

INQUADRAMENTO PER IMMAGINI DELL'IPERPARATIROIDISMO

INDICAZIONI E FINALITÀ DELL'IMAGING PARATIROIDEO

La diagnosi di iperparatiroidismo primitivo (pHPT) è biochimica, e si basa sull'associazione tra valori elevati di PTH e ipercalcemia. Sulla base di tale assunto, l'imaging paratiroideo è stato tradizionalmente interpretato come studio "di localizzazione" della patologia paratiroidea e in quanto tale relegato alla sola fase pre-chirurgica. Anche nelle indicazioni scaturite in occasione dell'ultimo International Workshop sul pHPT, svoltosi a Orlando, Florida, nel maggio 2008, viene ribadito come l'imaging paratiroideo non sia da utilizzare nella fase diagnostica della malattia, ma solo in ambito pre-operatorio. Due concetti tuttavia vengono oggi delineandosi nella pratica clinica:

- a) lo studio di immagine può concorrere al corretto inquadramento diagnostico del paziente con sospetto pHPT, qualora il quadro sia dubbio sotto il profilo biochimico (es. PTH elevato e calcemia nei limiti) e/o clinico (pazienti senza segni e/o sintomi caratteristici).
- b) i risultati dell'imaging hanno di fatto un impatto sull'orientamento terapeutico: nei quadri di malattia lieve, l'evidenza ecografica e/o scintigrafica di un voluminoso adenoma può corroborare l'indicazione chirurgica, laddove l'imaging dubbio o negativo rafforza la scelta a favore di una gestione di tipo conservativo.

Al tempo stesso, il ricorso all'imaging paratiroideo deve sempre fondarsi su corrette premesse diagnostiche e rispondere ad un solido razionale clinico. E' infatti bene evitare, in quanto potenzialmente fuorviante, un suo impiego indiscriminato, non suffragato da una sufficiente consistenza del sospetto diagnostico. Inoltre, è opportuno avere ben chiaro ciò che gli studi di immagine possono o non possono dirci: anche uno studio negativo può fornire informazioni indirette di potenziale utilità per guidare una corretta localizzazione. Infine, oltre ai casi di evidenza o consistente sospetto di pHPT (PTH elevato e calcemia normo-elevata), il ricorso all'imaging paratiroideo è appropriato nei pazienti con diagnosi certa o sospetta di MEN e nei pazienti con evidenza incidentale di formazioni di sospetta pertinenza paratiroidea emersa nel corso di indagini radiologiche o medico-nucleari.

Imaging di I° livello: ecografia (US) o scintigrafia?

Se partiamo dai numeri proposti dalle serie pubblicate in letteratura, le due metodiche presentano una sensibilità comparabile: 50.8-93.2% per l'ecografia, 46.0-87.0% per la scintigrafia. L'ampio range dei risultati dipende in primo luogo dalla diversa composizione delle casistiche e in particolare dalla variabile prevalenza delle forme multighiandolari, caratterizzate da un imaging spesso negativo. Il potere predittivo positivo di una localizzazione ecografica o scintigrafica è elevato e corrisponde a circa il 90%. Deve essere ricordato che entrambe le procedure sono operatore e/o procedura-dipendenti; quindi l'affidabilità di entrambe varia sensibilmente a seconda dei centri. L'impiego combinato delle due metodiche accresce la sensibilità dello studio di localizzazione fino al 95%, con un valore predittivo positivo che si avvicina al 100%. Inoltre, il ricorso ad

entrambi gli studi riesce a conseguire una localizzazione positiva nel 35% dei casi che presentano un primo studio di immagine negativo. La completa negatività di entrambe le metodiche rende più probabile l'eventualità di un quadro di iperplasia multighiandola. Restando sul piano del confronto tra le due metodiche, l'ecografia presenta alcuni importanti vantaggi: a) è utilizzabile "in office" da parte del clinico, con abbattimento di costi e tempi; b) fornisce una dettagliata caratterizzazione della sede della lesione e del quadro morfostrutturale tiroideo, indispensabile alla pianificazione dell'intervento; d) non richiede impiego di sostanze radioattive; e) può dare accesso alla successiva conferma citologica e al dosaggio intralesionale di PTH mediante agobiopsia ecoguidata. Per tutte queste ragioni, e alla luce del costante diffondersi della pratica ecografica tra i clinici, l'ecografia è oggi maggiormente diffusa come indagine di primo approccio mentre alla scintigrafia viene riservato un ruolo complementare,

Come si esegue un corretto studio ecografico delle paratiroidi?

L'adenoma paratiroideo tipico si presenta solitamente come una formazione ovalare, omogeneamente ipoecogena, a margini netti, clivata dal lobo tiroideo, caratterizzata da un diametro longitudinale il più delle volte compreso tra 8 e 20 mm, e da una organizzazione vascolare di tipo polare (o ilare) o diffuso (a reticolo o canestro). Nell'eseguire l'indagine è utile richiamare i seguenti punti:

1. Utilizzare sonde lineari multifrequenza, privilegiando inizialmente alte frequenze (10-13 MHz) ma ricorrendo a frequenze più basse quando l'esplorazione si sposta ai piani più profondi.
2. Posizionare possibilmente il paziente a capo iperesteso, con un cuscino dietro alle spalle.
3. Utilizzare come scansione di approccio quella trasversale (assiale), concentrando inizialmente l'attenzione sull'area delimitata anteriormente dal margine posteriore del lobo tiroideo e della carotide, medialmente dalla parete tracheale, posteriormente dall'esofago e dal muscolo lungo del collo. Nella maggior parte dei casi in cui l'adenoma è accessibile alla visualizzazione ecografica, l'identificazione avviene in tale sede ed è estremamente rapida, quasi immediata. Nei casi di non immediata visualizzazione, l'indagine deve essere estesa a tutto il distretto cervicale e mediastinico superiore (Vedi punto 5). E' inoltre opportuno ricorrere ad accorgimenti di tipo "dinamico", invitando il paziente a ruotare il capo, a deglutire o ad eseguire la manovra di Valsalva. Quest'ultimo accorgimento può consentire l'affioramento della lesione in prossimità del margine tracheale nei casi di localizzazioni retrotracheali.
4. La scansione longitudinale (sagittale) è utile a definire profilo, dimensioni e rapporti anatomici della lesione. Le paratiroidi superiori si situano al passaggio tra terzo medio e terzo superiore del lobo tiroideo; quelle inferiori al polo tiroideo inferiore o in posizione ad esso caudale. Inoltre, le paratiroidi superiori assumono una localizzazione generalmente più profonda, mentre quelle inferiori giungono spesso a contatto con il piano muscolare superficiale.
5. L'esplorazione deve essere sistematicamente estesa al VII livello cervicale, alla regione timica e al compartimento laterale del collo (localizzazioni pericarotidee, perivagali o all'angolo mandibolare). Non dimenticare la possibilità di localizzazioni intratiroidi (rare).

6. Utilizzare color- e power-doppler per valutare la vascolarizzazione delle lesioni e/o delle aree su cui concentriamo la nostra attenzione. Nell'80-90% dei casi, l'adenoma presenta una precisa organizzazione vascolare, costituita da un vaso arterioso afferente situato in corrispondenza di uno dei due poli della formazione. Da tale vaso origina spesso una storta di reticolo vascolare che circonda a canestro l'adenoma, realizzando una diffusa captazione di colore alla periferia e all'interno della lesione. In altri casi, il vaso polare resta per così dire isolato (pattern "ilare"), causando in questo modo maggiori problemi di diagnosi differenziale con la vascolarizzazione caratteristica dei linfonodi. L'assenza di una evidente vascolarizzazione è possibile in un 5-10% di adenomi; in tali casi, viene da alcuni autori raccomandato l'impiego dell'ecografia con mezzo di contrasto. Nel caso di una localizzazione difficoltosa dell'adenoma, devono essere valutate con la massima attenzione nella regione peritiroidea quelle aree caratterizzate da una accentuazione della vascolarizzazione: una evidente asimmetria nella vascolarizzazione di un polo tiroideo rispetto a quello contro-laterale può infatti guidare la localizzazione dell'adenoma.

Ciò che l'ecografia non può dirci

L'ecografia non può farci vedere le paratiroidi normali. Inoltre non esistono criteri ecografici utili a caratterizzare con sicurezza il profilo istologico di una lesione paratiroidea. In generale, le paratiroidi iperplastiche presentano dimensioni più ridotte (diametro longitudinale <6-7 mm), ma si tratta di una regola certamente non assoluta. Allo stesso modo, il carcinoma paratiroideo (assai raro) è di solito una lesione di grosse dimensioni (>3-4 cm), caratterizzata da margini irregolari, ma tali caratteristiche possono appartenere a voluminosi adenomi. Pertanto, il carcinoma paratiroideo può essere talora sospettato sul piano ecografico, e citologico, ma non identificato con sicurezza in fase pre-chirurgica, a meno della presenza di metastasi documentate.

Quando l'ecografia può dare un esito falsamente negativo?

Richiamiamo nei punti che seguono i principali fattori limitanti l'identificazione ecografica di un adenoma paratiroideo.

1. *Anomalie di sede anatomica dell'adenoma.* il 20-30% degli adenomi paratiroidi inferiori e il 10-15% degli adenomi superiori presentano anomalie di sede di vario grado. L'anomalia topografica dell'adenoma non significa automaticamente una localizzazione ecografica difficile né tanto meno impossibile poiché la maggior parte delle anomalie di sede cade in aree esplorabili dall'ecografia. Le sedi problematiche sono quelle retro-tracheale e retro-esofagea, e le localizzazioni mediastiniche più caudali e profonde (posteriori). In altri, meno frequenti, casi di ectopia (es. ioidea, sottomandibolare, intravagale, laterocervicale, intratiroidea) il problema non risiede nella non visualizzazione ecografica della lesione ma nel suo riconoscimento.
2. *Patologia paratiroidea multighiandolare.* Probabilmente causa di non più del 5-7% dei casi di iperparatiroidismo primitivo, i quadri di patologia multighiandolare quando sostenuti da iperplasia tendono a sfuggire alla diagnosi ecografica e scintigrafica: ne deriva che nel paziente con pHTP che presenti ecografia e scintigrafia negative, aumenta la probabilità di un quadro di patologia multighiandolare.

3. *Aspetto ecografico atipico dell'adenoma paratiroideo.* Una quota significativa (~20-30%) di adenomi presenta una morfologia inconsueta, con profilo allungato di tipo tubulare o bilobato. Anche ecogenicità ed ecostruttura non sempre sono quelle tipiche: gli adenomi possono avere una componente cistica, talora dominante o in altri casi avere una struttura parenchimale solida ma disomogenea, con ecogenicità più affine a quella del tessuto paratiroideo. In questi casi assume un ruolo critico l'esperienza dell'operatore ed il ricordo all'agobiopsia.

Il problema dei falsi positivi ecografici

Altrettanto importante rispetto al problema dei limiti di sensibilità dello studio ecografico, è quello inerente i limiti di specificità, cioè i "falsi positivi". L'immagine ecografica caratteristica di un adenoma paratiroideo è infatti simile a quella di un linfonodo o di un nodulo (o pseudonodulo) tiroideo. Pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune possono presentare linfonodi reattivi in sede peritiroidea e/o paratracheale, assolutamente indistinguibili sul piano ecografico da un adenoma paratiroideo. Sempre nei casi di tiroidite cronica, l'accentuazione della trama connettivale e il caratteristico profilo lobulato assunto in tale condizione dal margine posteriore della ghiandola, origina spesso a carico delle porzioni più profonde del parenchima tiroideo aspetti pseudonodulari che in scansione trasversale possono essere scambiati con formazioni extratiroidee, quali appunto le paratiroidi. Analogo discorso vale per noduli tiroidei ipoecogeni localizzati in sede posteriore: specie se si tratta di noduli unici, la possibilità di un'erronea interpretazione in chiave paratiroidea di tali reperti è del tutto concreta. Meno frequente, ma possibile anche da parte di operatori estremamente esperti, è l'erronea attribuzione paratiroidea di altre lesioni cervicali quali ad es. gli schwannomi. In tutte queste condizioni, il ricorso all'agobiopsia assume valore dirimente.

Agobiopsia paratiroidea: utilità clinica e aspetti problematici

Per confermare l'avvenuta identificazione ecografica della paratiroide patologica, è possibile ricorrere all'agobiopsia ecoguidata, completata dal dosaggio di paratormone sul liquido di lavaggio dell'ago (FNA-PTH). La procedura agobiopica non presenta sostanziali differenze rispetto a quella adottata in citologia tiroidea, se si eccettua l'impiego di aghi spinali di calibro mediamente maggiore (22-23 vs. 25-27 gauge). Dal punto di vista delle difficoltà tecnica, è naturalmente richiesta una consolidata esperienza nel campo dell'agoaspirazione tiroidea. Per la sede solitamente profonda delle lesioni, la procedura eco-guidata consente in genere una maggiore precisione rispetto a quella eco-assistita, ma questi aspetti sono affidati alla tradizione e all'esperienza delle diverse equipe. La misurazione di FNA-PTH, o, in alternativa, l'analisi immunocitochimica per PTH sui preparati citologici, è resa indispensabile dalle note limitazioni della citologia paratiroidea (35-55% di risultati non diagnostici o incerti). La metodica è semplice e si basa semplicemente sull'impiego di 2-3 ml di soluzione fisiologica per risciacquare il materiale presente nel cono dell'ago e raccoglierlo in una provetta da inviare al laboratorio. Anche nel documento conclusivo dell'International Workshop di Orlando (2008), l'agoaspirato paratiroideo viene presentato come tecnica sicura e relativamente economica, certamente utile a confermare l'identificazione ecografica; il suo ruolo viene tuttavia consigliato esclusivamente ai pazienti da sottoporre a re-intervento dopo una prima chirurgia risolutiva e non per un impiego di routine nei pazienti di nuova diagnosi.

Quale il cut-off più accurato?

La misurazione di FNA-PTH rappresenta un indice semiquantitativo: la quantità di materiale campionato, e in particolare della componente cellulata, può variare di volta in volta sensibilmente, e lo stesso volume di soluzione fisiologica richiesto dai diversi laboratori può essere significativamente diverso. Non è pertanto possibile fornire un cut-off diagnostico univoco ed è consigliabile che ogni operatore in collaborazione col laboratorio del proprio ospedale si costruisca un standard analitico. In uno studio basato sulla sistematica misurazione intraparatiroidea di PTH in corso di intervento, un cut-off ≥ 1000 pg/ml individuava circa il 90% delle paratiroidi patologiche. Tuttavia, in pazienti con concentrazioni sieriche di PTH estremamente elevate (es. 500-1000 pg/ml), è indicato eseguire diluizioni del campione ottenuto su liquido di lavaggio dell'ago per ottenere valori di concentrazione tali da escludere ogni ambiguità interpretativa.

FNA-PTH e falsi negativi.

Oltre ai comprensibili limiti della metodica relative alle eventuali difficoltà di accessibilità biotica delle lesioni (talora situate troppo profondamente o in sede retrovascolare), la determinazione dei livelli intralesionali di PTH può talora determinare un risultato falsamente negativo per un artefatto laboratoristico noto come "effetto gancio" (*hook effect*), tipico dei sistemi immunometrici di dosaggio. Infatti, la presenza di una quantità molto elevata dell'antigene satura la capacità di legame dell'anticorpo legante e dell'anticorpo marcato, impedendo la formazione del complesso a *sandwich* con l'antigene e causando sottostima del dosaggio. Anche in questi casi è sufficiente il ricorso a semplici diluizioni del campione in esame. Ricordiamo anche che l'agoaspirazione di lesioni paratiroidi a contenuto cistico può dar luogo a valori di FNA-PTH falsamente negativi verosimilmente per eccesso di diluizione dell'analita.

L'agobiopsia paratiroidea è sicura?

L'indagine è sicura e ben tollerata dal paziente, al punto da non richiedere alcuna preparazione anestetica. Nella maggior parte delle serie pubblicate non vengono riportate complicanze di rilievo clinico; non è tuttavia infrequente il verificarsi di una minima soffiatura emorragica perilesionale, a carattere autolimitante. È stato ipotizzato che tale soffiatura possa causare esiti cicatriziali fibrotici tali da: a) rendere più complicata l'escissione dell'adenoma, con significativo allungamento dei tempi chirurgici; b) causare problemi interpretativi alla lettura istopatologica dei preparati (il carcinoma paratiroideo si caratterizza per una intensa reazione fibrotica). Il rischio inerente le occasionali segnalazioni di paratiromatosi, cioè di frammentazione del tessuto dell'adenoma conseguente all'agobiopsia e conseguente *seeding* cellulare nei tessuti circostanti non è mai stato documentato in alcuna delle principali serie pubblicate.

L'agobiopsia paratiroidea è necessaria?

Come per ogni manovra invasiva, è opportuno che il ricorso all'agobiopsia paratiroidea sia giustificato sotto il profilo clinico. Nei quadri ecografici altamente suggestivi con mappa scintigrafica concorde, il ricorso all'agobiopsia può essere ridondante. L'indagine è invece molto utile in presenza di quadri ecografici dubbi, ad esempio in caso di coesistente struma multinodulare, o in presenza di un discrepante esito scintigrafico. Inoltre, la verifica mediante agoaspirato della natura paratiroidea di una lesione individuata all'ecografia assume un'estrema importanza nella formazione dell'operatore ecografico interessato alla diagnostica paratiroidea.

Scintigrafia: nozioni di base

Come abbiamo detto in apertura, l'accuratezza diagnostica della scintigrafia è sovrapponibile a quella dell'ecografia. In alcuni centri, essa rappresenta pertanto la metodica di primo impiego nel paziente con iperparatiroidismo primitivo, con l'ecografia che ricopre un ruolo di complemento.

Il primo concetto da tenere presente per la corretta interpretazione del risultato di una scintigrafia paratiroidea è che a tutt'oggi non si dispone di traccianti specifici per il tessuto paratiroideo: quelli comunemente impiegati (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -2-metossi-isobutil-isonitrile [SestaMIBI],) vengono captati anche dal tessuto tiroideo. In particolare, il sestaMIBI, la sostanza di prevalente utilizzo, è un indicatore di cellularità, e l'entità della sua captazione cellulare dipende principalmente dal numero di cellule metabolicamente attive e dal flusso ematico parenchimale. Di qui la proprietà del tracciante di concentrarsi elettivamente nella paratiroide "iperfunzionante", il cui profilo deve tuttavia essere differenziato dal parenchima tiroideo limitrofo. A tal fine, vengono tradizionalmente utilizzate due modalità di indagine: a) procedura a "sottrazione di immagine con doppio tracciante", basata sul confronto delle immagini sequenziali ottenute con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertecnetato, (accumulo prevalente nel parenchima tiroideo), e con ^{201}Tl o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin (che si fissano in entrambi i parenchimi). Sostanzialmente, tale procedura porta a due diverse tipologie di risultato: quadri con aree di elevata captazione del sestamibi corrispondenti ad aree di uptake del tecnezio normale o ridotta, oppure captazione di sestamibi in aree chiaramente clivate dal profilo tiroideo o decisamente ectopiche rispetto alla regione paratiroidea. Solo in questa seconda eventualità, la positività scintigrafica può considerarsi sufficientemente specifica. Il tipico falso positivo è infatti rappresentato da noduli tiroidei funzionalmente autonomi ("caldi") o da noduli tiroidei neoplastici. Tuttavia, è bene sottolineare che anche strutture extratiroidee come i linfonodi o il tessuto timico possono dar luogo a falsi positivi, specie nel caso di patologia flogistica o linfoproliferativa; b) procedura a "doppia fase", basata sul più rapido wash-out tiroideo del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestaMIBI (5-10') rispetto alle paratiroidi (2-3 ore), caratterizzata da alcuni vantaggi, quali maggiore semplicità ed economicità, minore dose di radioattività impiegata, e possibilità di impiego anche quadri di alterata funzionalità tiroidea. L'impiego della SPECT, oggi sempre più diffuso, è in grado di aumentare la sensibilità della scintigrafia paratiroidea e soprattutto di fornire una più accurata localizzazione topografica della lesione mediante la ricostruzione di immagini tridimensionali. Anche le tecniche di fusione TC-scintigrafia possono fornire un dettaglio anatomico superiore, di particolare utilità nel planning chirurgico. Deve essere comunque sottolineato che, così come avviene per l'ecografia, l'accuratezza diagnostica della scintigrafia paratiroidea dipende certamente dalla strumentazione disponibile ma anche dalla presenza di operatori esperti e dedicati. Talora, l'esito positivo o negativo di un'indagine viene a dipendere in modo critico dal grado di attenzione riservata al posizionamento del paziente ed ai suoi movimenti e dallo stretto rispetto dei tempi di somministrazione e di rilevazione. La stessa lettura della mappa scintigrafica può fornire risultati differenti a seconda dell'esperienza dell'operatore e del livello di analiticità messo in campo.

Perché ricorrere alla scintigrafia quando l'ecografia è positiva?

Anche qualora si adotti l'ecografia come studio di primo approccio, riservando alla scintigrafia un ruolo complementare, lo studio scintigrafico può fornire alcune importanti indicazioni:

- a) Nel paziente con prima valutazione ecografica negativa, per guidare un successivo studio ecografico e/o mediante TC o RM nel caso di captazioni ectopiche.
- b) Nel paziente con presunta localizzazione ecografica (agobiopsia non eseguita), per confermare la localizzazione.
- c) Nel paziente con localizzazione ecografica certa (conferma mediante agobiopsia o quadro ecografico assolutamente tipico), per escludere un quadro di patologia multighiandolare (es. doppio adenoma). Ciò è particolarmente utile in un'ottica di pianificazione dell'intervento, specie qualora non sia disponibile la misurazione intraoperatoria del PTH

I falsi negativi della scintigrafia paratiroidea

Possibili fattori limitanti l'individuazione scintigrafica di un adenoma paratiroideo sono:

1. Quadri di iperplasia paratiroidea multighiandolare
2. Ridotte dimensioni della lesione; adenomi caratterizzati da un diametro non superiore ai 5 mm (dimensioni corrispondenti al grammo di peso) non sono in genere rilevabili
3. Istologia "a cellule principali" dell'adenoma (30-40% di falsi negativi)
4. Un ridotto indice di proliferazione cellulare
5. Ridotta attività dell'adenoma, rispecchiata da un quadro biochimico di pHPT meno severo
6. Sviluppo dell'adenoma dalle PT superiori, peggio visualizzate alla scintigrafia rispetto alle PT inferiori.
7. Ridotta esperienza dell'operatore.

Imaging di II° livello.

La diagnostica radiologica "pesante" riveste un ruolo di secondo livello nella gestione del paziente affetto da iperparatiroidismo. Come abbiamo visto nei precedenti paragrafi, ecografia e scintigrafia, metodiche di largo accesso e di costo contenuto, garantiscono il successo della localizzazione nel 90-95% dei casi. Nel caso di RM e TC, la maggior parte degli studi disponibili documenta valori di sensibilità (65-95%) e di specificità (75-88%) non dissimili da quelli attribuiti ad ecografia e scintigrafia, con una lieve ma significativa superiorità della RM. Tuttavia, si tratta di serie limitate, la cui pubblicazione risale per lo più agli '80 (TC) e '90 (RM). Nella odierna realtà clinica, l'accuratezza diagnostica di TC e RM risulta decisamente più limitata, anche perché si ricorre all'impiego di tali indagini nei casi con imaging di primo livello negativo o incerto. Da un lato, molti degli aspetti problematici nella diagnostica tradizionale (lesioni di piccole dimensioni, sedi ectopiche, coesistente patologia nodulare tiroidea, linfadenopatie etc.) costituiscono potenziali fonti di errore anche per TC e RM. Dall'altro, lo scarso impiego nella routine della diagnostica pesante di fatto limita anche l'esperienza stessa degli operatori: ciò è

ben documentato da alcuni studi che riportano una maggiore sensibilità della TC quando le immagini vengano valutate dal radiologo in collaborazione con un chirurgo esperto in patologia paratiroidea.

L'impiego di TC e/o RM viene oggi essenzialmente riservato ai seguenti paradigmi clinici.

- a) Localizzazione ectopica dell'adenoma suggerita dall'imaging di primo livello (es. captazione scintigrafica in sede mediastinica): in questo caso il ruolo di TC e /o RM non è quello di fornire una prima localizzazione dell'adenoma, bensì di darne la conferma definitiva, caratterizzando aspetti morfostrutturali e rapporti anatomico-topografici della lesione.
- b) Imaging di primo livello negativo: come abbiamo sottolineato nei precedenti paragrafi, la negatività ecografica e scintigrafica suggerisce in primo luogo la possibilità di una patologia multighiandolare, verosimilmente di significato iperplastico. In questi casi, purtroppo, anche l'imaging "pesante" risulta gravato da una ridotta sensibilità (40-55%).
- c) Imaging di primo livello discorde: in questi casi, la conferma dell'identificazione ecografica è solitamente affidata all'esame citologico completato dal dosaggio intralesionale di PTH; tuttavia nei casi in cui la lesione non sia accessibile all'agobiopsia, il contributo di TC e/o RM può assumere un rilevante significato diagnostico.
- d) Iperparatiroidismo recidivante o persistente dopo la prima chirurgia.

Per quanto riguarda l'applicazione della PET (e della TC-PET); i dati a tutt'oggi disponibili si riferiscono in larga parte a studi della seconda metà degli anni '90 basati sull'impiego della PET con fluoro-deossiglucosio (18-FDG). La sensibilità di tale indagine appare in linea generale inferiore a quella dello studio scintigrafico: non mancano tuttavia segnalazioni di adenomi paratiroidi, per lo più ectopici, individuati mediante FDG-PET dopo una scintigrafia con Tc-SestaMIBI del tutto negativa. Naturalmente, la possibilità di una positività alla FDG-PET è più elevata nei pazienti con iperparatiroidismo severo, in cui si presume che l'attività metabolica dell'adenoma sia maggiormente elevata. Nel futuro prossimo, prospettive promettenti sono quelle aperte dall'impiego di traccianti più specifici (es. 18F-DOPA).

Bibliografia

1. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in pre-operative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. Clin Endocrinol 2006; 65:106-113.
2. Berri Rn, Lloyd LR. Detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: the use of office-based ultrasound in preoperative localization. Am J Surg 2006; 19:311-314.
3. Dimashkieh H, Krishnamurthy S Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. Cytojournal 2006; 3:6-12
4. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. Endocr Pract 2004; 10:261-268.
5. Grosso I, Sargiotto A, D'Amelio P, Tamone C et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism. J Clin Ultrasound 2007; 35:186-190.

6. Haber RS, Chun KK, Inabnet WB Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99 technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002; 57:24-249.
7. Hanninen EL, Vogl TJ, Stein muller T, Ricke J, Neuhaus P, Roland F Preoperative contrast-enhanced MRI of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 2000; 35:426-430
8. Hupper BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention *J Clin Ultrasound* 2007; 35:144-155.
9. Kairys JC, Daskalakis C, Weigel RJ Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surgery* 2006; 30:1658-1663
10. Kebapci M, Entok E, Kebapci E, Adapinar B Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:24-30
11. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh Q-Y, Clark O Predictors of single gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2006; 141:777-782
12. Kendrick MI, Charboneau JW, Curlee KJ, van Heerden JA, Farley DR Risk of parathyromatosis after fine-needle aspiration. *Am Surg* 2001; 67:290-293.
13. Kiblut, NK, Cussac, J-F, Soudan, B et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004; 28:1143-1147.
14. Marcocci C, Mazzeo S, Bruno-Bossio G et al. Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:72-77
15. Maser C, Dovan P, Santos F et al. Sographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1690-1695.
16. Phitajakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 19:418-423
17. Profanter C, Wetscher GJ, Cagriel M et al. CT-MIBI fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 135-157-162.
18. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamber LM et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006; 140:932-941
19. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr. BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 132:359-372.
20. Ryan JA Jr, Lee FT. Maximizing outcomes while minimizing exploration in hyperparathyroidism using localization tests. *Arch Surg*. 2004; Aug;139:838-842.
21. Stephen AE, Milas M, Garner CN, Wagner KE, Siperstein AE Use of surgeon performed ultrasound and parathyroid fine needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery* 2005; 138:1143-1151
22. Steward L, Danielson GP, Afman CE, Welge JA. Parathyroid adenoma localization: surgeon-performed ultrasound versus sestamibi. *Laryngoscope* 2006; 116:1380-1384.
23. Tseleni Balafouta S, Gakiopolou H, Kavantsas N et al. Parathyroid proliferations. A source of diagnostic pitfalls in FNA of the thyroid. *Cancer Ciopathol* 2007; 111:130-136.



24. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:366-372.
25. Uruno T, Kebebew E. How to localize parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism? *J Endocrin Invest* 2006; 29:840-847.
26. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:1105-1129.