

IL DOSAGGIO INTRAOPERATORIO DEL PARATORMONE NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

INTRODUZIONE

La guarigione dell'iperparatiroidismo (IPT) primitivo è possibile solo con l'intervento chirurgico, che permette l'asportazione di tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante. La riuscita dell'intervento è ostacolata da: 1) la difficoltà di distinguere la malattia unghiandolare (adenoma) dalla multighiandolare (adenomi multipli, iperplasia) anche con l'aiuto dell'esame istologico estemporaneo; 2) la possibile ectopia delle paratiroidi, che possono essere anatomicamente distribuite in una vasta area compresa tra la regione sottomandibolare ed il mediastino; 3) la possibilità di ghiandole soprannumerarie; 4) le piccole dimensioni delle paratiroidi.

L'intervento riesce a guarire il 95-97% dei pazienti, purché eseguito da chirurghi esperti.

DOSAGGIO RAPIDO INTRAOPERATORIO DEL PTH

Nel 1988 Nussbaum descrisse per la prima volta l'impiego intraoperatorio del dosaggio del PTH con metodo rapido (RIOPTH). Questa metodica è resa possibile dalla breve emivita dell'ormone (< 5 minuti), dalla produzione esclusiva di tale ormone da parte delle paratiroidi, e dallo stato d'inibizione funzionale delle paratiroidi sane. La discesa intraoperatoria del PTH può quindi documentare precocemente l'asportazione di tutto il tessuto ipersecernente, preannunciando la guarigione.

ESECUZIONE

Le modalità di esecuzione del test (numero, tempi e sede dei prelievi) non sono state ancora perfettamente codificate. Lo schema attualmente più seguito prevede due prelievi: il basale, praticato subito dopo l'induzione dell'anestesia e prima dell'incisione cutanea (basale-preincisione), e quello a distanza di 10 minuti dall'asportazione dell'ultima ghiandola patologica. Diversi chirurghi eseguono anche un secondo basale, subito prima dell'asportazione della ghiandola patologica (basale-preescissione): in tal caso il valore più alto tra i due basali è considerato il vero basale. E' talora necessario praticare anche un prelievo a 20 minuti, qualora quello a 10 minuti non appaia dirimente.

E' conveniente eseguire il prelievo da una vena periferica, anche se non vi è evidenza che quello praticato dalla vena giugulare o da un'arteria fornisca valori fuorvianti. Il tempo necessario per i risultati del test dipende dalla metodica impiegata e dalla sede di esecuzione del dosaggio (sala operatoria oppure laboratorio centrale), potendo variare da 10 a 40 o più minuti.

INTERPRETAZIONE

Non è stata ancora ben definita la percentuale di discesa del PTH rispetto al valore basale che deve essere usata come “cut off” per differenziare la guarigione dalla persistenza della malattia. Tra i diversi “cut off” proposti, il più usato è la discesa del PTH a 10 minuti al di sotto del 50% del valore basale.

Definendo come “guariti” i pazienti che risultano normocalcemicici a sei mesi dall'intervento, la predittività del RIOPTH posta a confronto con gli esiti dell'intervento può dare origine a quattro risposte: a) veri positivi (VP): predizione di guarigione in pazienti guariti, b) falsi positivi (FP): predizione di guarigione in pazienti non guariti, c) veri negativi (VN): predizione di mancata guarigione in pazienti non guariti, d) falsi negativi (FN): predizione di mancata guarigione in pazienti guariti.

Con il “cut off” sopra riportato il RIOPTH mostra una capacità di predire la guarigione (valore di predizione positiva: $VP/VP+FP$) che va da 85% a 98%. Allo scopo di ridurre i FP e migliorare la predittività possono essere utilizzati criteri più restrittivi, specie in presenza di iperplasia e di IPT non sporadico: discesa del PTH a 10 minuti al di sotto del 50% associata a rientro nel range della norma, oppure discesa del PTH a 10 minuti al di sotto del 30% del valore basale. Questi criteri sono però gravati da un sensibile aumento dei FN.

INDICAZIONI

L'impiego del RIOPTH è obbligatorio negli interventi di esplorazione cervicale monolaterale, ove il chirurgo si limita all'asportazione della sola ghiandola localizzata preoperatoriamente ed all'eventuale controllo dell'altra paratiroide omolaterale. In tale chirurgia infatti il test è indispensabile per escludere l'iperfunzione delle altre ghiandole.

Nell'esplorazione cervicale bilaterale l'impiego del RIOPTH può ritenersi superfluo, dal momento che non vi è certezza che esso incrementi le guarigioni. Tuttavia il chirurgo difficilmente vi rinuncia perché, oltre a rappresentare un “conforto” per l'immediata verifica della guarigione, in particolari circostanze il dosaggio intraoperatorio del PTH può risultare di grande utilità potendo: 1) escludere l'esistenza di una ghiandola soprannumeraria in presenza di iperplasia, 2) consentire, dopo aver asportato l'adenoma, di non prolungare eccessivamente l'intervento alla ricerca di una o più ghiandole ectopiche di difficile reperimento, 3) essere impiegato in alternativa all'esame istologico estemporaneo (“biochemical frozen section”), specie se questo esame non è disponibile, 4) confermare la natura di una sospetta paratiroide mediante puntura e dosaggio dell'ormone sul liquido di lavaggio dell'agoaspirato, 5) eseguire il sampling venoso intraoperatorio che può orientare sulla sede dell'adenoma (cervicale destra vs cervicale sinistra, cervicale vs mediastinica), 6) praticare la spremitura della zona dove si sospetta la presenza di una ghiandola di difficile reperimento, seguita dalla verifica dell'eventuale risalita del PTH.

L'impiego del RIOPTH è particolarmente raccomandato nei reinterventi, nei quali è in grado di incrementare le guarigioni e ridurre le complicanze, notoriamente più frequenti nella chirurgia delle recidive.

Inoltre, il RIOPTH può talvolta documentare intraoperatoriamente l'eventuale guarigione del paziente con "white cervicotomy" (mancato reperimento di paratiroidi patologiche sia durante l'intervento, sia nell'esame definitivo dei pezzi asportati), evitando così di prolungare ulteriormente l'esplorazione, inutile e rischiosa. Sono descritti rarissimi casi, presenti anche nella nostra esperienza, nei quali il chirurgo al termine dell'esplorazione infruttuosa ha dosato il PTH, constatandone il significativo crollo. La guarigione di questi pazienti, confermata nel postoperatorio e nel follow-up a distanza, può trovare spiegazione con l'inavvertita devascularizzazione e necrosi di un adenoma misconosciuto rimasto nella sua sede.

LIMITI

I FN vengono osservati nei pazienti risultati guariti ma nei quali il PTH intraoperatorio non è sceso a valori di guarigione e l'ulteriore esplorazione non ha evidenziato ulteriori ghiandole patologiche. Le principali ipotesi sono: 1) possibilità che l'inavvertita spremitura della ghiandola, durante l'isolamento e l'asportazione, determini picchi ormonali misconosciuti che inficiano l'interpretazione del test. L'esecuzione del basale preescissione mette al riparo da tale evenienza; 2) possibilità che l'emivita del PTH vari considerevolmente da paziente a paziente. A tale scopo è stato proposto un calcolo cinetico del PTH mediante l'impiego di apposite formule che, per vari motivi, ha trovato scarsissimo seguito; 3) possibilità che vengano dosati frammenti di PTH biologicamente inattivi, noti come non-(1-84)PTH. Per ovviare a questa interferenza è stata approntata una metodica che dosa soltanto la porzione biologicamente attiva dell'ormone, ma purtroppo essa non è disponibile per il dosaggio rapido. I FN interferiscono con la strategia chirurgica prolungando inutilmente l'intervento chirurgico: conversione dell'esplorazione monolaterale in bilaterale, prolungamento dell'intervento bilaterale alla ricerca di un'inesistente ghiandola soprannumeraria.

I FP il più delle volte vengono osservati quando, dopo l'asportazione della ghiandola patologica e la discesa del PTH a livelli di guarigione, il proseguimento dell'esplorazione chirurgica permette di asportare altre ghiandole aumentate di volume e confermate patologiche dall'esame istologico. In questi pazienti è ipotizzabile l'insuccesso qualora l'asportazione fosse stata limitata alla sola prima ghiandola (FP presunti). Più rari, ma descritti in letteratura, sono invece i casi analoghi nei quali l'esplorazione non è stata completata e l'ipercalcemia è stata osservata nell'immediato postoperatorio o a breve distanza di tempo (FP sicuri). I FP sono messi in relazione alla presenza di una o più ghiandole patologiche inibite ("sleeping") che inizierebbero a funzionare dopo la rimozione della ghiandola prevalente. I FP presunti sono contestati da alcuni chirurghi i quali sostengono che la ghiandola aumentata di volume non è necessariamente iperfunzionante.

COSTI

A determinare il costo del RIOPTH contribuisce la metodica impiegata, il luogo dove viene eseguita la determinazione, il numero dei prelievi, il numero degli interventi chirurgici che vengono praticati nello stesso giorno o nei giorni immediatamente successivi. La sua quantificazione è difficile in quanto oltre al costo intrinseco della metodica (da 400 a 700 € per paziente quando eseguita in sala operatoria, da 80 a 350 € per paziente quando eseguita nel laboratorio centrale), bisogna considerare anche il costo del personale (minore quando l'esame è eseguito nel laboratorio centrale) e l'ammortamento del macchinario. In generale il RIOPTH eseguito nella sala operatoria è più costoso (metodica più cara, macchinario e personale delegati esclusivamente alla sua determinazione), ma riduce notevolmente i tempi di risposta consentendo di abbreviare l'intervento chirurgico.

Bibliografia Essenziale

1. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;104:1121-1127.
2. Boggs JE, Irvin GL III, Molinari AS, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery* 1996;120:954-958.
3. Weber CJ, Ritchie JC. Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration. *Surgery* 1999;126:1139-1144.
4. Carneiro DM, Irvin GL. New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J. Surg.* 2002;26:1074-1077.
5. Emmolo I, Quaranta L, Sartoris AM et al. Monitoraggio intraoperatorio (metodo rapido) e postoperatorio del paratormone intatto nell'iperparatiroidismo primitivo. *Chirurgia* 1997;10:56-61.
6. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003;127:1424-1440.
7. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, et al. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003;134:973-979.
8. Emmolo I, Dal Corso H, Borretta G, et al. Unexpected results using rapid intraoperative parathyroid hormone monitoring in parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2005;29:785-788.
9. Libutti SK, Alexander R, Bartlett DL, et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999;126:1145-1151.
10. Lepage R, Roy L, Brossard JH, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin. Chem.* 1998;44:805-809.
11. Jaskowiak NT, Sugg SL, Helke J, et al. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 2002;137:659-669.
12. Westerdahl J, Bergenfelz A. Parathyroid surgical failures with sufficient decline of intraoperative parathyroid hormone levels. *Arch. Surg.* 2006;141:589-594.
13. Zetting G, Kurtaran A, Prager G, et al. "Suppressed" double adenoma - A rare pitfall in minimally invasive parathyroidectomy. *Horm. Res.* 2002;57:57-60.
14. Gauger PG, Agarwal G, England BG, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas. A 2-institution experience. *Surgery* 2001;130:1005-1010.
15. Yen TW, Wilson SD, Krzywda EA, et al. The role of parathyroid hormone measurements after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006;140:665-674.
16. Emmolo I, Cesario F. Il dosaggio intraoperatorio del paratormone nell'iperparatiroidismo primitivo: un'inattesa predizione di guarigione in due pazienti con "white cervicotomy". In "Casi clinici in endocrinochirurgia". Club delle UEC ed, Grafica Santhiense; 2006 (in stampa).
17. Lo CY, Chan WF, Leung P, et al. Applicability of tissue aspirate for quick parathyroid hormone assay to confirm parathyroid tissue identity during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 2005;140:146-149.
18. Irvin GL, Molinari AS, Figueroa C, et al. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann. Surg.* 1999;229:874-879.
19. Inabnet WB. Intraoperative parathyroid hormone monitoring. *World J. Surg.* 2004;28:1212-1215.
20. The American Association of Clinical Endocrinologist and American Association of Endocrine Surgeons. Position statement of the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr. Pract.* 2005;1