



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia



Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO SPORADICO NELL'ADULTO

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2023

in collaborazione con:

Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (AIMN)



Società Italiana di Endocrinologia (SIE)



Società Italiana di Nefrologia (SIN)



Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)



Società Italiana di Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB)



Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)



Società Italiana Unitaria
di EndocrinoChirurgia

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Componenti del comitato tecnico-scientifico

- Fabio Vescini (AME, SIOMMMS)
- Giorgio Borretta (SIGE)
- Iacopo Chiodini (SIOMMMS)
- Roberto Attanasio (AME)
- Agostino Paoletta (AME)
- Enrico Papini (AME)
- Agnese Persichetti (AME)
- Irene Samperi (AME)
- Alessandro Scoppola (AME)

Panel degli estensori

- Fabio Vescini – *Chair*, Endocrinologo, SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria-Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine
- Marco Boniardi – Endocrino-Chirurgo, SS Chirurgia Endocrina - SC di Chirurgia Generale Oncologica e Mininvasiva, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano
- Marina Carotti – Radiologa, Clinica di Radiologia, Dipartimento Scienze Radiologiche, AOU delle Marche, Ancona, Università Politecnica delle Marche
- Elena Castellano – Endocrinologa, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo
- Cristiana Cipriani – Internista, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardio-vascolari, Sapienza Università di Roma
- Cristina Eller-Vainicher – Endocrinologa, Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano
- Sandro Giannini – Nefrologo, Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università di Padova
- Maurizio Iacobone – Endocrino-Chirurgo, Unità di Endocrino-Chirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastro-enterologiche, Università di Padova
- Francesca Pace – avvocato, rappresentante dei pazienti, Milano
- Antonio Stefano Salcuni – Endocrinologo, SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria-Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine
- Federica Saponaro – Endocrinologa, Unità di Biochimica Endocrina, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa
- Stefano Spiezia – Endocrino-Chirurgo, UO Chirurgia Endocrina ed Ecoguidata, Ospedale del Mare, Napoli
- Annibale Versari – Medico-nucleare, SC Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
- Guido Zavatta – Endocrinologo, UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, IRCCS AOU di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Gruppo Metodologico

- Debora Antonini, Michele Basile, Agostino Fortunato (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)
- Alexia Giovannazzi (Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento)
- Zuzana Mitrova, Rosella Saule, Simona Vecchi (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio)

Commissione Linee Guida AME

- Alessandro Scoppola (Coordinatore)
- Agostino Paoletta
- Enrico Papini
- Roberto Attanasio
- Roberto Novizio
- Agnese Persichetti
- Irene Samperi

Revisori

- Giorgio Calò – Endocrino-Chirurgo, Presidente SIUEC, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari
- Filomena Cetani – Endocrinologa, Unità di Endocrinologia 2, Ospedale Universitario di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
- Luisella Cianferotti – Endocrinologa, Dipartimento Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Unità della Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, AOU Careggi, Firenze
- Sabrina Corbetta – Endocrinologa, Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi; Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università di Milano
- Marialuisa De Rimini – Medico-nucleare, Presidente AIMN, UOC Medicina Nucleare, AORN Ospedale dei Colli, Napoli
- Alberto Falchetti – Endocrinologo, Laboratorio di Ricerca Clinica e Sperimentale sul Metabolismo Osseo, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano
- Giovanni Iannetti – Radiologo, Presidente SIUMB, Unità di Ecografia, Ospedale S. Spirito, Pescara
- Stefano Laureti – MMG, Convenzionato con il SSN, USL Umbria 1, Perugia
- Celestino Pio Lombardi – Endocrino-Chirurgo, UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma
- Bruno Madeo – Endocrinologo, UOC di Endocrinologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
- Claudio Marcocci – Endocrinologo, Unità di Endocrinologia 2, Ospedale Universitario di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
- Sandro Mazzaferro – Nefrologo, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma
- Piergiorgio Messa – Nefrologo, Presidente SIN, Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Vittorio Miele – Radiologo, Dipartimento di Radiologia d'Emergenza, Ospedale Universitario Careggi, Firenze
- Salvatore Minisola – Internista, UOC Medicina Interna A, Malattie Metaboliche dell'Osso, Ambulatorio Osteoporosi e Osteopatie Fragilizzanti, Sapienza Università di Roma
- Andrea Palermo – Endocrinologo, Unità di Malattie Tiroidee e Osteo-Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
- Jessica Pepe – Internista, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardio-vascolari, Sapienza Università di Roma
- Alfredo Scillitani – Endocrinologo, UO di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)
- Laura Tonzar – Infermiera, SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria-Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine

Segreteria organizzativa: Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti (> 18 anni) con iperparatiroidismo primario (IPP) sporadico non sindromico e/o ereditario, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento dell'IPP, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per l'IPP sporadico nell'adulto.

Non verranno qui considerati i casi che riguardano i minori di 18 anni, le donne in gravidanza o durante l'allattamento, le forme familiari e genetiche, il carcinoma paratiroideo e le forme di IPP normocalcemico.

Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l'omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target. La popolazione di pazienti adulti con IPP sporadico è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. L'inclusione di soggetti affetti da IPP dai 18 anni di età in su (in particolare per la fascia di età compresa fra 18-50 anni) comporta la possibilità di imbattersi in forme genetiche di IPP, sindromiche e non, con anticipo dell'insorgenza rispetto all'età media dell'insorgenza dell'IPP nella popolazione italiana generale. Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate tramite una ricerca bibliografica specifica e mediante la partecipazione di un paziente al gruppo di elaborazione della LG.

Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con IPP, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello e medici di medicina generale (MMG). La LG è inoltre un riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per raggiungere una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione dell'IPP.

Setting e contesto assistenziale

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ambulatoriale e ospedaliero.

1 INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. EPIDEMIOLOGIA

L'iperparatiroidismo primario (IPP) è la terza malattia endocrina più frequente ed è la causa più comune di ipercalcemia nel paziente non ospedalizzato.

La forma sporadica di IPP è la più frequente (90-95% dei casi); a tutt'oggi non sono stati identificati sicuri fattori di rischio clinico, anche se una pregressa irradiazione della regione del collo e il trattamento protratto con sali di litio sembrano avere un ruolo predisponente (1,2).

Le **forme ereditarie** di IPP non superano il 5-10% dei casi totali. La più comune è la MEN-1 (> 80% dei casi), caratterizzata da neoplasie multiple, endocrine e non, in cui l'IPP è la manifestazione più frequente, con una penetranza completa entro la quinta decade di vita. Altre forme ereditarie comprendono MEN-2A, MEN-4, IPP-*jaw tumor syndrome*, IPP familiare isolato, IPP neonatale, ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) (3). In questo documento non verranno affrontate le forme genetiche ereditarie, sindromiche e non, poiché estremamente variegata e caratterizzate da una serie di comorbilità che comportano la necessità di una gestione personalizzata in centri specialistici di 3° livello, con *task-force* multi-disciplinare in base alla loro espressione.

Il **carcinoma paratiroideo** è raro (< 1%) (4) e non rientra nella pratica clinica comune, per cui la sua gestione non viene trattata in questo documento, pur rappresentando un'entità clinica da considerare per la diagnosi differenziale. Discorso analogo vale per l'adenoma atipico che non sarà oggetto di questa LG (5).

L'**adenoma paratiroideo** singolo è responsabile di circa l'85% dei casi di IPP, mentre nei restanti la malattia è multi-ghiandolare. Quest'ultima è di riscontro più frequente nelle forme ereditarie di IPP.

Il profilo epidemiologico è cambiato negli ultimi decenni. Attualmente, l'**incidenza** stimata è di circa 20 casi/100 000/anno e la **prevalenza** è tra 0.1% e 0.4%, che supera il 2% nelle donne dopo i 55 anni, con picco nella settima decade di vita. L'IPP è più frequente nelle donne rispetto agli uomini, con un rapporto di 3:1, che aumenta a 5:1 nella popolazione anziana europea. L'incidenza di malattia è invece simile nei due sessi prima dei 45 anni di età.

La presentazione clinica dell'IPP è profondamente cambiata negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi occidentali, ove la forma asintomatica è attualmente quella più frequentemente diagnosticata. A questo hanno fortemente contribuito il dosaggio automatizzato della calcemia e l'introduzione dello *screening* biochimico-strumentale per l'osteoporosi, che hanno determinato un incremento di 4-5 volte dell'incidenza di IPP, in gran parte attribuibile al riconoscimento

occasionale di pazienti con forme asintomatiche (1,2).

Nelle ultime decadi è stata descritta una forma normocalcémica di IPP (nIPP), caratterizzata da livelli elevati di PTH in presenza di livelli persistentemente normali di calcemia (corretta per albumina o mediante misurazione del calcio ionizzato). Non è ancora chiaro se si tratti di una forma iniziale di IPP classico, soprattutto quando la calcemia è nel terzo superiore del *range* della popolazione di controllo, oppure di una entità nosografica distinta. La diagnosi di nIPP richiede l'esclusione di tutte le cause secondarie di incremento del PTH, quali, a titolo d'esempio, uso di terapie interferenti, deficit di vitamina D, insufficienza renale cronica, malassorbimento (6). L'epidemiologia e la gestione dell'nIPP sono tuttora controversi (7), motivo per il quale non sarà argomento di questo documento.

1.2. CLINICA

Si distinguono due forme:

- **sintomatica**, cioè con complicanze clinicamente manifeste, quali ad esempio fratture, osteite fibroso-cistica e coliche renali;
- **asintomatica**, nella quale non vi è evidenza di chiari segni/sintomi di malattia e che solitamente viene evidenziata da esami di *routine*.

La forma asintomatica, benché clinicamente silente, può distinguersi a sua volta in IPP **asintomatico complicato** (se c'è coinvolgimento d'organo bersaglio) o IPP **asintomatico non complicato** (se tale coinvolgimento non è presente). Ad esempio, la scoperta di bassa densità minerale ossea mediante DXA (*dual X-ray absorptiometry*) o di un calcolo renale mediante ecografia in un paziente con IPP senza segni/sintomi di malattia e quindi asintomatico lo definisce "paziente con IPP asintomatico complicato", per indicare che ha coinvolgimento di organi bersaglio (osso e rene) ma che l'IPP fino alla sua diagnosi è stato asintomatico (8).

In Italia, attualmente, la maggior parte dei pazienti con IPP è caratterizzata da ipercalcemia asintomatica. Nell'80% circa dei casi la diagnosi di IPP è successiva al riscontro di elevati livelli di calcemia in un prelievo ematico eseguito nell'ambito di esami di *routine* in almeno due occasioni, a distanza di almeno due settimane. I livelli di calcemia, nella maggior parte dei casi, sono modestamente aumentati e non associati a sintomi. Il restante 20% circa dei pazienti affetti risulta invece sintomatico e i segni e sintomi derivano sia dall'aumentata secrezione di PTH per sé sia dall'ipercalcemia/ipercalcemia. L'assenza di sintomatologia classica conclamata, tuttavia, non esclude la presenza di possibili complicanze legate alla patologia. Anche se le complicanze classiche dell'IPP sono a carico del rene (urolitiasi, nefrocalinosi, danno renale) e dello scheletro (ridotta massa ossea rispetto all'atteso, osteoporosi, fratture), molti studi hanno più recentemente evidenziato come possano manifestarsi alterazioni a carico dell'apparato cardio-vascolare (CV) e neuro-psicologiche e come, più in generale, questa patologia possa avere un impatto sulla qualità della vita (QoL) (9,10). Tuttavia, per quanto riguarda queste ultime complicanze mancano studi randomizzati su larga scala che dimostrino un miglioramento dopo paratiroidectomia.

Ipercalcemia, ipercalcemia, urolitiasi

L'**ipercalcemia** è uno dei segni biochimici caratteristici dell'IPP. Nella maggior parte dei pazienti i livelli di calcemia sono solo modestamente aumentati, solitamente entro 1 mg/dL sopra il limite superiore dei livelli di normalità o comunque < 12 mg/dL, che rientrano in quella che viene definita ipercalcemia lieve. Raramente possono invece presentare livelli diagnostici per ipercalcemia moderata (12-14 mg/dL) o grave (> 14 mg/dL).

Poiché il calcio ematico ha un ruolo fondamentale in un'ampia varietà di funzioni cellulari (attività neuro-muscolare, funzione secretoria, trasduzione del segnale), la variazione dei livelli di calcemia al di fuori del *range* di normalità può portare allo sviluppo di una serie di segni e sintomi. La sintomatologia legata all'ipercalcemia, tuttavia, spesso correla più con la rapidità dell'insorgenza che con il grado di ipercalcemia di per sé. I pazienti con IPP, avendo ipercalcemia cronica, sono spesso asintomatici o pauci-sintomatici (11). Un'ipercalcemia cronica che aumenta nel breve tempo per fattori concomitanti quali allettamento o disidratazione, può dare sintomi: inizialmente stipsi, nausea, vomito, dolore addominale e perdita di appetito; successivamente, in caso di ulteriore peggioramento dei livelli di ipercalcemia (> 14 mg/dL), possono presentarsi sintomi neurologici (come confusione, disturbi emotivi, delirio, allucinazioni fino al coma) e sintomi muscolari (astenia); infine possono manifestarsi alterazioni del ritmo cardiaco che possono portare al decesso. Questa condizione viene definita crisi ipercalcémica e rappresenta un evento raro (12), ma da tenere sempre in opportuna considerazione.

Le più importanti manifestazioni renali dell'IPP includono la nefrolitiasi, l'ipercalcemia e la nefrocalinosi. La **nefrolitiasi** è presente in circa il 15-20% dei pazienti con IPP. I calcoli sono composti nella maggior parte dei casi (73-79%) da ossalato di calcio e in una percentuale più bassa (21-22%) da fosfato di calcio (13). L'**ipercalcemia**, definita più correttamente come escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die o alternativamente come calciuria nelle 24 ore > 250 mg nelle donne e > 300 mg negli uomini (13), è favorita dagli elevati livelli di calcitriolo, secondari allo stimolo del PTH, che determinano aumento del calcio assorbito a livello intestinale e aumentata filtrazione di calcio a livello renale (14). L'ipercalcemia è sicuramente uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di nefrolitiasi (15). I soggetti con IPP e calcoli renali presentano calciuria più elevata rispetto ai soggetti senza calcoli renali, e in un terzo di questi l'ipercalcemia è molto marcata. Inoltre, anche la presenza di alcuni polimorfismi a carico del recettore del sensore del calcio (CaSR) è

risultata associata a maggior rischio di nefrolitiasi (16). Il rischio di calcolosi, tuttavia, non è spiegato dalla sola aumentata escrezione di calcio: iperossaluria, ipocitraturia, ipomagnesiuria e scarsa idratazione, e, in misura minore, basso apporto di calcio alimentare, elevata assunzione di ossalati, proteine animali e sodio sono ulteriori fattori di rischio per la formazione dei calcoli, sia di ossalato di calcio, sia di fosfato di calcio (14,15).

Nei pazienti con calcolosi renale ed escrezione di calcio nei limiti, non si può escludere che la causa della nefrolitiasi sia diversa dal punto di vista eziologico dalle alterazioni tipiche dell'IPP. In questi soggetti l'analisi del calcolo, ove possibile, può essere utile per capire l'eventuale ulteriore causa patogenetica (i.e. iperuricemia determinante formazione di calcoli di urato) (17).

Nel 22% circa dei pazienti possono essere presenti calcoli renali clinicamente silenti, motivo per cui è importante andarne a ricercare la presenza anche nei pazienti asintomatici (18).

Danno renale

Da lungo tempo si ritiene che l'IPP possa associarsi a qualche grado di insufficienza renale cronica (IRC) (19-21).

Non sono ancora del tutto note le ragioni esatte in grado di spiegare l'IRC nell'IPP. Si ritiene che la gravità dell'IPP non sia correlata al grado di IRC (22). Si ritiene che anche nell'IPP il ruolo di maggiore rilievo sia svolto dai comuni fattori di rischio per IRC (età, ipertensione arteriosa, obesità, resistenza insulinica), più che dalla gravità della malattia endocrina (23). D'altra parte, la presenza di IRC sembra associarsi a complicanze e a un decorso meno favorevole dell'IPP ed è nota l'associazione tra ipercalcemia grave ed episodi di insufficienza renale acuta. È stato ipotizzato che un peggioramento della funzione renale possa ulteriormente concorrere all'aumento dei valori di PTH in soggetti con IPP (2). Anche in considerazione di queste ragioni e pur in assenza di evidenze conclusive, si ritiene che nei pazienti con IPP ed eGFR < 60 mL/min sia indicata la paratiroidectomia (PTX) (9).

In conclusione, la funzione renale può essere compromessa nei pazienti con IPP. Il grado della sua compromissione non può essere messo in relazione solo con la presenza di calcificazioni renali. L'IRC può condizionare il peggioramento della densità ossea e l'ulteriore aumento dei valori di PTH.

Danno osseo

Le complicanze scheletriche sono tra le manifestazioni cliniche di più comune riscontro nell'IPP. È noto come il danno scheletrico sia evidente in tutti i fenotipi in cui è comunemente classificata la malattia, ovvero IPP sintomatico, asintomatico e normocalcemico (24).

Dal punto di vista biochimico, i livelli sierici dei marcatori del *turn-over* scheletrico, in particolare di riassorbimento, sono più elevati nei soggetti con IPP rispetto a soggetti sani di pari età e sesso (25).

Nella pratica clinica attuale nei paesi occidentali alcuni quadri clinici, quali osteite fibroso-cistica (tipica della forma sintomatica di IPP, caratterizzata da dolori ossei e tumori bruni), condro-calcinosi e pseudo-gotta, non sono più di frequente riscontro (24). Nei pazienti in cui non vi è evidenza di osteite fibroso-cistica e nei soggetti con IPP asintomatico, l'utilizzo di tecnologie non invasive ha permesso, nelle ultime 5 decadi, di definire il fenotipo scheletrico (26), con il frequente riscontro di ridotta massa ossea rispetto all'atteso, osteoporosi e fratture da fragilità anche asintomatiche (27).

La densità minerale ossea (BMD), misurata tramite metodica DXA, è tipicamente ridotta nei siti scheletrici con prevalenza di osso corticale (radio e collo del femore), mentre vi è minor compromissione a livello dell'osso trabecolare (vertebrale) (28,29). Nel 50-60% dei pazienti con IPP (e in percentuale ancor maggiore nelle donne in post-menopausa) si riscontra osteoporosi rilevata all'esame densitometrico (24). I dati desunti dagli studi sulla DXA confermano quanto osservato storicamente negli studi di isto-morfometria da campioni biotici di cresta iliaca (ottenuti in pazienti che venivano etichettati a quel tempo come asintomatici): compromissione prevalente dell'osso corticale, con riduzione dello spessore e aumento del *turn-over*, incremento del volume e dello spessore trabecolare, nonché del numero delle trabecole (30).

Nonostante questi dati, è stato dimostrato come in realtà sia l'osso trabecolare che quello corticale siano coinvolti nelle manifestazioni scheletriche dell'IPP. Dati da studi osservazionali, prospettici e relative meta-analisi della letteratura hanno, infatti, dimostrato che nei pazienti con IPP è aumentato il rischio fratturativo, a livello vertebrale e del polso, mentre non vi sono dati sufficienti relativi alle fratture femorali (24,31). La prevalenza di fratture vertebrali nei pazienti con IPP oscilla dall'1.7% al 48%; la notevole discrepanza può essere addebitata alle diverse popolazioni studiate, in termini di origine etnica e fenotipo biochimico-clinico dell'IPP (24). Osteoporosi e fratture da fragilità sono particolarmente frequenti nelle donne in post-menopausa, negli anziani e nei pazienti con ridotto BMI (24). Altri fattori di rischio associati all'aumentata prevalenza di fratture vertebrali sono l'età della menopausa e i valori ridotti di BMD a livello della colonna lombare e del radio (32,33). Inoltre, è stato segnalato che la valutazione della micro-architettura dell'osso trabecolare tramite *trabecular bone score* (TBS), il cui valore risulta significativamente ridotto nei pazienti con IPP, permette di aumentare la capacità predittiva nei riguardi del rischio di fratture vertebrali nelle donne in post-menopausa e negli uomini anziani, anche indipendentemente dalla BMD (32,34,35), ma questo dato non è stato confermato da uno studio successivo (36).

Infine, studi clinici in pazienti con IPP hanno utilizzato una metodica non invasiva per lo studio della qualità dell'osso, la tomografia computerizzata quantitativa periferica ad alta risoluzione (HRpQCT) (37,38), dimostrando la riduzione della BMD volumetrica a livello dell'osso corticale e trabecolare, del numero di trabecole e l'aumento della separazione delle trabecole, l'aumento della porosità e la riduzione della rigidità dell'osso corticale (37,38). I dati HRpQCT relativi

alla qualità dell'osso trabecolare hanno mostrato una correlazione significativa con i valori di TBS (28).

Altre manifestazioni non classiche/tipiche

Complicanze cardio-vascolari

Numerosi studi hanno valutato negli ultimi anni la presenza di un coinvolgimento dell'apparato CV nell'IPP. I dati al riguardo sono contrastanti, sia per ciò che concerne la prevalenza di fattori di rischio CV nell'IPP, sia per quanto riguarda l'efficacia della PTX nella riduzione del rischio CV (39).

Nei pazienti con IPP è aumentato il **rischio aritmico** (24). L'ipercalcemia si correla con l'accorciamento dell'intervallo QT e il potenziale allungamento del PR (40). Durante test al ciclo-ergometro, si osserva aumento dei battiti ectopici ventricolari nei pazienti con IPP rispetto ai soggetti sani, in associazione agli elevati livelli di calcemia (40).

È riportata una prevalenza di ipertensione arteriosa nell'ordine del 30-65%, di diabete mellito nell'8%, di sindrome metabolica nell'8-59% (24,39). Per quanto riguarda quest'ultima, una recente meta-analisi riporta come solo l'insulino-resistenza sia più frequente nei soggetti con IPP rispetto ai controlli, senza differenze di BMI tra i due gruppi (41).

I meccanismi associati all'aumento dell'**insulino-resistenza** nei pazienti con IPP sono (42):

- azione diretta di elevati livelli di PTH sulla disfunzione della cellula β -pancreatica e sul trasporto periferico del glucosio;
- riduzione della captazione del glucosio da parte dei tessuti determinata dall'ipercalcemia cronica.

Fattori potenzialmente coinvolti nella patogenesi dell'**ipertensione arteriosa** nell'IPP sono (42,43):

- l'ipercalcemia è una possibile causa diretta di ipertensione e danno CV;
- l'azione di vaso-costrizione del PTH sulle cellule muscolari lisce vasali;
- l'iperstimolazione da parte del PTH dei meccanismi di vaso-costrizione in risposta a stimoli vasopressori;
- la correlazione tra aumento dei livelli sierici di PTH e di aldosterone.
- l'aumento del rapporto aldosterone-renina, i cui valori sono stati descritti come direttamente correlati ai valori di pressione sistolica e diastolica notturne, in particolare nei pazienti con i livelli sierici più elevati di PTH.

Per ciò che concerne la **dislipidemia**, nei pazienti con IPP rispetto ai controlli è descritta una riduzione dei livelli sierici di colesterolo HDL, con aumento di colesterolo LDL e trigliceridi (41,44).

Negli studi clinici in pazienti con IPP sono state comunemente descritte alterazioni del **rimodellamento cardiaco**. In particolare, rispetto ai controlli risulta aumentata la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), noto fattore di rischio di mortalità CV, in relazione agli elevati livelli di PTH, che determina una disfunzione diastolica (39,42). I meccanismi principali alla base della disfunzione ventricolare sembrano l'azione diretta del PTH sui cardiomiociti, insieme all'aumento, determinato dallo stesso, delle resistenze periferiche (42).

La patologia CV è stata associata ad un incremento della **mortalità** in numerosi studi clinici, anche se i dati al riguardo non sono univoci nel definire una diretta correlazione (24).

Alterazioni neuro-psichiche e qualità della vita

Nell'IPP sono descritti numerosi sintomi neuro-psichici e cognitivi, che includono depressione, ansia, irritabilità, ottundimento, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, apatia, alterazioni della personalità, fino a psicosi, idee suicidarie, alterazioni cognitive, demenza, allucinazioni (45). La grande eterogeneità degli studi che prendono in considerazione fenotipi diversi di IPP, la carenza di questionari specifici validati e di un approccio neuro-psicologico mirato, rendono conto della variabilità dei dati in questo ambito.

L'impatto dei sintomi neuro-psichici e cognitivi sulla vita quotidiana dei pazienti con IPP è stato valutato attraverso questionari dedicati alla **QoL**, per lo più utilizzando questionari aspecifici come *Short Form Health Surveys* (SF-36) e più recentemente questionari specifici per IPP come il PHPQoL-16 (46,47).

È necessario sottolineare l'importanza della valutazione dei sintomi neuro-psicologici e l'alterazione della QoL nei pazienti con IPP, che possono percepirli come fortemente invalidanti, al punto che anche l'efficacia delle cure può esserne compromessa o fortemente ridotta. Specialmente nei casi in cui si conduca una vita molto attiva o si svolga un lavoro che richieda un impegno intellettuale elevato e costante, l'insorgenza di disturbi del sonno (con alternanza di sonnolenza frequente e insonnia) e l'alterazione delle funzioni cognitive, con sensazione di lentezza nell'apprendimento e nella comprensione e di minor memoria, provocano senso di precarietà, sfiducia nel futuro, paura di non poter più attendere autonomamente, in un tempo molto prossimo, alle attività della vita quotidiana; in taluni momenti, timore di non poter avere un futuro, o di essere destinati a un'esistenza monca sotto tutti i punti di vista contribuiscono certamente a peggiorare, non solo la QoL, ma la reattività stessa alla patologia in corso. Tant'è che il miglioramento di tali sintomi e dell'umore in generale porta con sé conseguenze altrettanto positive su tutta la sintomatologia neuro-psichica e cognitiva. L'intervento di PTX e l'idea di avvenuta "eliminazione del problema" che ne consegue, danno la percezione di un miglioramento generalizzato immediato, in cui tutti i sintomi sembrano regredire rapidamente. Col tempo, tuttavia, si acquista la consapevolezza che non tutto torna ad essere esattamente come prima dell'insorgere della patologia: resta una sorta di calo di energia e di rapidità di pensiero e i disturbi del sonno non spariscono del tutto, come se permanesse, in altri termini, una "memoria" della sintomatologia pregressa. Non può essere trascurato che il medico, oltre ad esercitare il suo ruolo sul piano strettamente clinico-terapeutico, può essere determinante nella gestione della sintomatologia sopra

descritta. Una chiara e solida prospettiva di guarigione, o comunque la rassicurazione circa la sicurezza delle procedure diagnostico-terapeutiche, sono elementi decisivi per una gestione equilibrata e più serena della sintomatologia psico-cognitiva e per un complessivo miglioramento della QoL. Per i pazienti affetti da IPP, in altri termini, il rapporto empatico con il clinico può assumere un rilievo decisivo nel percorso di cura, in una visione olistica della patologia che affronti con la dovuta attenzione anche le alterazioni per le quali non è stata ancora comprovata la relazione causale con la malattia.

1.3. DIAGNOSTICA BIOCHIMICA

La diagnosi di IPP si basa sulle alterazioni dei parametri del metabolismo calcio-fosforico. Il termine IPP sottintende un eccesso di secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi, svincolata dai meccanismi di controllo fisiologici, ovvero autonoma e inappropriata rispetto alle concentrazioni di calcio sieriche, che risultano elevate. Dal momento che il calcio sierico è legato all'albumina per circa il 50%, per definire un IPP si considera la **calcemia corretta** per albumina. Ridotti livelli di albumina, pertanto, possono nascondere un aumento della calcemia reale. L'accorgimento più utilizzato per correggere la calcemia è l'utilizzo della seguente formula (8):

$$\text{calcemia corretta (mg/dL)} = \text{calcemia (mg/dL)} + 0.8 * [4 - \text{albuminemia (g/dL)}].$$

Anche il dosaggio del **calcio ionizzato** è utile a definire un quadro di ipercalcemia, specialmente in presenza di livelli elevati di albumina, o quando la calcemia corretta risulta nella norma o ai limiti superiori, condizione in cui un IPP di grado lieve potrebbe essere classificato erroneamente come normocalcemico (48).

Il PTH determina una riduzione del riassorbimento del fosfato da parte del tubulo renale, determinando una **fosfatemia** molto spesso ai limiti inferiori della normalità, o anche francamente ridotta. L'azione sovra-fisiologica dell'eccesso di PTH conduce, quindi, a un aumento del rapporto calcio/fosfato sierico rispetto alla popolazione generale (49).

Un deficit di **25OH-vitamina D** può essere causa di iperparatiroidismo secondario. Anche i pazienti con IPP con deficit di vitamina D possono presentarsi con valori di PTH più elevati e di calcemia lievemente inferiori, sebbene nel *range* di normalità, potendo quindi portare a classificare erroneamente un IPP classico come normocalcemico (50). La diagnosi biochimica dell'IPP è, quindi, dipendente dallo stato di sufficienza o meno di vitamina D, intesa come livelli di 25OH-vitamina D sierica sopra una determinata soglia (30 ng/mL).

Tra le ipercalcemie PTH-dipendenti che entrano in diagnosi differenziale con l'IPP si distingue l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), geneticamente determinata (dipendente da un'alterazione del CaSR). Valori di *clearance* del calcio/*clearance* della creatinina < 0.01 sono suggestivi di FHH, se > 0.02 generalmente escludono questa condizione genetica, mentre nei casi dubbi l'analisi mutazionale dei geni associati a FHH aiuta per una diagnosi definitiva (51). Questa è la formula utilizzata per il calcolo:

$$\frac{([\text{UCa} \times \text{SCr}]/[\text{SCa} \times \text{UCr}])}{\text{dove 'Ca' e 'Cr' sono rispettivamente calcio e creatinina e 'U' e 'S' rispettivamente urinaria e sierica, tutti espressi in mg/dL.}}$$

dove 'Ca' e 'Cr' sono rispettivamente calcio e creatinina e 'U' e 'S' rispettivamente urinaria e sierica, tutti espressi in mg/dL.

Nella valutazione di una sospetta FHH è importante effettuare gli esami in condizione di normovitaminosi D e di normale introito alimentare di calcio e in assenza di fattori confondenti (es. diuretici tiazidici).

Le indagini biochimiche devono essere effettuate in assenza di eventuale terapia con litio e diuretici tiazidici (questa sospesa da almeno tre settimane), che possono determinare un aumento di PTH e calcemia, in quanto, rispettivamente, interferiscono con il *set-point* del CaSR presente sulla paratiroide, o aumentano il riassorbimento tubulare renale del calcio (9); se possibile, sospendere le terapie anti-riassorbitive ossee, che possono influenzare i livelli di calcio.

Con tutti gli accorgimenti del caso sopra-citati, **si pone quindi diagnosi biochimica di IPP in presenza di valori elevati di calcemia corretta per albumina, in presenza di PTH intatto elevato o inappropriatamente normale** (utilizzando un *kit* di dosaggio del PTH di 2^a o 3^a generazione), **in almeno due occasioni, a distanza di almeno due settimane** (9).

1.4. LOCALIZZAZIONE DI MALATTIA

Nella maggior parte degli individui, le ghiandole paratiroidi sono quattro, due superiori e due inferiori. Le paratiroidi superiori sono tipicamente **localizzate** a livello del passaggio fra terzo medio e terzo superiore del lobo tiroideo, quelle inferiori in corrispondenza del polo tiroideo inferiore o in posizione più caudale. Esiste, tuttavia, una certa variabilità inter-individuale, per cui in alcuni soggetti ce ne possono essere solo tre, in altri, al contrario, vi sono una o più ghiandole sovranumerarie. Le paratiroidi possono assumere localizzazioni ectopiche o comunque più craniali o caudali rispetto alla condizione normale. Le paratiroidi superiori ectopiche possono trovarsi all'interno del parenchima ghiandolare della tiroide (< 3%), al polo superiore del lobo tiroideo (< 1%), posteriormente alla faringe o all'esofago o nel mediastino superiore (1-4%). Le paratiroidi inferiori ectopiche possono trovarsi all'interno della tiroide (< 3%), al polo medio o inferiore del lobo tiroideo (7%), nel legamento tiro-timico (26%) o lungo la fascia carotidea (< 2%). Quando situate nel mediastino anteriore, le paratiroidi inferiori possono trovarsi all'interno del timo, posteriormente alla capsula timica o a contatto con i grandi vettori vascolari mediastinici. Sono inoltre possibili localizzazioni nella finestra aorto-polmonare.

Prima di discutere vantaggi e limiti delle diverse metodiche di *imaging*, è importante una **premessa**. **Le indagini di localizzazione non servono a porre diagnosi di IPP, ma servono esclusivamente come supporto alla strategia di cura chirurgica**, quando questa sia la strategia scelta. La diagnosi di localizzazione è indispensabile per un'eventuale

possibilità di terapia chirurgica mini-invasiva. Ne consegue quindi che:

1. le indagini di localizzazione non sono necessarie nei pazienti non candidati a chirurgia;
2. l'assenza di localizzazione non è una controindicazione alla terapia chirurgica.

Localizzazione mediante ecografia

Tra le metodiche di diagnostica per immagini, l'ecografia riveste un ruolo fondamentale (52-54). Per eseguire un **corretto studio ecografico** delle paratiroidi, è importante che il paziente sia posizionato sul lettino, con il capo iperesteso, con un cuscino sotto le spalle. L'esame viene condotto con sonde lineari a frequenze elevate (7.5-13 MHz), indicate per lo studio dei tessuti superficiali, mentre si utilizzano frequenze più basse (es. 5 mHz) per lo studio dei piani più profondi, specialmente nei pazienti obesi. Si possono poi utilizzare sonde convesse per l'esame della regione cervicale profonda e/o mediastinica superiore. L'indagine deve essere estesa al tratto cervicale distale, alla regione timica e al compartimento laterale del collo (localizzazioni peri-carotidiche, peri-vagali o all'angolo mandibolare). L'esame deve essere completato con scansioni longitudinali e oblique, che dalla regione mediana del collo devono raggiungere il piano del fascio vascolo-nervoso: questo consente di studiare la morfologia dei lobi tiroidei, la cartilagine cricoide, la trachea, l'esofago e può consentire di precisare il profilo di una lesione delle paratiroidi, definendone i rapporti con il lobo tiroideo. Talvolta è opportuno ricorrere a un esame "dinamico", invitando il paziente a ruotare il capo, a deglutire o a eseguire la manovra di Valsalva, consentendo l'affioramento della lesione paratiroidea in prossimità del margine tracheale, nei casi di localizzazioni retro-tracheali. È inoltre opportuna la valutazione dei linfonodi della regione anteriore e laterale del collo, specialmente nel sospetto di una lesione tiroidea e/o paratiroidea.

I principali **vantaggi** dell'ecografia sono costituiti dal basso costo, dalla facilità di esecuzione, dal non utilizzo di radiazioni o sostanze radioattive e dal fatto che consente una dettagliata caratterizzazione della sede della lesione e dei suoi rapporti con le altre strutture cervicali; è un'indagine fondamentale prima di ogni intervento, specialmente se mini-invasivo.

L'esame può essere integrato con indagine *color-power-Doppler*, per valutare la vascolarizzazione delle lesioni e/o delle aree di maggior interesse. La vascolarizzazione ghiandolare può aiutare, non solo nell'identificazione della lesione, ma anche per la diagnosi differenziale. Dai vari studi della letteratura l'ecografia ha dimostrato una sensibilità del 76-87%, con valore predittivo positivo del 93-97% e accuratezza diagnostica dell'88%.

I **limiti** dell'ecografia sono rappresentati dalla presenza di un gozzo multi-nodulare, in pazienti con collo corto e tozzo e dal fatto che non consente la visualizzazione di alcuni distretti, quali quello retro-tracheale, retro-esofageo e mediastinico; si tratta inoltre di una metodica fortemente operatore-dipendente.

In condizioni normali le ghiandole paratiroidi non sono identificabili, perché di piccole dimensioni, al di sotto della risoluzione della metodica, per il loro profilo piatto e discoide e per l'ecogenicità parenchimale non distinguibile dai tessuti adiacenti, in particolare tiroide e tessuto connettivo.

L'**identificazione pre-operatoria delle paratiroidi** mediante esame ecografico può essere utile nella pianificazione chirurgica (55).

Non esistono criteri ecografici utili a caratterizzare con sicurezza il profilo istologico di una lesione paratiroidea. Pertanto, nei referti le immagini riferibili a paratiroidi non devono essere riportate come "adenoma" o "iperplasia", ma devono essere usati solo termini descrittivi, come "paratiroide ingrandita". Nonostante questo, caratteristiche frequenti dell'**adenoma paratiroideo** sono quelle di apparire solitamente come formazione ovoidale, omogeneamente ipoecogena, a margini netti, ben distinta dal lobo tiroideo; talora si possono osservare calcificazioni e cisti contestuali, soprattutto negli adenomi di maggiori dimensioni. Le **paratiroidi iperplastiche** presentano generalmente dimensioni più ridotte (diametro longitudinale < 6-7 mm), ma questa non è una regola assoluta. Il **carcinoma paratiroideo** è estremamente raro e di solito si presenta come lesione di grosse dimensioni (> 30-40 mm), caratterizzata da margini irregolari, ma tali caratteristiche possono appartenere anche agli adenomi di maggiori dimensioni. Pertanto, il carcinoma paratiroideo può essere talora sospettato sul piano ecografico, ma non identificato con sicurezza in fase pre-chirurgica, a meno della presenza di metastasi documentate.

Esistono alcuni fattori che possono compromettere l'identificazione ecografica di una lesione paratiroidea, quali l'anomalia di sede, in particolare retro-tracheale o retro-esofagea, e le localizzazioni mediastiniche più caudali e profonde, la patologia paratiroidea multi-ghiandolare e l'aspetto ecografico atipico. Altrettanto importanti sono i **falsi positivi** ecografici, dovuti a noduli/pseudo-noduli tiroidei, tiroidite cronica autoimmune, linfonodi del compartimento centrale, schwannomi e neuromi post-chirurgici, anomalie vascolari o la presenza di altre masse cervicali.

Anche se non riguarda la localizzazione di malattia, un altro importante ruolo dell'ecografia è rappresentato dalla **valutazione degli effetti dell'IPP sugli organi bersaglio**, come i reni. Infatti, sebbene oggi l'incidenza di nefrolitiasi e nefrocalcolosi secondaria a IPP sia minore, grazie a efficaci percorsi diagnostico-terapeutici, la loro incidenza rimane, comunque, più elevata in questi pazienti rispetto alla popolazione generale (8).

Localizzazione mediante *imaging* medico-nucleare

Le metodiche medico-nucleari hanno avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni, dalla scintigrafia planare e tomografica (SPECT – *Single-Photon Emission Computed Tomography*) alla PET (*Positron Emission Tomography*), combinate, con sicuro vantaggio, in apparecchiature ibride come SPECT/TC, PET/TC, PET/RM.

La **scintigrafia** delle paratiroidi si avvale attualmente del radiofarmaco ^{99m}Tc -MIBI, un complesso cationico lipofilo, che si accumula nelle paratiroidi iperfunzionanti per l'aumentato numero di mitocondri. Questo radiofarmaco ha una captazione paratiroidea superiore a quella tiroidea e soprattutto un *wash-out* più lento nelle paratiroidi iperfunzionanti, per cui risulta particolarmente indicato nella scintigrafia con **tecnica a doppia fase**, consistente in una rilevazione precoce e una tardiva: in quest'ultima si evidenziano le paratiroidi iperfunzionanti. **Le paratiroidi normali non vengono visualizzate con la scintigrafia.**

Un'altra tecnica spesso impiegata è quella a **"doppio tracciante con sottrazione"**: i traccianti sono ^{99m}Tc -pertechnetato (captato dalla tiroide) e ^{99m}Tc -MIBI (captato da tiroide e paratiroidi iperfunzionanti). La sottrazione dell'immagine tiroidea ottenuta con ^{99m}Tc -pertechnetato dall'immagine tiroide-paratiroide iperfunzionante permette una migliore visualizzazione delle paratiroidi iperfunzionanti (Tiroide-Paratiroide meno Tiroide = Paratiroide).

La scintigrafia con ^{99m}Tc -MIBI può essere eseguita con tecnica SPECT, che permette la localizzazione tridimensionale delle lesioni, migliorando la sensibilità della metodica rispetto all'indagine planare.

Un ulteriore miglioramento dell'accuratezza diagnostica e della localizzazione anatomica si ottiene con la **tecnica ibrida SPECT/TC**. Recenti metanalisi hanno confermato la superiorità della SPECT/TC con ^{99m}Tc -MIBI, per la quale vengono riportati una *"Detection Rate"* dell'86-88%, sensibilità dell'84% e valore predittivo positivo del 95% (56-58).

Recentemente **l'imaging ibrido PET/TC** ha dimostrato un ulteriore miglioramento dell'accuratezza diagnostica nella localizzazione delle paratiroidi iperfunzionanti rispetto a SPECT e SPECT/TC. I radiofarmaci PET che si sono dimostrati più validi sono ^{11}C -colina e ^{18}F -colina, ma le loro caratteristiche fisiche hanno permesso un ampio uso clinico solo della **^{18}F -colina**, in quanto la sua emivita fisica (110 minuti) consente il trasporto del farmaco dai centri di produzione a centri di utilizzo anche lontani, mentre la ^{11}C -colina ha emivita breve (20 minuti) e necessita di un ciclotrone in loco per la produzione. Recenti studi riportano per la ^{18}F -colina PET/TC una sensibilità molto elevata (90%) e una *"detection rate"* fino all'80% anche in pazienti negativi o dubbi all'*imaging* precedente, peraltro con considerevole vantaggio dal punto di vista della radio-protezione rispetto alla MIBI-SPECT e TC (59,60). In una casistica altamente pre-selezionata di pazienti negativi all'*imaging* precedente, la ^{18}F -colina PET/TC ha permesso la localizzazione della paratiroide iperfunzionante in $\frac{3}{4}$ dei casi (61).

Alla luce di questi importanti risultati, recentemente (determina AIFA n. 113166, [GU 5 ottobre 2021](#)) il radiofarmaco Fluorocolina ^{18}F -cloruro è stato inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, per la localizzazione pre-operatoria di adenomi della paratiroide in caso di IPP dopo diagnostica per immagini convenzionale (ecografia, scintigrafia con ^{99m}Tc -sestaMIBI o SPECT/TC) negativa o non conclusiva.

Localizzazione mediante *imaging* di secondo livello

Nell'ottica che nessuna delle metodiche di *imaging* per la localizzazione pre-operatoria possieda una sensibilità e specificità altamente performante, è oggi possibile un approccio multi-modale grazie allo sviluppo e implementazione delle metodiche di *imaging*. Il **ruolo** dei test di secondo livello (oltre che nelle forme familiari non oggetto di questa LG) è cruciale in alcune situazioni cliniche:

- localizzazione della paratiroide iperfunzionante ectopica;
- *imaging* di primo livello dubbio o discordante;
- persistenza/recidiva;
- laddove sia richiesta un'informazione anatomica accurata e dettagliata.

La **tomografia computerizzata multi-fase in 4 dimensioni** (4D-TC) è una metodica relativamente recente, sperimentata per la prima volta nel 2006 nel campo dell'*imaging* delle paratiroidi (62). L'associazione delle tre dimensioni spaziali con la quarta dimensione del tempo rende conto del nome. È una metodica multi-fase, con protocolli che includono 3 o 4 fasi: una fase senza contrasto, una fase arteriosa, una fase venosa e una fase venosa ritardata, laddove sia inclusa la quarta fase (63). La metodica consente di coniugare l'informazione anatomica con quella funzionale e fornisce immagini anatomicamente molto dettagliate, consentendo la visualizzazione delle differenze di perfusione tra il tessuto paratiroideo iperfunzionante (per esempio rapida captazione e rapido *wash-out*) e tessuto paratiroideo normale o altri tessuti del collo (62,64). L'adenoma paratiroideo apparirà alla 4D-TC come lesione solida nodulare con caratteristico incremento contrastografico in fase arteriosa e progressiva riduzione in fase venosa, spesso con evidente polo vascolare (65). I **vantaggi** della metodica comprendono i brevi tempi di acquisizione e l'elevata risoluzione spaziale, soprattutto nel rilevare ghiandole di piccole dimensioni o ectopiche. Gli **svantaggi** risiedono nella dose di radiazioni elevata, almeno nel protocollo classico (92 mGy contro 1.6 mGy di una scintigrafia con ^{99m}Tc -sestaMIBI), la possibilità di artefatti e possibili complicanze legate alla somministrazione del mezzo di contrasto (54). Una recente revisione sistematica, che includeva più di 2000 pazienti sottoposti a chirurgia dopo localizzazione con TC, evidenziava sensibilità del 73% per la corretta localizzazione del quadrante e dell'81% per il lato corretto (66). Nei casi di *imaging* di primo livello inconcludente, inoltre, la TC dimostrava sensibilità del 73% e specificità dell'86%, confrontata con la *performance* inferiore di ecografia e scintigrafia in 104 pazienti (67). Nei casi di persistenza/recidiva con indicazione al re-intervento la TC aveva sensibilità dell'88% e specificità del 54% in confronto con la scintigrafia in una coorte di 45 pazienti valutati prospetticamente (68). Altra metodica di secondo livello è la **RM**, che è stata utilizzata per le paratiroidi nei primi anni 2000, con una sensibilità

ampiamente variabile tra il 43% e il 94%, a seconda del centro e dell'esperienza degli operatori (69). Studi recenti con macchinari più moderni (3 Tesla) e protocolli implementati hanno evidenziato sensibilità e specificità > 97% anche per la ricerca di adenomi paratiroidei in sede ectopica (70). I protocolli utilizzati includono sia sequenze T1- che T2-pesate: l'adenoma delle paratiroidi ha tipicamente alto segnale nelle sequenze T2, con la tipica caratteristica della lesione definita "marmorizzata" (71). Al momento la RM delle paratiroidi rimane un esame di secondo o terzo livello, riservato a casi particolari e soprattutto nella localizzazione per il re-intervento o laddove non sia possibile utilizzare le altre metodiche (54). I **vantaggi** risiedono nell'assenza di radiazioni ionizzanti e nella possibilità di eseguire scansioni senza mezzo di contrasto e dunque nel possibile utilizzo in donne in gravidanza, in pazienti con insufficienza renale o in coloro che presentino allergie al mezzo di contrasto. Gli **svantaggi** sono tuttora legati ai costi, alla necessità di personale esperto, alla suscettibilità agli artefatti e all'incompatibilità nei pazienti con dispositivi tipo *pace-maker*.

Per entrambe le metodiche il vantaggio aggiuntivo è rappresentato dalla possibilità di essere coniugate alle metodiche moderne di medicina nucleare, ad esempio alla PET con ¹⁸F-Fluorocolina: in una recente revisione sistematica che comprendeva 23 studi e 1112 pazienti, nonostante la variabilità di protocolli inclusi, la PET con ¹⁸F-Fluorocolina in associazione con TC o RM, risultava superiore a tutte le altre metodiche *standard* (72).

In casi molto selezionati, per esempio re-intervento con *imaging* dubbio, è stato proposto il dosaggio del PTH sul liquido eluato dall'ago-aspirato. La metodica non è comunque standardizzata e la sua indicazione deve essere posta e la procedura eventualmente eseguita solo in centri con grande esperienza (73).

1.5. TERAPIA

1.5.1. Terapia chirurgica

La terapia chirurgica è l'unica cura dell'IPP (74).

Nonostante il profilo di sicurezza ed efficacia a favore della PTX anche nella popolazione di età avanzata (75-78), il bilancio rischio-beneficio deve essere valutato, perché l'età costituisce già di per sé un fattore che incrementa il rischio operatorio generale. Tuttavia, il fatto che le comorbilità frequenti nell'anziano incrementino il rischio di crisi ipercalcemica sintomatica (80) e la mancanza di dati sull'efficacia delle terapie farmacologiche in questa specifica categoria di pazienti, fanno comunque propendere verso la scelta chirurgica.

La chirurgia si pone come **obiettivo** primario la normalizzazione dei valori di calcemia e PTH.

L'intervento chirurgico di PTX è considerato il trattamento di elezione dell'IPP. Consiste nella rimozione della paratiroide patologica in caso di coinvolgimento uni-ghiandolare (usualmente un adenoma singolo, come accade nel 90-95% dei casi) o nella paratiroidectomia subtotale o totale con auto-trapianto nelle forme a coinvolgimento multi-ghiandolare (5-10% dei casi).

Tale chirurgia in centri di riferimento con chirurgo esperto è gravata da percentuali di **complicanze** ridotte (1-3%): infezioni di ferita, emorragie post-operatorie, disfonia per danno dei nervi laringei, ipoparatiroidismo permanente. È dimostrato che il chirurgo esperto ha minori percentuali di complicanze e maggiori percentuali di successo (79).

Le **percentuali di successo** nelle mani di chirurghi esperti (cioè con alti volumi di attività, definibili come superiori a 40 paratiroidectomie/anno) sono > 96% in caso di coinvolgimento uni-ghiandolare, mentre possono essere inferiori in caso di coinvolgimento paratiroideo multi-ghiandolare, per il rischio di recidiva/persistenza di malattia.

La **persistenza dell'IPP** dopo l'esplorazione chirurgica del collo (circa 4% dei casi) è dovuta, nella maggioranza dei casi, al mancato reperimento dell'adenoma paratiroideo, soprattutto se posto in sede ectopica; meno frequentemente all'incompleta asportazione in caso di coinvolgimento multi-ghiandolare (81).

L'esplorazione cervicale bilaterale (BNE) con asportazione delle paratiroidi di aspetto patologico è stato lungamente considerato l'**approccio chirurgico "standard"**; l'avvento di metodiche di *imaging* morfo-funzionale (ecografia, scintigrafia, RM, TC, PET), che hanno permesso in un'alta percentuale di casi di localizzare pre-operatoriamente con accuratezza la sede della paratiroide patologica, e l'introduzione del **dosaggio intra-operatorio del PTH** con metodo rapido in chemi-luminescenza, hanno reso possibile l'adozione di approcci "focalizzati" mini-invasivi ed eventualmente video-assistiti, diretti sulla paratiroide patologica, rendendo superflua l'identificazione delle restanti paratiroidi normali. Infatti, la breve emivita del PTH permette di ottenere una riduzione significativa dei suoi livelli dopo asportazione di tutto il tessuto paratiroideo patologico rispetto ai valori pre-ablativi, con valori predittivi di guarigione dell'IPP sporadico molto elevati. Sono stati proposti numerosi protocolli relativamente al *timing* di tale dosaggio (comunque solitamente eseguiti all'inizio dell'intervento e 10-15 minuti dopo la paratiroidectomia) e ai *cut-off* predittivi di guarigione (riduzione dei livelli post-ablativi di PTH maggiore del 50%, o del 70%, o normalizzazione dei valori) (82). Le percentuali di successo delle tecniche mini-invasive si sono dimostrate sovrapponibili a quelle della chirurgia tradizionale, con vantaggi sulla riduzione dei tempi operatori, sugli indici di complicanze e sul risultato estetico (83-94).

La BNE viene ancora proposta nei casi di IPP con *imaging* negativo o nel sospetto di un coinvolgimento multi-ghiandolare, come nelle forme di iperparatiroidismo ereditario.

Recentemente è stato proposto l'utilizzo di tecniche para-chirurgiche di ablazione delle paratiroidi patologiche, nei pazienti che rifiutino l'intervento di PTX o in presenza di comorbilità che lo controindichino. Tali **tecniche di termo-ablazione**, mediante impiego di laser, radio-frequenza, micro-onde e ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, sono condotte per via trans-cutanea eco-guidata e determinano necrosi coagulativa della ghiandola patologica, riducendone o

eliminandone l'ipersecrezione di PTH (95,96). Tali tecniche necessitano di ulteriori studi per verificarne gli esiti a lunga scadenza, e pertanto il loro ruolo non è stato considerato nella presente LG.

I **benefici** della PTX sulla funzione renale e sul metabolismo osseo sono stati ampiamente dimostrati, mentre non hanno ancora trovato una conferma i riflessi positivi sul sistema cardio-circolatorio e sulla sfera neurologica.

Funzione renale. Uno studio condotto su 109 pazienti con IPP dimostrava come nei soggetti con eGFR basale < 60 mL/min (12.8%) la PTX arrestasse il declino della funzione renale rispetto ai soggetti con eGFR basale più elevato, nei quali si assisteva a un peggioramento (97). Uno studio retrospettivo più recente (98) su 3585 pazienti con IPP dimostrava che la funzione renale declinava significativamente nei 1977 pazienti sottoposti a PTX (-4%) rispetto ai 1608 che non andavano alla chirurgia (-1%). Pur se non sono disponibili evidenze conclusive, valori di eGFR < 60 mL/min costituiscono un'indicazione alla PTX, che si associa a stabilizzazione della funzione renale in coloro in cui era già presente una compromissione.

Effetti ossei. La PTX è associata al miglioramento significativo di diversi esiti scheletrici nei pazienti con IPP. Gli RCT che hanno confrontato l'efficacia sulle complicanze scheletriche della chirurgia rispetto al trattamento conservativo con un *follow-up* di 1-5 anni hanno dimostrato come l'intervento determini successivamente un incremento della BMD a livello di diversi siti scheletrici. Una meta-analisi recente di tali studi ha dimostrato dopo 2-5 anni dalla PTX un incremento significativo della BMD lombare e del femore totale, ma non a livello del collo femorale e del radio (99). I dati relativi alla qualità dell'osso, derivati prevalentemente da studi osservazionali e da un singolo RCT, non evidenziano una reale efficacia della PTX sulla micro-architettura dell'osso trabecolare valutata tramite TBS: alcuni riportano un incremento significativo del TBS a 13-24 mesi dalla PTX, mentre altri non lo confermano (82,100-102). Lo studio di Cusano et al. (103) riporta invece dati sull'efficacia della PTX nel determinare il miglioramento di parametri qualitativi dell'osso misurati tramite HRpQCT: incremento a 24 mesi della BMD volumetrica dell'osso corticale e trabecolare, dello spessore corticale e del volume trabecolare, nonché miglioramento della rigidità e del carico di rottura. Infine, la recente meta-analisi di Ye et al (99) ha dimostrato, pur con evidenze di bassa qualità, come la PTX sia associata alla riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali a 1-5 anni, mentre i risultati non sono definitivi per le fratture non-vertebrali.

Effetti cardio-vascolari e metabolici. Gli effetti della PTX sembrano positivi in termini di riduzione dell'insulino-resistenza, valutata tramite *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), livelli di glicemia e insulinemia a digiuno e di incremento della risposta incretinica (41). I risultati degli RCT, così come di una recente meta-analisi, non sono concordi nel dimostrare il miglioramento dopo PTX di parametri correlati al rischio CV, quali insulino-resistenza, glicemia e colesterolemia (41,44,104,105). È stata segnalata una riduzione dei valori di pressione arteriosa, in particolare diurna, dopo PTX, non confermata da altri studi (106), nonché una riduzione della progressione della dislipidemia (41,104). Dopo PTX sembra possibile la reversibilità della disfunzione diastolica determinata da IVS nei soggetti con IPP (39,106), nonché la riduzione dei disturbi aritmici, con normalizzazione dell'intervallo QT (40). Non è stata però ancora dimostrata la riduzione della mortalità CV (24).

Effetti neuro-psicologici. In studi prospettici, senza gruppo di controllo, alcuni aspetti cognitivi risultavano migliorati dopo PTX (107,108). Un solo studio randomizzato su un piccolo gruppo di pazienti con IPP asintomatico ha utilizzato la RM funzionale, evidenziando dopo PTX un miglioramento della sonnolenza ma non di altri parametri cognitivi (109). Sulla base di questi studi, le LG del *Fifth International Workshop* non hanno ritenuto opportuno inserire i sintomi neuro-psichici tra le indicazioni alla PTX (8).

È stata riportata la presenza di alterazioni significative del *Mini-Mental State Examination* test nel 25% di un'ampia coorte di pazienti con IPP, sia sintomatici che asintomatici, con un significativo miglioramento dopo PTX (110). In piccoli gruppi di pazienti con IPP è stato evidenziato dopo la chirurgia un significativo e precoce miglioramento di test modulari computerizzati per la valutazione di prestazioni cognitive, memoria, attenzione, flessibilità, linguaggio, precedentemente alterati (111,112). Alcuni studi hanno evidenziato come depressione e ansia, più frequentemente riscontrati in pazienti con IPP rispetto ai controlli, migliorino significativamente dopo PTX rispetto a pazienti sottoposti solo a sorveglianza oppure a tiroidectomia per patologia tiroidea (46,112-114).

Qualità della vita. È stato riportato che i pazienti con IPP sottoposti a PTX vanno incontro a miglioramento di almeno una parte di domini della salute fisica e mentale rispetto ai controlli sottoposti a tiroidectomia per tireopatia benigna (116). Anche con il test PAS i punteggi migliorano dopo PTX, al contrario dei controlli (117,118). Una metanalisi di tre RCT ha evidenziato un significativo miglioramento nel gruppo sottoposto a PTX ma solo per alcuni domini inerenti alla QoL. Un recente RCT con *follow-up* di dieci anni ha evidenziato un miglioramento significativo dei pazienti sottoposti a PTX solo per il dominio vitalità (119).

Valutazione post-operatoria e rischio di recidiva. La determinazione post-operatoria della calcemia e del PTH è generalmente effettuata in prima giornata per valutare la risposta biochimica all'atto chirurgico e in particolare la necessità

di supplementazione precoce con calcio e/o calcitriolo (74). Infatti, in caso di ipercalcemia moderata o grave oppure di indici di *turn-over* osseo pre-operatori (es. fosfatasi alcalina, fosfatasi alcalina ossea e telopeptide C-terminale, CTX) significativamente aumentati, il paziente è esposto nell'immediato post-operatorio al rischio di ipocalcemia sintomatica da sindrome dell'osso affamato e/o da ipoparatiroidismo funzionale transitorio, con secondario aumento compensatorio di PTH che avviene più tardivamente. In questi casi è possibile somministrare dosi profilattiche di calcio (1-3 g/die) e/o calcitriolo (0.5-1.0 µg/die) per evitare crisi ipocalcemiche (93), monitorando calcemia e PTH in modo da consentire una progressiva diminuzione delle dosi fino alla sospensione. In assenza di sintomatologia o di ipocalcemia, è ragionevole misurare la calcemia corretta per albumina a 3 e 6 mesi dall'intervento chirurgico per confermare la completa guarigione dell'IPP. In questa fase è comunque opportuno garantire un introito ottimale di calcio e vitamina D attraverso la dieta o con supplementazione specifica. Una volta definita la certezza della cura dell'IPP a 6 mesi dall'intervento chirurgico, la calcemia può essere monitorata su base annuale per almeno 5 anni. Il tasso di recidiva di IPP a una media temporale di 10 anni dalla PTX sembra infatti basso (< 5%) (120), anche se non tutti gli studi concordano su tali numeri. Alcuni studi, infatti, hanno mostrato un significativo rischio di recidiva anche dopo 5 anni dalla PTX, in particolare nei pazienti più giovani e nei casi di malattia multi-ghiandola non riconosciuta come tale (121,122). Nei casi di malattia multi-ghiandola (es. adenoma doppio) o istologia compatibile con iperplasia paratiroidea appare quindi utile un monitoraggio annuale senza limiti temporali. Anche la giovane età del paziente dovrebbe imporre un *follow-up* temporale prolungato. Qualora la diagnosi istologica fosse compatibile con 'tumore paratiroideo atipico' o 'adenoma paratiroideo atipico' (123), si renderebbe invece necessario un *follow-up* biochimico precoce e ravvicinato per valutare l'andamento clinico nel tempo (124).

Follow-up e definizione di "guarigione". La terapia chirurgica consente di ottenere la guarigione della patologia paratiroidea in oltre il 96% dei casi (99). Per definire l'efficacia della chirurgia, è sufficiente la risoluzione biochimica della patologia paratiroidea, che si considera molto spesso come persistenza di calcemia nella norma dopo l'intervento di PTX. Una definizione più rigorosa di guarigione biochimica è data invece dalla normalizzazione sia della calcemia che del PTH (125). D'altronde, non è infrequente il rilievo post-operatorio di aumentati livelli di PTH. Infatti, ad un anno dall'intervento di PTX fino a un terzo dei pazienti può manifestare un persistente iperparatiroidismo associato a calcemia nella norma (126). Vari fattori sono stati associati al riscontro di PTH aumentato post-PTX, anche se il meccanismo non è ancora del tutto chiarito. Tra questi sono stati identificati età più avanzata e più alti valori di PTH pre-PTX (127,128), minori livelli pre-operatori di 25OH-vitamina D (128,129), maggiori dimensioni della neoformazione paratiroidea escissa (130), funzione renale ridotta (131) e indici di rimaneggiamento osseo più elevati nella fase pre-operatoria (130). È, quindi, tuttora dibattuta la necessità di misurare il PTH nei mesi successivi alla PTX, in quanto non sembra associato ad aumentato rischio di recidiva o persistenza di malattia (6). Nella fase post-operatoria, è altresì fondamentale garantire al paziente un normale introito di calcio e di vitamina D, che risultano fattori determinanti nella fisiologica secrezione di PTH. Pertanto, nel paziente post-PTX in assenza di ipercalcemia (o di calcemia ai limiti superiori di normalità), la misurazione di *routine* dei livelli di PTH non sembra rivestire alcuna utilità diagnostica. Al contrario della misurazione del PTH, quella della calcemia totale corretta per albumina e/o ionizzata consente di porre il sospetto diagnostico di persistenza o recidiva di malattia, qualora vengano rilevati in più occasioni valori oltre il *range* di normalità. L'**IPP persistente** è definito dalla persistenza del quadro biochimico di IPP con ipercalcemia riscontrabile nei primi 6 mesi dopo intervento di PTX. L'**IPP recidivo** è quindi definito come la ricomparsa di un quadro biochimico compatibile con IPP ipercalcemico dopo una iniziale PTX 'efficace', intesa come mantenimento di calcemia e PTH nella norma per almeno 6 mesi dopo l'intervento chirurgico (125).

1.5.2. Sorveglianza

I pazienti con IPP che non si sottopongono a intervento chirurgico di PTX possono andare incontro a progressione di malattia. Sebbene vi siano prove a favore di una stabilità della malattia, questa non dura all'infinito. Infatti, studi con lungo *follow-up* hanno mostrato che la malattia rimane stabile dal punto di vista biochimico per circa 10-11 anni, per poi presentare un modico incremento della calcemia; anche la BMD si mantiene stabile per circa 8 anni, per poi ridursi a livello del femore e soprattutto a livello radiale (132).

Inoltre, un recente studio su una coorte di pazienti anziani affetti da IPP seguiti longitudinalmente ha mostrato come il trattamento conservativo si associ a maggior rischio di qualsiasi frattura e di frattura di femore (94), mentre l'approccio chirurgico ne riduca il rischio (133).

Per quello che riguarda l'interessamento renale, altri studi mostrano che i pazienti con IPP seguiti conservativamente, perché affetti da malattia lieve e asintomatica, presentano una riduzione del filtrato glomerulare, con rischio maggiore di sviluppare insufficienza renale e litiasi renale (134). In questa stessa coorte di pazienti era stato osservato un aumento del rischio di mortalità, nonché di malattia CV fatale e non fatale. Comunque, il rapporto di causalità tra l'IPP e la mortalità CV rimane incerto, a causa della mancata riduzione della mortalità dopo intervento di PTX (135).

1.5.3. Terapie farmacologiche

Vitamina D

La prevalenza del *deficit* di vitamina D è maggiore tra i pazienti con IPP rispetto alla popolazione generale, a causa dell'incrementata conversione nella sua forma attiva operata dal PTH e dell'aumentato metabolismo epatico (136).

Nell'IPP il *deficit* vitaminico D sembra associato a fenotipi più gravi, in particolare sul versante osseo, con aumentato *turn-over* e ridotta BMD (137). Il deficit di vitamina D è stato anche identificato come fattore di rischio indipendente per ipocalcemia post-operatoria e per sindrome dell'"osso affamato" (138).

Le preoccupazioni relative agli effetti della supplementazione con vitamina D sul potenziale peggioramento dell'ipercalcemia nell'IPP non hanno trovato riscontro: una meta-analisi di 10 studi osservazionali su pazienti con IPP carenti di vitamina D, dopo supplementazione con diversi regimi non ha riportato alcuna variazione dei livelli di calcemia, fosfemia e calciuria, a fronte di un lieve calo dei livelli di PTH (139). L'unico RCT in doppio cieco che ha valutato la supplementazione di vitamina D nell'IPP è stato condotto in 40 pazienti, 26 settimane prima della PTX, utilizzando per 6 mesi colecalciferolo 2800 UI/die *vs* placebo. I risultati hanno mostrato aumento significativo dei livelli di vitamina D, diminuzione dei livelli di PTH, aumento della BMD a livello lombare, con stabilità del calcio sierico e urinario (100).

Cinacalcet

Il cinacalcet è un modulatore allosterico positivo del CaSR ed è l'unico calcio-mimetico disponibile in commercio in Italia. Agisce amplificando la sensibilità del CaSR allo ione calcio extra-cellulare, suo principale agonista (140), potenziando il *feed-back* inibitorio che la calcemia esercita sulle cellule paratiroidi, riducendo così in modo transitorio l'increzione del PTH e riducendo indirettamente la calcemia.

Una recente revisione sistematica sugli **effetti** del cinacalcet nell'IPP (141) ha riportato la normalizzazione dei livelli di calcemia nel 90% dei pazienti, con incremento significativo dei livelli di fosfato, mentre i livelli di PTH si sono normalizzati solo nel 10% dei soggetti.

Al momento non sono stati dimostrati effetti del cinacalcet sulle sequele dell'IPP, né sulla BMD a livello lombare, femorale o radiale, né sulla funzione renale. D'altra parte, l'utilizzo combinato di cinacalcet e bisfosfonati nell'IPP ha dimostrato un effetto protettivo a livello osseo (142).

In Italia cinacalcet può essere **prescritto** con ricetta RRL - medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. La prescrizione in Italia è autorizzata per ottenere la riduzione dell'ipercalcemia in pazienti adulti con IPP, nei quali la PTX sarebbe indicata sulla base dei valori di calcemia (in accordo con le relative LG di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

La **dose** iniziale di cinacalcet raccomandata nell'adulto per la gestione dell'ipercalcemia da IPP è pari a 30 mg per due volte al giorno per *os*, preferibilmente durante o subito dopo il pasto. La calcemia andrebbe misurata entro una settimana dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose di cinacalcet e monitorata per tutta la durata del trattamento.

Le **reazioni avverse** riportate più comunemente sono nausea e vomito, di entità da lieve a moderata e di natura transitoria nella maggior parte dei pazienti. Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza (se non isolati *case report*) né è noto se sia trasmesso nel latte materno.

Anti-riassorbitivi ossei

Gli effetti dei bisfosfonati in corso di IPP sono stati studiati su differenti esiti clinici, pur se in modo non estensivo. Inoltre, solo per alendronato esistono studi controllati verso *placebo* o nessun trattamento durante il corso della malattia.

Una recente revisione sistematica e metanalisi (99) ha preso in considerazione tre studi (143-145) in cui gli effetti della terapia con **alendronato** (10 mg/die o 10 mg a di alterni) della durata di 12-24 mesi è stata confrontata con gruppi di controllo in *placebo* (144,145) o nessun trattamento (143) in soggetti con IPP non candidati alla terapia chirurgica. Un solo studio, su soli 26 pazienti anziani (143), riportava dati sulle fratture, che non si verificavano in nessun paziente trattato con alendronato o di controllo. Nei 95 pazienti dei tre studi (143-145), la BMD aumentava in modo significativo a 1-2 anni di *follow-up* nei pazienti trattati con alendronato rispetto al gruppo di controllo. La valutazione metanalitica (99) non evidenziava variazioni significative di calcemia, PTH e calciuria delle 24 ore.

Uno studio condotto su una popolazione interamente maschile (146) ha confermato i benefici fin qui descritti per il sesso femminile.

Un RCT *vs placebo* ha valutato gli effetti sulla salute ossea della PTX da sola (28 pazienti) rispetto alla PTX associata ad **acido zoledronico** ev (28 pazienti, dose non precisata) per due anni (147). Venivano reclutati uomini di età > 50 anni e donne in menopausa con osteoporosi vertebrale e/o femorale riscontrata alla densitometria ossea. In entrambi i gruppi la BMD vertebrale aumentava in modo significativo, ma l'incremento era maggiore nel gruppo trattato con PTX + zoledronato rispetto ai pazienti trattati con sola PTX (+6.4% *vs* +3.0%). La BMD del collo femorale aumentava in modo significativo nei pazienti con PTX + zoledronato, ma non in quelli con sola PTX. Due pazienti con sola PTX svilupparono una frattura vertebrale, una delle quali traumatica.

Uno studio in aperto (148) ha valutato BMD vertebrale areale (DXA) e volumetrica, insieme con le proprietà geometriche ossee misurate alla tibia (pQCT) in donne in menopausa con IPP trattate con **risedronato** 35 mg alla settimana (16 pazienti) rispetto alla PTX (16 pazienti). In sintesi, i risultati dimostravano che la PTX risultava più efficace sulla salute

ossea rispetto alla terapia con risedronato, specie ai siti trabecolari.

In un primo studio retrospettivo longitudinale, **denosumab** (60 mg sc ogni 6 mesi) ha mostrato un'efficacia maggiore in termini di miglioramento della BMD in 25 pazienti anziane con IPP paragonate a 25 pazienti trattate con denosumab per osteoporosi primitiva, paragonabili per età, sesso e coinvolgimento scheletrico al basale (149). L'efficacia nell'IPP è stata confermata da un RCT in doppio cieco della durata di un anno (150), in cui denosumab da solo (14 pazienti) o in combinazione con cinacalcet (16 pazienti) è stato valutato contro *placebo* (15 pazienti). Indipendentemente dall'associazione con cinacalcet, denosumab induceva un significativo aumento della BMD vertebrale, del collo femorale e del femore in *toto* rispetto al gruppo *placebo*. La calcemia diminuiva in modo significativo e persistente solo nel gruppo di combinazione cinacalcet + denosumab. Il PTH aumentava precocemente nei pazienti in terapia di combinazione o con solo denosumab, per poi progressivamente tendere verso una diminuzione, ma rimanendo superiore rispetto al gruppo *placebo*. Durante il periodo di *follow-up* non si verificavano fratture vertebrali, ma una frattura di polso in un paziente nel gruppo denosumab. Le calcificazioni pancreatiche e renali e il punteggio di Agaston per le calcificazioni coronariche, nonché la prevalenza di eventi avversi non differiva tra i gruppi e non si verificava alcun evento avverso fatale.

In **conclusione**, nei pazienti con IPP la terapia con alendronato si associa ad aumento della BMD. Non sono disponibili dati sull'incidenza di fratture e non vi è evidenza di alcun evento avverso di rilievo. La terapia post-PTX con acido zoledronico sembra garantire un più evidente miglioramento di BMD rispetto alla sola PTX. I bisfosfonati non sembrano associati a modificazioni di rilievo di calcemia, PTH e calciuria 24 ore. La terapia con denosumab, associata o meno a cinacalcet, migliora in modo robusto la BMD, senza eventi avversi di rilievo.

Diuretici

Nella pratica clinica, i tiazidici sono comunemente adoperati per la terapia dell'ipertensione arteriosa (151). Diversi studi hanno, tuttavia, dimostrato la loro efficacia nel controllo dell'ipercalcemia idiopatica e nella profilassi delle recidive di calcolosi renale (152). Il loro effetto sul riassorbimento tubulare di calcio può associarsi ad aumento della calcemia, che normalmente è contenuto in relazione alla riduzione dei valori di PTH indotta dai tiazidici (153). In una popolazione americana di 221 pazienti con ipercalcemia associata all'impiego di tiazidici, il 24% dei soggetti veniva poi diagnosticato come affetto da IPP.

Queste considerazioni hanno portato a una discussione sull'impiego dei tiazidici nei pazienti con IPP e ipercalcemia non candidati all'intervento chirurgico o con persistenza/recidiva dell'eccessiva eliminazione renale di calcio dopo chirurgia. In effetti, diversi studi hanno segnalato un peggioramento dell'ipercalcemia in pazienti con IPP trattati con tiazidici (154,155). In tempi più recenti questa prospettiva è stata almeno in parte rimessa in discussione. Uno studio su 1066 pazienti affetti da IPP ha confrontato i parametri metabolici di soggetti con e senza terapia con tiazidici (156). La calciuria delle 24 ore e il rapporto calcio/creatinina nelle urine risultava inferiore nei soggetti che assumevano tiazidici, nei quali peraltro non vi era alcun aumento della calcemia e del PTH. Gli autori raccomandavano tuttavia la sospensione della terapia con tiazidici nel caso in cui fosse ancora necessaria la diagnosi differenziale tra IPP e FHH.

Uno studio retrospettivo condotto su 72 pazienti con IPP non candidati alla chirurgia ha preso in considerazione le modificazioni di calcemia, calciuria delle 24 ore e valori di PTH pre- e post-impiego di tiazidici (157). L'indicazione all'uso di questi farmaci era la presenza di ipertensione arteriosa (21% dei casi) o ipercalcemia (79% dei casi). I pazienti risultavano in media repleti di vitamina D. Dopo l'impiego di idroclorotiazide, il PTH e la calciuria diminuivano in modo ampiamente significativo, senza variazioni significative di calcemia. Tali variazioni erano sostanzialmente identiche con dosaggi di idroclorotiazide compresi tra 12.5 e 50 mg/die, che risultava quindi efficace e sicura.

Non sono disponibili dati apprezzabili su indapamide e clortalidone.

In **conclusione**, nei soggetti con IPP non candidati alla chirurgia in casi selezionati si potrebbe prendere in considerazione l'impiego di tiazidici (idroclorotiazide), pur in assenza di evidenze definitive, per l'efficacia nel controllo della calciuria, senza modificazioni sfavorevoli dei livelli di calcemia e PTH. Considerata l'esiguità dei dati disponibili, rimane la necessità di stretto monitoraggio dei pazienti ai fini di preservarne la sicurezza.

Citrato di potassio

Nel 15-20% dei pazienti con IPP è presente nefrolitiasi: nel 73-79% dei casi i calcoli renali sono composti da ossalato di calcio, nel 21-22% da fosfato di calcio (13,18).

Attualmente, nei pazienti con IPP, la presenza di nefrolitiasi costituisce un criterio per inviare il paziente alla chirurgia. Tuttavia, nei soggetti con calcolosi renale, in cui la PTX sia controindicata o non sia stata risolutiva, non vi è alcuna indicazione in merito alla gestione della calcolosi renale (158).

Non vi sono studi che abbiano valutato l'efficacia del potassio citrato nei pazienti con IPP e calcolosi calcica e i dati si basano unicamente su esperienze personali. L'efficacia del citrato di potassio in soggetti con IPP e nefrolitiasi dovrebbe pertanto essere oggetto di studi prospettici randomizzati. Tuttavia, i meccanismi patogenetici condivisi tra pazienti con e senza IPP, l'efficacia dimostrata del citrato di potassio nel ridurre il rischio di recidiva di nefrolitiasi in assenza di IPP, l'assenza di sostanziali rischi associati alla supplementazione con citrato di potassio e l'assenza di un'alternativa terapeutica nei soggetti con persistenza di IPP o controindicazione all'intervento, potrebbero far prendere in considerazione questa terapia ove indicato.

Poiché l'ipercalcemia e la nefrolitiasi sono condizioni spesso persistenti dopo la PTX, può essere opportuno l'utilizzo anche successivamente all'intervento risolutivo.

Bibliografia

- Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [2018, 14: 115-25](#).
- Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2315-29](#).
- Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res* [2019, 51: 40-51](#).
- Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res* [2019, 51: 63-76](#).
- Cetani F, et al. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* [2019, 26: R 441-64](#).
- Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: R33-63](#).
- Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* [2021, 36: 525-35](#).
- Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Min Res* [2022, 37: 2293-314](#).
- Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, et al; Task Force #8. Management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2391-403](#).
- Chiodini I, Cairoli E, Palmieri S, et al. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2018, 32: 805-20](#).
- Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3580-94](#).
- Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* [2015, 128: 239-45](#).
- Parks JA, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* [2009, 103: 670-8](#).
- Saponaro F, Marcocci C, Apicella M, et al. Hypomagnesuria is Associated With Nephrolithiasis in Patients With Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e2789-95](#).
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2377-85](#).
- Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *J Nephrol* [2015, 28: 67-72](#).
- Curhan GC. Epidemiologic insights into stone disease as a systemic disorder. *AIP Conf Proc* [2007, 900: 88-91](#).
- Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract* [2014, 20: 1137-42](#).
- Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* [2002, 17 suppl 2: N87-94](#).
- Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, et al. Predictors of renal function and calcifications in primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 3574-83](#).
- Assadipour Y, Zhou H, Kuo J et al. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery* [2019, 165: 99-104](#).
- Walker MD, Nickolas T, Kepley A, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1885-92](#).
- Verdelli C, Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol* [2017, 176: R39-52](#).
- El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, et al. Classical and nonclassical manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2330-50](#).
- Guo CY, Thomas WE, al-Dehaimi AW, et al. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [1996, 81: 3487-91](#).
- Cipriani C, Bilezikian JP. Three generational phenotypes of sporadic primary hyperparathyroidism: evolution defined by technology. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2019, 7: 745-7](#).
- Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1309-15](#).
- Silva BC, Costa AG, Cusano NE, et al. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest* [2011, 34: 801-10](#).
- Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L, et al. Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* [2019, 180: R213-32](#).
- Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* [1990, 70: 930-8](#).
- Narayanan N, Palui R, Merugu C, et al. The risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *JBM Plus* [2021, 5: e10482](#).
- Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al. Trabecular Bone Score (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* [2013, 53: 154-9](#).
- Arya AK, Kumari P, Bhadada SK, et al. Progressive rise in the prevalence of asymptomatic primary hyperparathyroidism in India: data from PHPT registry. *J Bone Miner Metab* [2021, 39: 253-9](#).
- Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, et al. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2014, 171: 399-406](#).
- Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 155-62](#).
- Grigorie D, Coles D, Sucaliuc A. Trabecular bone score (TBS) has a poor discriminative power for vertebral fractures in 153 Romanian patients with primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar)* [2018, 14: 208-12](#).
- Stein EM, Silva BC, Boutroy S, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* [2013, 28: 1029-40](#).
- Hansen S, Hauge EM, Rasmussen L, et al. Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: a one-year prospective controlled study using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* [2012, 27: 1150-8](#).
- Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: R297-308](#).

40. Pepe J, Curione M, Morelli S, et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. *Eur J Clin Invest* [2013, 43: 208-14](#).
41. Qin Sun, Tao Zhang, Ping Chen, et al. Glucose metabolic disorder in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [2019, 12: 11964-73](#).
42. Frey S, Mirallié É, Cariou B, Blanchard C. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2021, 31: 981-96](#).
43. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens* [2016, 34: 1778-86](#).
44. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3223-32](#).
45. Cipriani C, Romagnoli E, Cilli M, et al. Quality of life in patients with primary hyperparathyroidism. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [2014, 14: 113-21](#).
46. Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg* [2013, 148: 109-15](#).
47. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes* [2013, 11: 97](#).
48. 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](#).
49. Madeo B, De Vincentis S, Repaci A, et al. The calcium-to-phosphorous (Ca/P) ratio in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism: a multicentric study. *Endocrine* [2020, 68: 679-87](#).
50. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic hyperparathyroidism: a heterogeneous disorder often misdiagnosed? *JBM Plus* [2020, 4: e10391](#).
51. Falchetti A. Genetics of parathyroids disorders: overview. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2018, 32: 781-90](#).
52. Lee L, Steward DL. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol Clin North Am* [2010, 43: 1229-39](#).
53. Ha TK, Kim DW, Jung SJ. Ultrasound detection of normal parathyroid glands: a preliminary study. *Radiol Med* [2017, 122: 866-70](#).
54. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid imaging: past, present, and future. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2022, 12: 760419](#).
55. Shou JD, He SM, Jiang XF, et al. Anatomical localization of normal parathyroid glands before thyroidectomy through ultrasonography reduces postoperative hypoparathyroidism. *Medicine (Baltimore)* [2019, 98: e16020](#).
56. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, et al. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using ^{99m}Tc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Hell J Nucl Med* [2015, 18: 127-35](#).
57. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* [2015, 36: 363-75](#).
58. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, et al. Detection rate of ^{99m}Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Head Neck* [2016, 38: E2159-72](#).
59. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, G. et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with ^{99m}Tc-MIBI or ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2018, 45: 1762-71](#).
60. Petranović Ovrčariček P, Giovannella L, Carriò Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2021, 48: 2801-22](#).
61. Grimaldi S, J Young, P Kamenicky, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2018, 45: 1772-80](#).
62. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* [2006, 140: 932-40](#).
63. Bahl M, Sepahdari AR, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid adenomas and hyperplasia on four-dimensional CT scans: Three patterns of enhancement relative to the thyroid gland justify a three-phase protocol. *Radiology* [2015, 277: 454-62](#).
64. Acar N, Hacıyanlı M, Coskun M, et al. Diagnostic value of four-dimensional computed tomography and four-dimensional magnetic resonance imaging in primary hyperparathyroidism when first-line imaging was inadequate. *Ann R Coll Surg Engl* [2020, 102: 294-9](#).
65. Vu TH, Guha-Thakurta N, Harrell RK, et al. Imaging characteristics of hyperfunctioning parathyroid adenomas using multiphase multidetector computed tomography: A quantitative and qualitative approach. *J Comput Assist Tomogr* [2011, 35: 560-7](#).
66. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* [2017, 88: 117-28](#).
67. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, et al. Four-dimensional computed tomography: clinical impact for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* [2018, 25: 117-21](#).
68. Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, et al. Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography. *J Am Coll Surg* [2008, 206: 888-95](#).
69. Nael K, Hur J, Bauer A, et al. Dynamic 4D MRI for characterization of parathyroid adenomas: Multiparametric analysis. *Am J Neuroradiol* [2015, 36: 2147-52](#).
70. Kawai Y, Iima M, Yamamoto H, et al. The added value of non-contrast 3-Tesla MRI for the pre-operative localization of hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol*. [2022, 88 Suppl 4: S58-S64](#).
71. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ, et al. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol* [2012, 19: 981-9](#).
72. Evangelista L, Ravelli I, Magnani F. ¹⁸F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Ann Nucl Med* [2020, 34: 601-19](#).
73. Castellana M, Virili C, Palermo A, et al. Primary hyperparathyroidism with surgical indication and negative or equivocal scintigraphy: safety and reliability of PTH washout. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2019, 181: 245-53](#).
74. Perrier N, Lang BH, Costa Bandeira Farias L, et al. Surgical aspects of primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* [2022, 37: 2373-90](#).
75. Seib CD, Meng T, Suh I, et al. Risk of fracture among older adults with primary hyperparathyroidism receiving parathyroidectomy vs nonoperative management. *JAMA Intern Med* [2022, 182: 10-8](#).
76. Habib AR, Katz MH. Parathyroidectomy in Elderly Individuals With Primary Hyperparathyroidism: To Operate or Not to Operate. *JAMA Intern Med* [2022, 182: 7-8](#).
77. Seib CD, Meng T, Cisco RM, et al. Adverse Cardiovascular Outcomes Among Older Adults with Primary Hyperparathyroidism Treated with Parathyroidectomy vs. non-operative Management. *Ann Surg* [2022, DOI: 10.1097/SLA.0000000000005691](#).
78. Hangge PT, Norain A, Butterfield RJ 3rd, et al. Parathyroidectomy in the elderly is beneficial and safe with similar improvements in postoperative bone mineral density. *Am J Surg* [2022, 224: 147-52](#).
79. Rajan S, Gracie D, Aspinall S. Does surgeon volume impact morbidity following parathyroidectomy? A study of 16,140 parathyroidectomies from the UK Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS) Database. *World J Surg* 2023, [DOI: 10.1007/s00268-022-06863-9](#).

80. Aresta C, Passeri E, Corbetta S. Symptomatic hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism is associated with severity of disease, polypharmacy, and comorbidity. *Int J Endocrinol* **2019**; *2019*: 7617254.
81. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; *86*: 5658-71.
82. Rosato L, Raffaelli M, Bellantone R, et al. Diagnostic, therapeutic and healthcare management protocols in parathyroid surgery: II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB). *J Endocrinol Invest* **2014**; *37*: 149-65.
83. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* **1996**; *83*: 875.
84. Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck. An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* **1998**; *12*: 202-5.
85. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* **2002**; *137*: 1055-9.
86. Lorenz K, Miccoli P, Monchik JM, et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: multiinstitutional study. *World J Surg* **2001**; *25*: 704-7.
87. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, et al. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* **1997**; *20*: 429-30.
88. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, et al. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* **1999**; *126*: 1117-21.
89. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **1998**; *8*: 189-94.
90. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathormone assay (qPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* **2008**; *22*: 398-400.
91. Henry JF. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbeck's Arch Surg* **2008**; *393*: 621-6.
92. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* **2004**; *28*: 1216-8.
93. Berti P, Materazzi G, Picone A, Miccoli P. Limits and drawbacks of video-assisted parathyroidectomy. *Br J Surg* **2003**; *90*: 743-7.
94. Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M. Mini-invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: a 2011 update. *J Endocrinol Invest* **2011**; *34*: 473-80.
95. Ye J, Huang W, Huang G, et al. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* **2020**; *37*: 245-53.
96. Chen Z, Cheng L, Zhang W, He W. Ultrasound-guided thermal ablation for hyperparathyroidism: current status and prospects. *Int J Hyperthermia* **2022**; *39*: 466-74.
97. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, et al. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**; *100*: 3069-73.
98. Matzen J, Bislev LS, Sikjaer T, et al. The effect of parathyroidectomy compared to non-surgical surveillance on kidney function in primary hyperparathyroidism: a nationwide historic cohort study. *BMC Endocrine Disorders* **2022**; *22*: 14.
99. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, et al. The efficacy and safety of medical and surgical therapy in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* **2022**; *37*: 2351-72.
100. Rolighed L, Rejmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**; *99*: 1072-80.
101. Jones AR, Simons K, Harvey S, Grill V. Bone mineral density compared to trabecular bone score in primary hyperparathyroidism. *J Clin Med* **2022**; *11*: 330.
102. Miguel GA, Carranza FH, Romero Rodriguez JC, et al. Trabecular bone score, bone mineral density and bone markers in patients with primary hyperparathyroidism 2 years after parathyroidectomy. *Horm Metab Res* **2019**; *51*: 186-190.
103. Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, et al. Skeletal microstructure and estimated bone strength improve following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2018**; *103*: 196-205.
104. Godang K, Lundstam K, Mollerup C, et al. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect* **2019**; *7*: 941-8.
105. Noghani SN, Milani N, Afkhamizadeh M, et al. Assessment of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Endocrinol Diabetes Metab* **2021**; *4*: e00294.
106. Frey S, Mirallié É, Cariou B, Blanchard C. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2021**; *31*: 981-96.
107. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* **2011**; *253*: 131-7.
108. Benge JF, Perrier ND, Massman PJ, et al. Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *J Int Neuropsychol Soc* **2009**; *15*: 1002-11.
109. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* **2009**; *146*: 1116-22.
110. Bhadada SK, Arya AK, Mukhopadhyay S, et al. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry. *J Bone Miner Metab* **2018**; *36*: 238-45.
111. Shah-Becker S, Derr J, Oberman BS, et al. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope* **2018**; *128*: 775-80.
112. Bell CF, Warrick MM, Gallagher KC, et al. Neurocognitive performance profile postparathyroidectomy: a pilot study of computerized assessment. *Surgery* **2018**; *163*: 457-62.
113. Liu JY, Saunders ND, Chen A, et al. Neuropsychological changes in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Am Surg* **2016**; *82*: 839-45.
114. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, et al. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**; *96*: E1737-45.
115. Kahal H, Aye M, Rigby AS, et al. The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2012**; *76*: 196-200.
116. Leong KJ, Sam RC, Garnham AW. Health-related quality of life improvement following surgical treatment of primary hyperparathyroidism in a United Kingdom population. *Surgeon* **2010**; *8*: 5-8.
117. Mihai R, Sadler GP. Pasięka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* **2008**; *32*: 807-14.
118. Pasięka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* **2009**; *146*: 1006-13.

119. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res* [2021, 36: 3-11](#).
120. Hedbäck G, Oden A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2003,148: 413-421](#).
121. Lou I, Balentine C, Clarkson S, et al. How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy? *Surgery* [2017, 161: 54-61](#).
122. Van Den Heede K, Bonheure A, Brusselsaers N, et al. Long-term outcome of surgical techniques for sporadic primary hyperparathyroidism in a tertiary referral center in Belgium. *Langenbecks Arch Surg* [2022, 407: 3045-3055](#).
123. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol* [2022, 33: 64-89](#).
124. Christakis I, Bussaidy N, Clarke C, et al. Differentiating Atypical Parathyroid Neoplasm from Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* [2016, 23: 2889-97](#).
125. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2950-8](#).
126. Caldwell M, Laux J, Clark M, et al. Persistently elevated PTH after parathyroidectomy at one year: experience in a tertiary referral center. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 4473-80](#).
127. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, et al. Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* [2002, 132: 1086-92](#).
128. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, et al. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* [2001, 182: 15-9](#).
129. Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* [2005, 138: 1018-25](#).
130. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* [2000, 24: 1323-9](#).
131. Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery* [1996, 119: 624-33](#).
132. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3462-70](#).
133. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* [2000, 321: 598-602](#).
134. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* [2011, 75: 169-76](#).
135. Palmér M, Adami HO, Bergström R, et al. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* [1987, 102: 1-7](#).
136. Clements MR, Davies M, Fraser DR, et al. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci* [1987, 73: 659-64](#).
137. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* [2007, 68: 707-15](#).
138. Salman MA, Rabiee A, Salman A, et al. Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study. *Scand J Surg* [2020, 110: 329-34](#).
139. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 80: 797-803](#).
140. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* [2003, 4: 530-8](#).
141. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect* [2020, 9: 724-35](#).
142. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary hyperparathyroidism: a narrative review of diagnosis and medical management. *J Clin Med* [2021, 10: 1604](#).
143. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2001, 16: 113-9](#).
144. Chow CC, Chan WB, Li JKY, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 581-7](#).
145. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 3319-25](#).
146. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* [2009, 15: 705-13](#).
147. Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, et al. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* [2021, 185: 515-24](#).
148. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* [2014, 32: 151-8](#).
149. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, et al. Protective effect of denosumab on bone in older women with primary hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc* [2018, 66: 518-524](#).
150. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 407-17](#).
151. Weir MR. In the clinic: hypertension. *Ann Intern Med* [2014, 161: ITC1-15](#).
152. Li DF, Gao YL, Liu HC, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* [2020, 18, 106](#).
153. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1166-73](#).
154. Desai HV, Gandhi K, Sharma M, et al. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. *Am J Ther* [2010, 17: e234-6](#).
155. Chandler PD, Scott JB, Drake BF, et al. Risk of hypercalcemia in blacks taking hydrochlorothiazide and vitamin D. *Am J Med* [2014, 127: 772-8](#).
156. Riss P, Kammer M, Selberherr A, et al. The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* [2016, 85: 196-201](#).
157. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism - A new indication for an old medication? *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1270-6](#).
158. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3607-18](#).

2 CONFLITTI DI INTERESSE

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG hanno compilato e firmato il relativo modulo, dichiarando di non avere potenziali conflitti di interesse.

3 FINANZIAMENTI

Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento è stato sostenuto in condivisione da AME e SIOMMMS, in quanto produttori del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

4 IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un esperto di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane (vedi *report* economico all'[Appendice 12](#) del documento integrale).

La PTX ha rappresentato nel passato lo *standard* di cura dell'IPP. Solo di recente, a seguito della maggior accuratezza nelle indicazioni all'intervento e all'evoluzione delle tecniche chirurgiche, è stato possibile, in particolare per le forme sporadiche oggetto di questa LG, prediligere un approccio mini-invasivo rispetto all'esplorazione completa del collo. Negli ultimi anni, inoltre, si sono rese disponibili terapie farmacologiche mirate alla gestione dell'ipercalcemia e/o alla protezione dell'osso. Questi sviluppi consentono oggi di valutare la possibilità di una strategia non chirurgica.

L'analisi economica, riportata in dettaglio nell'[Appendice 12](#), ha evidenziato il costo dell'inquadramento diagnostico e delle complicanze che ammonta a € 888.

Se la strategia scelta è la PTX, il costo previsto ammonta in media a € 4588 (comprensivo delle spese di inquadramento diagnostico, del *follow-up* post-operatorio, delle spese indirette per il paziente e il *care-giver* e della quota parte di pazienti con possibili complicanze post-operatorie acute e croniche, ivi inclusi quelli che necessitano di terapie farmacologiche complementari in fase pre- e post-operatoria).

In realtà il rimborso per l'intervento di PTX, come per qualsiasi altra prestazione nelle Strutture Ospedaliere Pubbliche o Convenzionate, non è calcolato sulla base dei costi realmente sostenuti, ma è fisso e calcolato sulla base di una stima fissata dagli Enti Regolatori. Esiste un rimborso massimo erogabile da parte delle Regioni alle Strutture Ospedaliere, regolato dal Decreto del Ministero della Salute del 18 ottobre 2012 riguardante "Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungo-degenza post-acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale", pubblicato sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, n. 23 del 28 gennaio 2013. In tale Decreto l'intervento chirurgico di PTX (ICD9-CM 06.81 e 06.89) produce il DRG 289, con un rimborso massimo di € 3482,48 per il ricovero ordinario (che non tiene conto ovviamente di tutti i costi correlati al *follow-up* a lungo termine). Se applichiamo i costi previsti dal SSN e teniamo conto del costo aggiuntivo previsto nel primo anno dal nostro calcolo per tutte le prestazioni complementari, il costo della paratiroidectomia ammonta a € 5714 (i € 4588 del costo complessivo per il primo anno decurtati dei € 2356 per il costo netto dell'intervento - come calcolato alla tab 19 dell'appendice economica -, aggiungendo poi i € 3482 del rimborso SSN).

Il costo annuo della strategia conservativa ammonta € 197 per la sorveglianza e € 953 per le strategie farmacologiche. È evidente che il costo annuo della strategia conservativa deve essere moltiplicato per gli anni di *follow-up*.

Infatti, i costi del decorso con complicanze croniche dopo PTX dipendono dell'estendersi del controllo di tali complicanze per la vita residua del paziente. Se calcoliamo che in media l'intervento avviene a 55 anni, l'orizzonte temporale residuo può essere calcolato conservativamente in almeno 30 anni. La spesa per il controllo delle complicanze croniche è stimata in € 10/anno, e diventa quindi pari a € 300 (10 x 30) per un orizzonte temporale di 30 anni. Il costo totale per la PTX e il controllo delle complicanze è stimato quindi in € 6004 (5714 + 300 - 10).

Il costo stimato delle terapie farmacologiche per un orizzonte temporale di 30 anni nel paziente seguito con strategia conservativa ammonta a € 28.590, mentre il costo della sola sorveglianza è stimato in euro € 5910. È importante notare che la terapia chirurgica viene consigliata nei pazienti con complicanze. Di conseguenza, i costi della strategia chirurgica sono da confrontare primariamente con quelli della strategia conservativa farmacologica.

L'incidenza annuale dell'IPP è di 20 casi/100.000, per cui la platea dei nuovi casi annuali di IPP in Italia ammonta a 12.000. Se trasferiamo a livello di popolazione le cifre precedenti relative ai costi, rispettando la proporzione dei pazienti fra le diverse strategie (indicata dai componenti del *panel*), possiamo stimare il costo annuale di questa patologia in oltre € 56 milioni.

Strategia	%	N	Costo annuale
Chirurgia	76,11	9133	€ 54.834.532
Sorveglianza	11,44	1373	€ 270.481
Farmaci	12,45	1494	€ 1.423.782
Totale	100	12000	€ 56.528.795

Dati ufficiali del Ministero della Salute (1) indicano quanti interventi sulle paratiroidi vengono eseguiti ogni anno in Italia: nel 2017 sono stati 2499, nel 2018 sono stati 2676, nel 2019 sono stati 3115 (e nel 2020, dato influenzato dalla pandemia da COVID-19, 2365). Quindi nella realtà, ogni anno in Italia viene operato circa un terzo dei pazienti che sarebbero candidabili a chirurgia secondo la stima dei componenti del nostro *panel* (3115 operati su 9133 candidati, pari al 34%). La stima è probabilmente in eccesso, visto che non tutti gli interventi sulle paratiroidi derivanti dai dati ministeriali vengono eseguiti come primo intervento per IPP (una parte, seppur piccola, di essi saranno per recidive e re-interventi o altre patologie come l'iperparatiroidismo terziario).

Scorpendo dai tre percorsi la cifra spesa per l'inquadramento iniziale, possiamo vedere in tabella la differenza di costo netta fra le diverse strategie.

Strategia	Costo individuale annuale	Costo rapportato a 30 anni
Chirurgia	€ 5116	€ 5116
Sorveglianza	€ 197	€ 5910
Farmaci	€ 953	€ 28.590

L'eccesso di costo individuale sull'arco di 30 anni per un paziente trattato farmacologicamente rispetto a uno operato è quindi di € 23.474 (28.590 - 5116).

Se ipotizziamo conservativamente che il 10% dei pazienti attualmente trattati farmacologicamente ogni anno (n = 1494) venga spostato sulla strategia chirurgica, possiamo stimare un risparmio annuo di circa € 3.521.100 (23.474 x 150).

È opportuno segnalare alcuni **limiti** nella precisione del calcolo dei costi, che dovranno essere verificati nel corso della pratica clinica:

- alcuni costi possono variare in rapporto alla fluttuazione dei prezzi del materiale d'uso impiegato per la chirurgia;
- è probabile che nel mondo reale la percentuale di rischio di complicanze chirurgiche con necessità di trattamento riportata in letteratura (e considerata in questa analisi) sia più alta, nel caso di interventi non effettuati solo in centri di alta specializzazione (come definiti nelle indicazioni di buona pratica clinica);
- nell'analisi dei costi degli interventi chirurgici, il costo reale del personale è probabilmente sotto-stimato, perché non è stato considerato il ribaltamento dei tempi non produttivi tra un intervento e l'altro (per esempio, tempi di vestizione e svestizione, informazione sulle modalità di intervento e sulle possibili complicanze, acquisizione del consenso informato, pulizia della sala operatoria, controllo del paziente in fase di risveglio dall'anestesia, ecc);
- è stato ipotizzato che il paziente avviato a una strategia di sorveglianza o farmacologica la segua fino alla fine del suo percorso di vita, cosa improbabile nella realtà;
- il prezzo di tutti i farmaci potrebbe essere soggetto a variazioni (anche ampie) nei prossimi anni;
- non è stato considerato il costo (e il risparmio) delle complicanze prevenute con la guarigione chirurgica della malattia (fratture, nefrolitiasi, ecc);
- i costi indiretti (per il paziente e il *care-giver*) sono stati considerati solo per il percorso chirurgico, mentre è verosimile che abbiano almeno altrettanta importanza anche per gli altri percorsi (almeno per il tempo di visite, esami e controlli, senza voler pensare ai ricoveri per complicanze).

È ipotizzabile che l'adozione delle raccomandazioni della presente LG sarà seguita da un incremento del numero annuale di interventi chirurgici in regime di ricovero ordinario per IPP. Non è prevista una sostanziale modifica dei LEA, quanto piuttosto una maggior appropriatezza ed efficienza nell'utilizzo delle risorse messe a disposizione per la cura dell'IPP e delle sue complicanze.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. La banca dati nazionale dei ricoveri ospedalieri. https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1236&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto (Consultato il 3/2/2023).

5 IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS, dell'AME e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia dell'iperparatiroidismo.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che il principale fattore facilitante possa essere l'offerta al paziente della strategia di cura più efficace, cioè l'opzione chirurgica. La difficoltà del *follow-up* con la sola terapia medica, nonché la minore efficacia nel controllare sia la calcemia, sia le possibili complicanze, rendono la chirurgia l'opzione più applicabile nell'IPP sporadico.

Ancorché la scelta fra procedure sia nettamente a favore dell'intervento chirurgico, il paziente ha anche la possibilità di scegliere la terapia farmacologica a lungo termine: dopo accurata valutazione delle informazioni fornitegli dal medico di riferimento sulle opzioni terapeutiche più adeguate alle circostanze cliniche specifiche, il paziente farà la sua scelta, anche in relazione ai suoi valori e alle sue preferenze.

L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato la necessità di identificare un adeguato numero di centri di riferimento qualificati per l'opzione chirurgica, in cui operi personale dedicato e competente, che possa garantire la rapida implementazione delle raccomandazioni. L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifici indicatori clinici saranno:

- percentuale di pazienti inviati a intervento rispetto al totale dei pazienti con diagnosi di IPP;
- cause di mancato invio all'intervento;
- tipi di terapia nei pazienti seguiti con approccio conservativo.

Il DRG sotto osservazione sarà, a tale scopo, il 289.

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Nell'ambito dello sviluppo della linea guida per la terapia dell'IPP, il *Panel* ha formulato una raccomandazione, relativa al seguente quesito clinico: "Quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nei pazienti con iperparatiroidismo primario sporadico?".

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni, che devono comunque essere condivise con il paziente, come tutte le scelte cliniche, tenendo conto della sua volontà dopo adeguata informazione.

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Bassa	<p>Nel soggetto adulto/anziano (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di iperparatiroidismo primario sporadico sintomatico oppure nel paziente con almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio, • escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die, • osteoporosi rilevata con densitometria eseguita in uno qualunque dei tre siti abitualmente indagati (rachide lombare, femore e radio) e/o frattura da fragilità, • riduzione della funzione renale (GFR < 60 mL/min), • nefrolitiasi clinica o silente, • età ≤ 50 anni, <p>il panel raccomanda l'intervento di paratiroidectomia rispetto a una strategia di sorveglianza o alla terapia farmacologica.</p> <p>Nota. Nei soggetti in cui non sono soddisfatti i criteri per la chirurgia o che per qualsiasi altro motivo non sono stati sottoposti a paratiroidectomia, il panel suggerisce il monitoraggio e trattamento delle eventuali comorbilità/complicanze (ossee, renali, cardio-vascolari, ecc) con provvedimenti <i>ad hoc</i>.</p>	Forte a favore dell'intervento (paratiroidectomia)

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel*, complementari alle raccomandazioni, per le quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sono, tuttavia, basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale per il paziente con IPP sporadico.

1. La diagnosi di IPP è biochimica, basata sui livelli di calcemia (totale corretta per albumina o ionizzata) e PTH, dopo eventuale replezione dei depositi di vitamina D, perché l'ipovitaminosi D può mascherare il quadro biochimico di IPP, impedendo l'aumento della calcemia oltre il *range* di riferimento, e quindi la corretta diagnosi.
2. I pazienti dovrebbero essere valutati per la diagnosi possibilmente in assenza di eventi acuti intercorrenti e considerando l'interferenza di terapie farmacologiche che possano modificare i parametri biochimici della diagnosi.
3. Nei pazienti con diagnosi di IPP in età giovanile, e quindi a maggior rischio di forme ereditarie, potrebbe essere utile uno *screening* nei familiari di primo grado.
4. La localizzazione con tecniche di diagnostica per immagini non costituisce un requisito per la diagnosi.
5. L'assenza di localizzazione non è una controindicazione alla terapia chirurgica.
6. Non esiste un'indicazione di *routine* a eseguire ago-aspirato delle paratiroidi.
7. È sempre opportuna la replezione di vitamina D e un normale introito alimentare di calcio, soprattutto in fase pre-operatoria nei pazienti candidati a chirurgia, per evitare la sindrome dell'"osso affamato" e in generale per migliorare la gravità del quadro biochimico, in particolare PTH e marcatori di *turn-over* osseo.
8. La paratiroidectomia è sempre appropriata in assenza di controindicazioni, tenendo conto delle comorbidità e dell'aspettativa di vita del paziente.
9. Nel paziente candidato a chirurgia l'intervento di paratiroidectomia non deve essere eseguito in un centro chirurgico a basso volume di attività (definibile come un numero di paratiroidectomie inferiore a 15/anno).
10. Nel paziente portatore di condizioni ad alto rischio di insuccesso chirurgico (re-intervento, sospetto coinvolgimento multi-ghiandolare, diagnosi pre-operatoria di localizzazione incerta o assente, ectopia), l'intervento deve essere eseguito da chirurghi esperti e con alti volumi di attività (definibili come superiori a 40 paratiroidectomie/anno).
11. Il dosaggio intra-operatorio del PTH è utile per valutare la radicalità della resezione chirurgica in caso di intervento con esplorazione focale o uni-laterale, in presenza di localizzazione pre-operatoria con risultati solo parzialmente positivi o contrastanti; è obbligatoria in caso di re-intervento per IPP persistente o recidivo.
12. Il *follow-up* post-operatorio nel paziente con diagnosi istologica di adenoma paratiroideo singolo, considerato in remissione sulla base della normalizzazione dei valori di calcemia corretta per albumina e PTH, può essere sospeso dopo 5 anni. Nel caso di diagnosi istologica di adenoma atipico, è più prudente mantenere inizialmente un *follow-up* laboratoristico più ravvicinato e allungare il controllo nel tempo.
13. Nel paziente con diagnosi istologica di iperplasia delle paratiroidi o coinvolgimento multi-ghiandolare o sottoposto a paratiroidectomia in giovane età (≤ 50 anni), il *follow-up* annuale dei livelli di calcemia corretta per albumina e fosfatemia dovrebbe essere prolungato *sine die*.
14. Al paziente che per qualsiasi motivo non è stato sottoposto a paratiroidectomia e particolarmente a quello che rifiuta l'intervento, devono essere chiaramente spiegate le possibili complicanze della malattia e le potenziali difficoltà a ottenere un adeguato controllo della malattia e delle sue complicanze con la sola terapia farmacologica.
15. Nel paziente che per qualsiasi motivo non è stato sottoposto a paratiroidectomia, è necessario lo stretto *follow-up sine die* dei parametri di monitoraggio della malattia e delle complicanze, con valutazione:
 - annuale dei livelli di calcemia totale corretta per albumina, fosfatemia ed escrezione urinaria di calcio nelle 24 h;
 - biennale della densità minerale ossea mediante DXA e della comparsa di fratture da fragilità, anche vertebrali asintomatiche;
 - annuale della funzione renale;
 - annuale della comparsa o peggioramento clinico della nefrolitiasi, con esecuzione di ecografia in relazione al rischio di base e alle modifiche del quadro clinico e laboratoristico.
16. Valutare l'utilizzo di:
 - cinacalcet se calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio;
 - anti-riassorbitivi seguendo le indicazioni della nota AIFA 79;
 - citrati se presenza di calcolosi calcica o uratica;
 - tiazidico eventualmente se escrezione urinaria di calcio superiore alla norma, associato ad adeguata idratazione ed eventuale correzione della sodiuria, con monitoraggio della calcemia.