, spesso asintomatica (7-35%). L'ipercalcemia è un fattore di rischio, anche se vi sono casi di calcolosi delle vie urinarie senza ipercalcemia. A giustificare ulteriormente l'aumentata prevalenza di calcolosi, alcuni studi hanno evidenziato in questi pazienti anche una maggiore escrezione di ossalati e una minore escrezione di citrato. In merito alla definizione di ipercalcemia è da notare che gli autori adottano *cut-off* differenti (250 mg/24h nelle donne e 300 mg/24h negli uomini) rispetto a quelli suggeriti in passato da altre linee guida.

Rimane ancora non completamente definita la correlazione tra IPP, problematiche cardio-vascolari e riduzione della qualità di vita: questa associazione è al momento evidenziata solo in alcuni studi clinici e non dovrebbe rientrare tra gli elementi da prendere in considerazione per indirizzare il paziente all'exeresi chirurgica.

### Iperparatiroidismo normocalcémico

Gli autori definiscono i **criteri per una corretta diagnosi**:

- i valori di PTH debbono risultare elevati in almeno tre determinazioni, con contemporaneo riscontro di normali valori di calcemia, sia totale (corretta per i valori di albumina) che ionizzata;
- vanno sempre escluse cause secondarie di iperparatiroidismo, in particolare:
  - ipovitaminosi D (< 30 ng/mL);
  - ridotto filtrato glomerulare (< 60 mL/min);
  - ipercalcemia (> 350 mg/24h);
  - cause gastro-intestinali di eventuale malassorbimento;
  - utilizzo di farmaci che potrebbero alterare l'omeostasi calcica (in particolare litio, diuretici dell'ansa, bisfosfonati o denosumab).

Gli autori sottolineano l'elevata variabilità inter- e intra-individuale del dosaggio della calcemia, in particolare ionizzata. Per tale motivo, valori di calcio ionizzato nel *range* basso o alto della norma non possono a priori escludere che non si tratti, rispettivamente, di forme di iperparatiroidismo secondario o di IPP variante classica.

### Carcinoma paratiroideo

Costituisce circa l'1% dei casi di IPP. È una neoplasia piuttosto aggressiva, con recidiva nel 50% dei casi e tasso di sopravvivenza a 5 anni < 50%, in caso di localizzazioni a distanza.

Non vi è un test pre-operatorio che consenta con sicurezza una diagnosi differenziale rispetto alle forme benigne. Tuttavia, il **sospetto** dovrebbe essere più elevato quando sono presenti uno o più di questi reperti:

- valori molto elevati di PTH;
- calcemia > 14 mg/dL;
- insufficienza renale;
- importante coinvolgimento osseo;
- paralisi del nervo laringeo.



I carcinomi paratiroidi non funzionanti (con valori normali di calcemia e PTH) sono rarissimi.

**Diagnostica per immagini:** il sospetto è rinforzato dalla visualizzazione ecografica di una formazione nodulare > 3 cm, ipoecogena e disomogenea, con margini irregolari, vascolarizzazione anormale e presenza di calcificazioni. La sensibilità aumenta sensibilmente (fino a circa 95%) quando si utilizzano contestualmente ecografia del collo, scintigrafia con Tc-sestaMIBI e tomografia computerizzata.

L'utilizzo pre-operatorio della biopsia/ago-aspirato paratiroideo non è indicato, sia perché non in grado di distinguere lesioni benigne da forme maligne, sia per il potenziale rischio di disseminazione. La diagnosi è confermata dall'esame istologico.

Di solito si tratta di forme sporadiche, ma il carcinoma paratiroideo può far parte di **sindromi familiari**, quali iperparatiroidismo associato alla *jaw-tumor syndrome* (HPT-JT), IPP familiare isolato e raramente MEN-1 e MEN-2A. Mutazioni del gene onco-soppressore *CDC73*, codificante per la parafibromina, sono presenti nella sindrome HPT-JT e fino al 70% dei carcinomi paratiroidi sporadici. La co-presenza di mancata espressione immunohistochimica della parafibromina e mutazione di *CDC73* aumenta la probabilità di malignità e correla con prognosi peggiore. Qualora venisse identificata una mutazione genetica, dovrebbero essere testati i familiari di primo grado.

In merito al **trattamento** medico, si utilizzano acido zoledronico (4 mg ev ogni 3-4 settimane), cinacalcet ed eventualmente denosumab (in caso di insufficienza renale che controindichi l'utilizzo di bisfosfonati). La radioterapia sembrerebbe avere solo un effetto palliativo, senza documentati dati di chiara efficacia.

#### Bibliografia

1. Bollerslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, et al; PARAT Workshop Group. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol* [2019, 181: P1-19](#).