

Il trattamento medico e chirurgico nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario e terziario.

Revisione della letteratura

G. Cocchiara¹, S. Fazzotta², V. D. Palumbo^{2,3}, G. Damiano², M. Cajozzo^{1,2}, C. Maione^{1,2}, S. Buscemi^{1,2}, G. Spinelli², S. Ficarella², A. Maffongelli², F. Caternicchia¹, A. Ignazio Lo Monte^{1,2}, G. Buscemi²

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo; ²Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo; ³Istituto Euromediterraneo di Scienza e Tecnologia (IEMEST), Palermo, Italia

Riassunto

Introduzione. L'iperparatiroidismo è un'alterazione fisiopatologica della secrezione di paratormone dovuta o da un rilascio autonomo e anomalo (iperparatiroidismo primario o terziario) da parte delle paratiroidi o da un'alterazione dell'omeostasi del calcio che stimola l'eccessiva produzione di paratormone (iperparatiroidismo secondario).

Obiettivi. Il trattamento clinico dell'iperparatiroidismo secondario o terziario non è univoco. Sorge pertanto la necessità di una revisione delle attuali metodiche diagnostico-terapeutiche.

Discussione. Nell'iperparatiroidismo secondario (2HPT) si ha una progressiva iperplasia delle paratiroidi e un incremento della produzione di paratormone. Tra le cause sono annoverate l'insufficienza renale cronica, la carenza di vitamina D, la sindrome da malassorbimento. L'iperparatiroidismo terziario (3HPT) è attualmente considerato uno stato di eccessiva secrezione autonoma di PTH a causa di un'2HPT di lunga data ed è di solito il risultato di una mancata soppressione della produzione di PTH. Le implicazioni fisiopatologiche sono sia di tipo scheletrico che extrascheletrico a carico dell'apparato cardiovascolare, del sistema nervoso, immunitario, emopoietico ed endocrino. Negli ultimi anni grazie all'introduzione di nuovi farmaci che consentono di ottenere una efficace inibizione della sintesi del paratormone si è avuto un miglioramento della sopravvivenza di questi pazienti. Nei casi di 2HPT e 3HPT che non rispondono a terapia medica i pazienti devono essere avviati all'intervento chirurgico.

Conclusioni. Non ci sono ampi studi prospettici che confrontino il trattamento medico e chirurgico, la scelta quindi non risulta univoca e bisogna quindi tener conto del singolo caso e delle condizioni cliniche del paziente. *Clin Ter 2017; 168(2):e158-167. doi: 10.7417/CT.2017.1999*

Parole chiave: iperparatiroidismo secondario, iperparatiroidismo terziario, paratormone, trattamento chirurgico, trattamento medico

Introduzione

L'iperparatiroidismo è un'alterazione fisiopatologica e clinica dovuta a un'autonoma e anomala secrezione di paratormone (PTH) (iperparatiroidismo primario o terziario) da parte delle paratiroidi, o ad un'alterazione dell'omeostasi

Abstract

The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism. Review

Introduction. Hyperparathyroidism is an alteration of the pathophysiological parathyroid hormone (PTH) secretion due or an independent and abnormal release (primary or tertiary hyperparathyroidism) by the parathyroid or an alteration of calcium homeostasis that stimulates the excessive production of parathyroid hormone (secondary hyperparathyroidism).

Aims. There is not a standard, clinical or surgical, treatment for hyperparathyroidism. We review current diagnostic and therapeutic methods.

Discussion. In secondary hyperparathyroidism (2HPT) there is a progressive hyperplasia of the parathyroid glands and an increased production of parathyroid hormone. Several causes are proposed: chronic renal insufficiency, vitamin D deficiency, malabsorption syndrome. The tertiary hyperparathyroidism (3HPT) is considered a state of excessive autonomous secretion of PTH due to long-standing 2HPT and it's usually the result of a lack of suppression in the production of PTH. The pathophysiological implications are both skeletal and extraskeletal: it damages the cardiovascular system, nervous system, immune, hematopoietic and endocrine system. The introduction of new drugs has improved the survival of these patients, allowing the inhibition of the synthesis of PTH. Indication for surgical treatment is unresponsive medical therapy.

Conclusions. There are no large prospective studies that comparing the medical and surgical treatment. The choice is not unique and we have to consider the singular case and the clinical condition of the patient. *Clin Ter 2017; 168(2):e158-167. doi: 10.7417/CT.2017.1999*

Key words: medical treatment, parathormone, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, surgical treatment

del calcio che stimola l'eccessiva produzione dell'ormone (iperparatiroidismo secondario)(1). Il PTH ha la funzione biologica di mantenere il calcio ionizzato e il fosforo nell'intervallo di riferimento stimolando specifiche risposte recettoriali nelle cellule di alcuni organi bersaglio (intestino, rene, tessuto osseo)(1).

Corrispondenza: Prof. Attilio Ignazio Lo Monte, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo, Italia. Via del Vespro 129, 90127 Palermo. Tel.: +39 091 6553743 ; +393297506851; Fax: +390916552666. E-mail: attilioignazio.lomonte@unipa.it

Il calcio ionizzato sierico varia da 1.1mmol/L a 1.3 mmol/L (calcio corretto per albuminemia compresa tra 2.2 e 2.6 mmol/L). I meccanismi che regolano l'omeostasi del calcio permettono un funzionamento ottimale di alcuni processi fisiologici come la funzione neuronale e il metabolismo osseo. Il recettore sensibile al calcio (CaSR) si trova sulla superficie delle cellule principali delle paratiroidi (2).

Una riduzione del calcio ionizzato sierico, stimolando il CaSR, provoca un aumento della produzione di PTH con un conseguente incremento del riassorbimento di calcio da parte dei tubuli renali, l'attivazione dell'enzima 1-alfa-idrossilasi e conseguente conversione della 25-idrossicolecalciferolo a 1,25-diidrossicolecalciferolo, oltre che un aumento di assorbimento di calcio dall'intestino. L'aumento del calcio sierico, di contro, induce sul CaSR una risposta che provoca la riduzione della secrezione di PTH dalle cellule principali delle paratiroidi (2).

Abbiamo effettuato una ricerca utilizzando le seguenti parole chiave "hyperparathyroidism medical treatment, parathormone (PTH), secondary hyperparathyroidism, thertiary hyperparathyroidism, hyperparathyroidism surgical treatment, hyperparathyroidism review" sui principali motori di ricerca MEDLINE (interfaccia PubMed), ISI Web of Science, Scopus selezionando gli articoli più rilevanti presenti in letteratura.

Con questo lavoro ci proponiamo di effettuare una revisione narrativa sulle migliori metodiche diagnostiche e terapeutiche, mediche e chirurgiche, per la gestione dell'iperparatiroidismo secondario e terziario.

Iperparatiroidismo secondario

L'iperparatiroidismo secondario (2HPT) è il risultato di un'alterazione fisiopatologica di uno o più meccanismi omeostatici di regolazione della calcemia sierica che determina una resistenza periferica al PTH: si ha di conseguenza una progressiva iperplasia reattiva delle ghiandole paratiroidi e un incremento della produzione di PTH. La diagnosi viene fatta attraverso la storia del paziente, l'esame clinico, il dosaggio di calcio ionizzato corretto con albuminemia, il fosforo, il PTH, il 25-idrossicolecalciferolo, l'1,25-diidrossicolecalciferolo, la fosfatasi alcalina (1).

Il recente utilizzo di test immunologici automatizzati per il dosaggio del 25-idrossicolecalciferolo e del PTH hanno permesso una migliore definizione di alcune malattie responsabili dell'ipoparatiroidismo secondario quali la malattia celiaca (3), il cancro della prostata (4), la fibrosi cistica (5), gli interventi di chirurgia bariatrica (6), la carenza di vitamina D (7), l'insufficienza renale cronica (CKD) (8).

Nella CKD, quando la filtrazione glomerulare scende sotto 50mL/min/1.73m², si ha una ritenzione di fosfato che stimola la produzione di PTH e viene inibita l'attività della 1- α -idrossilasi per cui si riducono i livelli di 1,25-diidrossicolecalciferolo con una conseguente ipocalcemia (9). Dati recenti hanno dimostrato, inoltre, che il fattore di crescita dei fibroblasti-23 (FGF23) nei pazienti con CKD è elevato prima ancora che aumenti il fosforo sierico e il PTH (2,3). L'FGF23 riduce il riassorbimento di fosfati dal tubulo renale e riduce i livelli di 1,25-diidrossicolecalciferolo con una diminuita espressione di 1- α -idrossilasi e 24-idrossilasi

(3). Il 2HPT nelle malattie renali croniche è quindi dovuto ad una combinazione di fattori tra cui l'iperfosforemia, il FGF23 elevato, la riduzione di 1,25-diidrossicolecalciferolo, l'ipocalcemia e la ridotta clearance del PTH (10).

L'2HPT è una complicanza frequente nei pazienti in dialisi: si stima che l'80 % dei soggetti con CKD allo stadio 5 abbia un aumento dei livelli di PTH con implicazioni fisiopatologiche sia di tipo scheletrico che extrascheletrico a carico dell'apparato cardiovascolare, del sistema nervoso, immunitario, emopoietico ed endocrino (11,13).

La continua sovrastimolazione delle paratiroidi a causa dell'iperfosforemia, dei bassi livelli di 1,25-diidrossicolecalciferolo e l'ipocalcemia intermittente conduce ad un'iperplasia delle ghiandole (1). Nel corso del tempo, i cambiamenti dell'espressione dei recettori per il calcio e la vitamina D potenziano le alterazioni adenomatose fino a quando le stesse divengono autonome e non rispondono più ai meccanismi di feedback negativo (14-17).

Iperparatiroidismo terziario

L'iperparatiroidismo terziario (3HPT) è un termine coniato da St. Goar, che, nel New England Journal of Medicine nel 1963, ha descritto per la prima volta la fisiopatologia dell'autonomizzazione funzionale della ghiandola paratiroidi nella malattia renale cronica che porta allo sviluppo di un adenoma (18). Nell'3HPT si ha di conseguenza uno stato di eccessiva secrezione autonoma di PTH ed è di solito il risultato di una mancata soppressione della produzione di PTH, nonostante l'aumento di calcio e vitamina D sierici, dopo un 2HPT di lunga durata (19); può essere, inoltre, una condizione di grave 2HPT che persiste dopo il trapianto di rene (20) e che implica delle modificazioni fisiopatologiche e cliniche come ad esempio un'iper-increzione di PTH e un'ipercalcemia persistente (21-23).

Implicazioni cliniche

Gli elevati livelli di PTH che si osservano nei pazienti con CKD hanno implicazioni sul metabolismo del tessuto osseo che possono portare ad alterazioni anche di tipo vascolare (24).

L'insieme di alterazioni ossee che risultano correlate con la CKD viene indicato con "osteodistrofia renale". Questo termine si riferisce ad un alterato turnover che riguarda la mineralizzazione e il volume osseo che può anche causare fratture, dolore e deformità dell'osso (25).

2HPT è stato correlato ad una più alta morbilità e mortalità cardiovascolare: è stato ipotizzato che le alterazioni di calcio e fosforo accelerino i processi di calcificazione vascolare tra i quali quelli delle arterie coronarie (26-32). Recenti studi hanno evidenziato che l'aumento di concentrazioni FGF23 nei primi stadi della CKD, in risposta all'aumento del fosfato, induce delle modifiche nelle miocellule lisce dei vasi che conducono alla formazione di cellule simil-osteoclastiche, con conseguente calcificazione vascolare nei pazienti con CKD. Il controllo della fosforemia e dell'aumento del FGF23 potrebbe essere, quindi, l'obiettivo di un approccio terapeutico futuro (33-35). La calcificazione

dei piccoli vasi arteriosi tra cui quelli cutanei si traduce in necrosi cutanea ischemica e si associa a prurito in alcuni dei pazienti con CKD. Probabilmente questa è dovuta ad un alterato metabolismo del calcio e del fosforo e viene indicata come calcifilassi (10).

Trattamento medico

Gli obiettivi per la correzione dell'iperparatiroidismo secondario devono mirare a:

- mantenere valori ottimali di PTH, calcio e fosforo;
- prevenire l'iperplasia paratiroidea e le alterazioni della funzione scheletrica a breve termine;
- ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare a lungo termine (36).

La gestione medica deve mirare a ridurre la stimolazione della ghiandola paratiroidea, sia con misure preventive che con quelle terapeutiche. Il controllo della fosforemia si può ottenere sia attraverso una restrizione dietetica che con i chelanti dei fosfati (25): il solo ridotto apporto dietetico e il trattamento dialitico non bastano a controllare l'iperfosforemia e, pertanto, è necessario utilizzare nel 90% circa dei pazienti con CKD i chelanti per il fosforo (37), quali i chelanti a base di calcio, il Sevelamer, il lantanio carbonato, l'idrossido di alluminio (36).

È stato dimostrato che nelle prime fasi della CKD la somministrazione di analoghi della vitamina D₂ (ergocalciferolo) e D₃ (colecalfiferolo) migliora la progressione della malattia e riduce l'incidenza di iperparatiroidismo secondario (38-40). Negli anni '80, il calcitriolo, metabolita naturale attivo della vitamina D, è stato utilizzato come farmaco di scelta per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario nell'uremico al fine di inibire la sintesi di paratormone e quindi l'iperplasia paratiroidea (41). Si è visto, di contro, che il suo utilizzo determina un aumento del riassorbimento intestinale di calcio e fosforo, con conseguente sviluppo e/o progressione delle calcificazioni vascolari specie se associato ad eccessiva soppressione del turnover osseo (42). Negli ultimi anni, al fine di minimizzare tali effetti collaterali, sono state utilizzate alcune molecole che hanno un'azione selettiva sui recettori per la vitamina D (VDR) i quali, pur mantenendo l'attività inibitoria sulla ghiandola paratiroide, hanno minori effetti sul trasporto intestinale di calcio e fosforo, grazie ad una diversa affinità per la proteina legante la vitamina D e il suo recettore nucleare (43). Le molecole attualmente disponibili per uso clinico sono il paracalcitolo (19-nor-1,25-diidrossi-vitamina D₂), il doxercalciferolo (1 α -idrossi-vitamina D₂) non disponibile in Europa, e l'oxacalcitriolo (1,25-diidrossi-22-oxavitamina D₃) il cui uso clinico è limitato al Giappone. Il paracalcitolo è stato usato per la prima volta in USA nel 1998, mentre nel giugno 2009 è stata introdotta la somministrazione orale in Italia (36).

I calciomimetici rappresentano un nuovo gruppo di farmaci che agiscono come modulatori allosterici del CaSR che nella cellula paratiroidea è il principale regolatore della secrezione rapida del PTH preformato (44). Il legame dei calciomimetici con il CaSR fa sì che aumenti la sensibilità al calcio, abbassando la soglia di sensibilità del recettore CaSR alla concentrazione di calcio; si ha pertanto uno

spostamento a sinistra della curva sigmoidale che descrive la relazione inversa tra calcio ionizzato e PTH con una conseguente riduzione del set-point per il calcio e un'inibizione della secrezione di PTH (44-45). Il farmaco attualmente usato per via orale è il cinacalcet (sensipar). In uno studio eseguito su 1136 pazienti, il cinacalcet era responsabile di una significativa riduzione del PTH, del calcio sierico e del rapporto calcio-fosforo (46).

Indicazioni chirurgiche

L'intervento chirurgico è indicato quando l'2HPT risulta refrattario alla terapia medica con analoghi della vitamina D, calciomimetici e attivatori del VDR e soprattutto quando non si riescono a controllare i livelli sierici di calcio e fosforo (25). Nonostante la terapia medica abbia ridotto la necessità di eseguire una paratiroidectomia (PTX), nell'1-2% dei casi di 2HPT sarà necessario un intervento di PTX (37,47,48).

Diversi autori hanno dimostrato che si può ottenere un miglioramento dei parametri biochimici e del metabolismo minerale fino a 5 anni dall'intervento chirurgico (49), anche se in alcune casistiche l'incidenza di recidiva o, di contro, il rischio di ipoparatiroidismo sono ancora elevati (50). Uno studio osservazionale retrospettivo ha riportato che la PTX può essere associata a più bassi rischi di mortalità a lungo termine, rispetto ai pazienti di controllo non sottoposti ad intervento chirurgico (51).

Attualmente non vi sono studi randomizzati controllati che comparino il trattamento medico con quello chirurgico. Secondo le linee guida della National Foundation's Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (KDOQI) i pazienti con grave 2HPT (PTH > 800 pg/ml) con associata ipercalcemia e/o iperfosforemia, nonostante la terapia medica, dovrebbero essere sottoposti a PTX (52). È riportato, inoltre, che la PTX aumenta la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con 2HPT in dialisi (53-55), migliora la densità minerale ossea (BMD), diminuisce il rischio di frattura (56,57), migliora la forza muscolare (58) e riduce il rischio di anemia (59).

Il meccanismo esatto attraverso il quale l'2HPT aumenta la mortalità rimane poco chiaro, ma la correlazione con alterazioni di tipo cardiovascolare è stata proposta come una possibile causa (60). È stato dimostrato, infatti, che vi sono importanti legami tra 2HPT e la morbilità e mortalità cardiovascolare (61-64). L'incremento della concentrazione di PTH in circolo portano a un maggiore assorbimento di calcio cellulare e alla fibrosi cardiaca (61,62) e aumenta il rischio di calcificazione aortica (65). Studi in vitro dimostrano, inoltre, che l'aumento del fosfato sierico altera direttamente il fenotipo delle cellule muscolari lisce, con conseguente espressione di proteine della matrice ossea (64). La calcificazione della tonaca media del vaso conduce ad una maggiore rigidità arteriosa, con un conseguente incremento della pressione arteriosa ed una conseguente ipertrofia ventricolare sinistra (66). È stato osservato che: l'aumento dei livelli sierici di fosfato, del rapporto calcio-fosforo e del PTH si associano ad un incremento dei fattori di rischio cardiovascolari e della mortalità nei pazienti con 2HPT (63, 67). Di contro la PTX porta a una riduzione immediata del PTH, del calcio e dei fosfati circolanti in più del 95% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (49,68,69); si è infatti visto che i

livelli sierici a lungo termine di PTH, calcio e fosfato sono in media più bassi tra i pazienti sottoposti a PTX rispetto ai pazienti di controllo non sottoposti a PTX (70).

È stato osservato che nei pazienti sottoposti a PTX si aveva una riduzione della pressione arteriosa ed un miglioramento dell'anemia con conseguente riduzione dei tassi di mortalità a lungo termine (69,71). In una casistica di 21 pazienti viene riportata una riduzione dei valori di pressione sistolica e diastolica rispettivamente di 9.4mmHg e di 3.7 mmHg a 18 mesi dall'intervento (71).

In un altro lavoro eseguito su 45 pazienti con 2HPT sottoposti a PTX si ottenevano rispettivamente riduzioni medie di 12.0 mmHg e 6.2 mmHg della pressione sistolica e diastolica a 1 anno dall'intervento chirurgico (69). Questi autori hanno evidenziato, inoltre, che i livelli medi di emoglobina sono aumentati in modo significativo di 1.1 g/dL dopo la PTX (69).

La PTX, a lungo termine, può ridurre la mortalità dei pazienti con 2HPT limitando la quantità di trattamenti medici e riducendo i livelli sierici di PTH e di fosfati. Anche se nelle fasi immediatamente successive all'intervento di PTX si ha una maggiore necessità di integrazione di calcio per evitare l'ipocalcemia post-chirurgica, a lungo termine è auspicabile una minore somministrazione di farmaci per il controllo della calcemia e dei livelli di PTH (72); elevate dosi di chelanti per il calcio si associano infatti ad una maggiore incidenza di calcificazioni coronariche nei giovani pazienti con CKD (73).

Alti livelli plasmatici di calcio e fosforo sono responsabili della calcificazione dei vasi dei tessuti molli e quindi della calcifilassi che è considerata una condizione clinica che pone indicazione alla PTX. Essa si presenta con lesioni cutanee eritematose, dolorose che possono evolvere in necrosi, se non trattate, con una mortalità dei pazienti affetti che arriva al 90% (74,75). In uno studio retrospettivo di Giroto et al. (76) è stato evidenziato che nei pazienti con calcifilassi trattati con PTX vi era un significativo aumento della sopravvivenza. Diversi studi dimostrano, inoltre, che la PTX si associa a una diminuzione del dolore e ad una più rapida guarigione delle lesioni cutanee (76-78).

Per quanto riguarda il tessuto osseo, la PTX migliora la densità minerale nei pazienti con 2HPT e 3HPT dall'1 al 23% e il miglioramento si osserva già dal primo mese e permane anche dopo 2-3 anni di follow-up (79-82), anche se vi sono pochi dati riguardo il miglioramento sui tassi di frattura (82).

Un altro fattore da considerare per porre le indicazioni chirurgiche alla PTX sono le dimensioni delle paratiroidi: secondo Tominaga et al. (83) l'85% delle ghiandole di peso maggiore di 500 mg contiene noduli iperplastici. Nonostante il tessuto paratiroideo nodulare abbia una minore risposta a stimoli inibitori e risponda meno alla terapia medica (84,85), non vi sono studi che dimostrino che le ghiandole paratiroidi maggiori di 500 mg abbiano una differente risposta alla terapia medica (10). Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che presentano un 3HPT, un'indicazione chirurgica all'esecuzione di una PTX è il peso delle ghiandole paratiroidi maggiore di 500 mg (48).

Trapianto di rene e iperparatiroidismo terziario

Dopo il trapianto di rene, con il ripristino della funzione renale, è stato evidenziato un miglioramento dell'2HPT determinato da un'insufficienza renale, con una prevalenza del 63% prima e del 17% ad un anno dopo il trapianto (86). Nei primi 3-6 mesi dopo il trapianto renale si ottiene una diminuzione rapida del PTH e dopo un anno si ha una riduzione più graduale (87). La prevalenza di 3HPT è stata stimata nel 2-5% della popolazione con malattia renale cronica all'ultimo stadio (ESRD); secondo altre casistiche è stimato che si ha una prevalenza del 17-30% di pazienti con PTH persistentemente elevato a un anno dal trapianto (88-90). Mentre secondo alcuni autori queste differenze sono attribuibili alle diverse definizioni di 3HPT, secondo altri ciò è dovuto a differenze genetiche legate al polimorfismo del VDR che spiega una maggiore suscettibilità al HPT (91). Indipendentemente dalle differenze genetiche, si è evidenziato che i pazienti con 3HPT che non normalizzano il PTH dopo il trapianto hanno avuto un periodo più lungo di terapia emodialitica sostitutiva e avevano valori di PTH pre-trapianto maggiori rispetto a quelli con valori normali dopo il trapianto (87,91,92).

I pazienti trapiantati che hanno un 3HPT e sono sintomatici o che hanno una calcemia e un PTH persistentemente elevati, sono candidati alla PTX (48): i potenziali benefici dell'intervento chirurgico di PTX, infatti, comprendono una minore incidenza di fratture ossee e di nefrocalcosi, il miglioramento dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia (93). Alcuni autori riportano che la PTX debba essere eseguita dopo 12 mesi dal trapianto, mentre secondo altri dopo 3 mesi (87,91).

Nei pazienti con 2HPT, sottoposti a trapianto renale e a PTX, si è osservata una ridotta funzionalità renale associata ad un aumento della creatinina sierica che può persistere anche per 12 mesi (93-95); il ritorno alla normalità della creatininemia avviene generalmente dopo 3 mesi dall'intervento, ma si può prolungare anche successivamente in quei pazienti con una creatinina sierica > 2mg/dl pre-PTX (96,97). La riduzione della funzione renale è stata attribuita alla diminuzione del PTH che avrebbe un effetto vasodilatatore sulle arterie pre-glomerulari (95,98). Un simile effetto fisiopatologico è stato osservato, infatti, nei pazienti con 2HPT in epoca pre-dialitica sottoposti a PTX e in quelli con ESRD oligurici che sono diventati anurici dopo PTX (99,100). Nonostante i dati sopra riportati che evidenziano una peggiore funzionalità renale nel paziente trapiantato di rene dopo PTX, non ci sono dati certi che la PTX sia controindicata nei pazienti con trapianto di rene (94,97,101,102).

Diagnostica Pre-operatoria

La valutazione pre-operatoria nel 2HPT per la PTX comprende l'ecografia del collo, la laringoscopia per la valutazione delle corde vocali e la scintigrafia con ^{99m}Tc sestamibi, con o senza tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) utilizzata da alcuni endocrino-chirurghi per escludere la localizzazione ectopica di ghiandole paratiroidi (103). L'ecografia ha lo scopo di valutare la localizzazio-

ne delle paratiroidi e la morfologia della tiroide. L'imaging pre-operatorio potrebbe servire inoltre a localizzare una ghiandola paratiroidea nel caso di un reintervento, anche se è riportato da Milas et al. (104) che la sensibilità non è alta. Secondo Pellitteri et al. la combinazione di MIBI-SPECT TC con mezzo di contrasto può avere un valore predittivo del 91% per la localizzazione delle paratiroidi (105) anche se la maggioranza dei casi presi in studio in questa casistica aveva un HPT primitivo. Nei pazienti con 2HPT persistente o recidivo la ^{99m}Tc-sestamibi ha dimostrato di individuare con successo le paratiroidi nell'85% dei pazienti (106).

Trattamento chirurgico

L'obiettivo primario dell'intervento chirurgico è la risoluzione della 2HPT e 3HPT. Il tipo di trattamento chirurgico da adottare nell'HPT deve mirare ad un adeguato equilibrio tra estensione della resezione, controllo delle recidive e prevenzione dell'ipoparatiroidismo post-operatorio persistente (107). La selezione del tipo di intervento chirurgico dipenderà anche dalla possibilità del paziente di essere sottoposto ad un trapianto di rene (107).

Le modalità di trattamento e il tipo di intervento chirurgico sono diversi dopo il primo PTX per 2HPT eseguito nel 1960 (108). Ad oggi sono stati segnalati quattro diversi approcci chirurgici: la PTX subtotale (SPTX) con timectomia cervicale bilaterale (resezione di 3 ghiandole e di ½ della quarta ghiandola), la PTX totale (TPTX) con autotrapianto (AT) di tessuto paratiroideo e timectomia cervicale bilaterale (TPTX+AT), la TPTX senza autotrapianto e senza timectomia, la TPTX senza autotrapianto e con timectomia bilaterale cervicale (BCT) (TPTX+BCT) (10) (Tab.1). I primi tre interventi mirano a mantenere una produzione residua di PTH, mentre l'obiettivo della TPTX +BCT è la completa eliminazione della produzione di PTH (107).

La SPTX prevede l'asportazione di tre ghiandole e la conservazione di metà della quarta ghiandola (lasciando da 40 ad 80 mg di ghiandola) (10,109). L'esplorazione del tessuto timico cervicale va eseguita nel tentativo di rimuovere eventuali ghiandole paratiroidi ectopiche soprannumerarie (10).

La TPTX con o senza autotrapianto comporta un'attenta individuazione di tutte e quattro le paratiroidi ed eventuali ghiandole ectopiche e/o soprannumerarie.

Per quanto riguarda l'autotrapianto, si identifica la ghiandola che macroscopicamente appare normale, si frantuma in pezzi di 1-2 mm e si reimpianta; le possibili sedi di reimpianto sono: il muscolo sternocleidomastoideo, il muscolo brachioradiale oppure il grasso sottocutaneo dell'avambraccio. In tutti i casi il sito del reimpianto deve essere contrassegnato da una clip metallica (110,111). Il reimpianto nell'avambraccio risulta più vantaggioso nel caso di eventuale riesplorazione chirurgica in corso di recidiva di HPT (10). L'unico studio prospettico randomizzato eseguito su 40 pazienti che confronta la SPTX con la TPTX con autotrapianto, ha evidenziato tassi più bassi di recidiva nella TPTX+AT con una più precoce normalizzazione dei livelli sierici di calcio e fosforo (112). In una meta-analisi eseguita su 53 pubblicazioni con un totale di 501 pazienti con 2HPT, che aveva lo scopo di valutare il tasso di recidive

e di reinterventi dopo una PTX, si evince che la percentuale di reintervento nei pazienti trattati con SPTX era del 42%, contro il 34% dei pazienti sottoposti a TPTX+AT (113).

La SPTX è di solito l'intervento di scelta nei pazienti con 3HPT dopo il trapianto renale, anche se non ci sono studi randomizzati controllati che mostrino risultati migliori rispetto al TPTX+AT; studi retrospettivi evidenziano, inoltre, che i risultati sono simili per i due approcci (114-116). In un'analisi retrospettiva condotta da Triponez et al. eseguita su 74 pazienti affetti da 3HPT, emerge che quelli sottoposti a una SPTX avevano un tasso 5.2 volte maggiore di HPT persistente o recidivo rispetto a quelli con TPTX (117).

La timectomia cervicale è considerata da molti autori come una componente importante di qualsiasi trattamento chirurgico per 2HPT e per 3HPT. Studi autopsici suggeriscono che la prevalenza delle paratiroidi soprannumerarie è del 13% nella popolazione generale (120); altri autori, invece, riportano una percentuale del 30%, con una localizzazione prevalente nel tessuto timico (116,117,120). Pertanto nei pazienti con HPT sottoposti a PTX le paratiroidi soprannumerarie localizzate nel contesto timico possono essere una causa di recidiva (121,122). Mentre per alcuni autori la timectomia è indicata in tutti i pazienti da sottoporre a PTX, per altri è necessaria quando non si identificano le quattro paratiroidi nella sede canonica (48).

Tabella 1. Schema riassuntivo delle tipologie di paratiroidectomia.

Tipo di intervento	Paratiroidectomia	Timectomia	Autotrapianto
Paratiroidectomia subtotale, con timectomia cervicale bilaterale, senza autotrapianto (SPTX)	Subtotale*	Bilaterale cervicale	No
Paratiroidectomia totale con autotrapianto (TPTX+AT)	Totale	Bilaterale cervicale	Sì
Paratiroidectomia totale (TPTX)	Totale	No	No
Paratiroidectomia totale con timectomia bilaterale cervicale (TPTX+BCT)	Totale	Bilaterale cervicale	No

*3 ghiandole e ½ della quarta ghiandola

Monitoraggio PTH intraoperatorio

L'utilizzo del monitoraggio del PTH intraoperatorio (IOPTH) è stato standardizzato e ottimizzato per l'iperparatiroidismo primitivo, mentre il suo impiego nei casi di 2HPT e 3HPT rimane controverso. La valutazione dell'IOPTH per il 2HPT e il 3HPT è meno semplice rispetto a quello primitivo:

- il 2HPT e il 3HPT sono il risultato di un'iperplasia delle quattro ghiandole paratiroidi le quali devono essere rimosse tutte affinché il PTH cominci a scendere a valori ottimali (123,124);
- le alterazioni fisiopatologiche inerenti l'insufficienza renale possono causare una variabilità della clearance del PTH dopo l'asportazione del tessuto iperfunzionante (121).

Il test del PTH può sovrastimare i livelli di PTH (frammento 1-84 PTH) a causa della ridotta funzione renale che permette l'accumulo di frammenti di PTH come il PTH 7-84 (123,125,126). Secondo Hausteinet al., l'IOPHT dopo l'escissione di tessuto paratiroideo iperfunzionante nei pazienti con 2HPT ha evitato ulteriori interventi chirurgici nel 16% dei casi (127). L'accuratezza del IOPHT durante l'intervento chirurgico per 2HPT dipende dalla funzione renale e dalla specificità del test utilizzato (128). Non vi sono inoltre sostanziali differenze nella misurazione dell'IOPHT con il PTH misurato presso il laboratorio di riferimento (129). Nei pazienti con 2HPT trattati chirurgicamente si aveva un aumento di falsi positivi dovuto ad un incremento delle concentrazioni di frammenti di PTH 7-84 attribuibile alla ridotta clearance renale, rispetto al dosaggio del PTH 1-84 (130,131). Secondo altri autori, l'IOPHT durante la PTX per 2HPT in pazienti in lista d'attesa per trapianto renale, ha permesso di verificare la corretta exeresi delle ghiandole iperplastiche e di escludere la presenza di ghiandole sovranumerarie ed evitare un reintervento (132).

Anatomia patologica

Le dimensioni delle ghiandole asportate variano a seconda dello stadio della malattia: gli stadi iniziali sono caratterizzati da un'iperplasia diffusa delle ghiandole paratiroidi, mentre tardivamente si realizza un'iperplasia nodulare e asimmetrica. In una casistica di 200 pazienti è stato valutato un peso variabile da 120 a 6000 mg (133). Secondo Krause et al. nell'3HPT, invece, il peso varia da 100 a 7000 mg (134). Le ghiandole paratiroidi sono istologicamente caratterizzate da nidi, cordoni solidi e cellule ossifile frammentate a scarso tessuto stromale adiposo. Le cellule principali sono l'istotipo più comune in questo tipo di quadro istologico e il cambiamento ossifilo è caratteristico del 2HPT e del 3HPT (134,135). Una caratteristica peculiare del 2HPT è, inoltre, la presenza di calcificazioni nelle pareti arteriose (136).

I carcinomi delle paratiroidi nell'2HPT e nell'3HPT possono insorgere raramente con un'incidenza dello 0,2% (136-139). Talvolta può essere presente qualche atipia cellulare per la presenza di alcuni elementi di fibrosi (140), tipica del carcinoma dell'HPT primitivo, secondario e terziario; tale fibrosi rappresenta un processo reattivo che si accompagna al cambiamento nodulare delle ghiandole paratiroidi (136-138). Nei carcinomi è presente, inoltre, un'invasione del tessuto extracapsulare, vascolare, perineurale e possono essere presenti di metastasi (139-141).

Decorso post-operatorio

La complicanza più frequente dei pazienti con 2HPT sottoposti a PTX è l'ipocalcemia transitoria (138,142) causata dalla cosiddetta "hungry bone syndrome" (143-145). Il trattamento di questa complicanza richiede la somministrazione di calcio per via endovenosa e/o orale e la supplementazione di vitamina D che può portare a un prolungamento della degenza ospedaliera, anche se il numero dei pazienti che richiedono più di una settimana di ricovero non supera il 7% (106,143,144).

La mortalità post-operatoria a 30 giorni dopo la PTX per 2HPT è compresa tra l'1 e il 3% (51,115,146). In uno studio retrospettivo di Kestenbaum et al. eseguito su 4558 pazienti con 2HPT e sottoposti a PTX, la mortalità a lungo termine è compresa tra il 10 e il 15%, mentre la sopravvivenza media era di 53,4 mesi nel gruppo dei pazienti sottoposti a PTX, rispetto ai 46,8 mesi del gruppo di controllo (51). Le cause più frequenti di morte post-operatoria sono l'iperkalemia, le complicanze cardiovascolari, l'ipocalcemia acuta, le infezioni, la pancreatite e le infezioni respiratorie (51).

Conclusioni

Negli ultimi anni grazie all'introduzione di nuovi farmaci, tra i quali i chelanti dei fosfati privi di calcio, gli attivatori del VDR e i calciomimetici, che consentono di ottenere un'efficace inibizione della sintesi del PTH con minimo impatto sulla calcemia, si è avuto un miglioramento della sopravvivenza di questi pazienti.

La scelta iniziale del trattamento deve tenere conto delle caratteristiche cliniche del paziente, della storia clinica dell'insufficienza renale cronica e dei parametri ematochimici, dei livelli di calcio e fosforo, delle patologie associate (diabete, malattie cardiovascolari), delle alterazioni del turnover osseo, delle calcificazioni vascolari e della calcifilassi.

Nei casi di 2HPT e 3HPT che non rispondono alla terapia medica i pazienti devono essere avviati all'intervento chirurgico. Non avendo trovato ampi studi prospettici che confrontino il trattamento chirurgico e/o il tipo di intervento, la scelta non risulta univoca; si rende necessario pertanto valutare nel complesso le condizioni cliniche generali del paziente percorrendo un iter diagnostico quanto più completo possibile, tenendo conto della storia clinica della patologia e delle possibili complicanze post-operatorie.

Bibliografia

1. Fraser W. Hyperparathyroidism. *The Lancet* 2009;374:145-58
2. Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42:35-70
3. Selby PL, Davies M, Adams JE, et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14:652-7
4. Murray RM, Grill V, Crinis N, et al. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4133-8
5. Brown SA, Ontjes DA, Lester GE, et al. Short-term calcitriol administration improves calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(5):442-9
6. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329(2):57-61
7. Rizzoli R. Nutritional aspects of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(6):795-808
8. Jeloka T, Mali M, Jhamnani A et al. Are we overconcerned about secondary hyperparathyroidism and underestimating the more common secondary hypoparathyroidism in our

- dialysis patients? *J Assoc Physicians India* 2012; 60:102-5
9. Gattineni J, Friedman PA. Regulation of hormone-sensitive renal phosphate transport. *Vitam Horm* 2015; 98:249-306
 10. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1565-76
 11. Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, et al. Which Targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2377-84
 12. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 606-20
 13. Bellavia M, Gioviale MC, Damiano G, et al. Is secondary hyperparathyroidism-related myelofibrosis a negative prognostic factor for kidney transplant outcome? *Med Hypotheses* 2011; 77(4):557-9
 14. Druke TB. Primary and secondary uraemic hyperparathyroidism: from initial clinical observations to recent findings. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1384-138
 15. Llach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:20-33
 16. Malberti F, Farina M, Imbasciati E. The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:2398-2406
 17. Tominaga Y. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 1):63-65
 18. St. Goar. Case Records of Massachusset General Hospital. *N Engl J Med*. 1963; 268: 943-53.
 19. Grzela T, Chudzinski W, Lasiecka Z et al. The calcium-sensing receptor and vitamin D receptor expression in tertiary hyperparathyroidism. *Int J Mol Med*. 2006;17(5):779-83.
 20. Gioviale MC, Bellavia M, Damiano G et al. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant*. 2012; 17(3):111-9
 21. Lo Monte AI, Damiano G, Bellavia M et al. A complex case of fatal calciphylaxis in a female patient with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease of graft and coexistence of haemolytic uremic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(3):262-5
 22. Lo Monte AI, Bellavia M, Maione C, et al. Systemic calciphylaxis and thrombotic microangiopathy in a kidney transplant patient: two mixing fatal syndromes? *Med Hypotheses*. 2012; 79:74-5
 23. Gioviale MC, Damiano G, Lombardo C, et al. Bone Resorption in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2009; 41, 4:1170-74
 24. Moe S, Druke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006; 69:1945-53
 25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int (Suppl 113)*:1-130
 26. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:2208-18
 27. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:2762-69
 28. Fellner SK, Lang RM, Neumann A et al. Parathyroid hormone and myocardial performance in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18:320-5
 29. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2131-38
 30. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006; 70:771-80
 31. Lo Monte AI, Bellavia M, Maione C et al. Systemic calciphylaxis and thrombotic microangiopathy in a kidney transplant patient: Two mixing fatal syndromes? *Med Hypotheses*. 2012; 79(1): 74-75
 32. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE et al. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 73:1296-1302
 33. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79:1370-78
 34. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:2691-95
 35. Nakai K, Komaba H, Fukagawa M New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2010; 23:619-25
 36. Di Luca M. Treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Gior Ital Nefrol* 2009; 26:36-48.
 37. Ritz E. The clinical management of hyperphosphatemia. *J Nephrol*. 2005; 18:221-8
 38. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310:358-63
 39. Kanis JA, Cundy T, Earnshaw M et al. Treatment of renal bone disease with 1 alpha-hydroxylated derivatives of vitamin D3. Clinical, biochemical, radiographic and histological responses. *Q J Med* 1979; 48: 289-322
 40. Zisman AL, Hristova M, Ho LT et al. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27:36-43
 41. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74 (6): 2136- 43
 42. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 429-36
 43. Issa LL, Leong GM, Sutherland RL et al. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *J Bone Miner Res* 2002; 17:879-90
 44. Nemeth EF, Steffey ME, Fox J. The parathyroid calcium receptor: a novel therapeutic target for treating hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:275-9
 45. Valle C, Rodriguez M, Santamaría R et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2430-6
 46. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/

- DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760–771
47. De Francisco AL, Fresnedo GF, Rodrigo E et al. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; (Suppl 80):161–6
 48. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y et al. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008; 248:18–30
 49. Jofré R, López Gómez JM, Menárguez J et al. Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int Suppl* 2003; (85): S97–100
 50. Kaczirek K, Riss P, Wunderer G et al. Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 137:431–35
 51. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:2010–6
 52. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(3):1–201
 53. Foley RN, Li S, Liu J et al. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:210–18.
 54. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH et al. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142:699–703.
 55. Sharma J, Raggi P, Kutner N et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2012;214:400–7.
 56. Lu KC, Ma WY, Yu JC et al. Bone turnover markers predict changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76:634–42
 57. Rudser KD, De Boer IH, Dooley A et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2401–7
 58. Chou FF, Chee EC, Lee CH et al. Muscle force, motor nerve conduction velocity and compound muscle action potentials after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106:218–21
 59. Chow TL, Chan TT, Ho YW et al. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg* 2007; 142:644–8
 60. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:836–43
 61. Zhang Yb, Smogorzewski M, Ni Z et al. Altered cytosolic calcium homeostasis in rat cardiac myocytes in CRF. *Kidney Int* 1994; 45:1113–19
 62. Amann K, Ritz E, Wiest G et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814–19
 63. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607–17
 64. Giachelli CM, Jono S, Shioi A et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S34–37
 65. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:695–701
 66. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16:140–7
 67. Ganesh Sk, Stack Ag, Levin Nw et al. Association of elevated serum PO(4), Ca \times PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2131–38
 68. Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:1008–17
 69. Coen G, Calabria S, Bellinghieri G et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure: Short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron* 2001; 88:149–155
 70. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM et al. Survival following parathyroidectomy among united states dialysis patients. *Kidney int*. 2004; 66:2010–16
 71. Goldsmith DJ, Covic AA, Venning MC et al. Blood pressure reduction after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: Further evidence implicating calcium homeostasis in blood pressure regulation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:819–825
 72. Headley CM. Hungry bone syndrome following parathyroidectomy. *Anna J* 1998; 25:283–289
 73. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478–83
 74. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:384–91
 75. Kang AS, McCarthy JT, Rowland C et al. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surg* 2000; 128:967–971
 76. Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surg* 2001; 130:645–650
 77. Duh QY, Lim RC, Clark OH. Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. Diagnosis and parathyroidectomy. *Arch Surg* 1991; 126:1213–18
 78. Kane WJ, Petty PM, Sterioff S et al. The uremic gangrene syndrome: improved healing in spontaneously forming wounds following subtotal parathyroidectomy. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98:671–78
 79. Abdelhadi M, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3845–51
 80. Chou FF, Chen JB, Lee CH et al. Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2001; 136:1064–68
 81. Collaud S, Staub-Zahner T, Trombetti A et al. Increase in bone mineral density after successful parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg* 2008; 32:1795–1801
 82. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T et al. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 2003; 35:259–264
 83. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Yet al. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13:87–96
 84. Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients

- with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51:328–336
85. Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, et al. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:465–8
 86. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56:642–49
 87. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1281–7
 88. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, et al. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14:457–63
 89. Kerby JD, Rue LW, Blair H, et al. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 1998; 227:878–86
 90. Nichol PF, Starling JR, Mack E, et al. Long-term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg* 2002; 235:673–8
 91. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54:1704–13
 92. Kinnaert P, Nagy N, Decoster-Gervy C, et al. Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation. *World J Surg* 2000; 24:1391–5
 93. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1714–20
 94. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1730–37
 95. Schlosser K, Veit JA, Witte S, et al. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism. *TOPAR PILOT-Trial* 2007; 8:22
 96. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, et al. Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc* 2005; 37:1459–61
 97. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:584–591
 98. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, et al. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1996; 118:1995–2000
 99. Chan YL, Posen S, Savdie E et al. Total parathyroidectomy and renal function in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1983; 9:57–61
 100. Tzanakis I, Aliferis E, Kagia S et al. Does parathyroidectomy affect residual diuresis in hemodialysis patients? *Nephron* 2000; 86:402–3
 101. Kandil E, Florman S, Alabbas H et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Med Sci* 2010; 339:420–4
 102. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G et al. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27:191–6
 103. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12(5):391–5
 104. Milas M, Weber CJ. Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136:1252–60
 105. Pellitteri PK. Directed parathyroid exploration: evolution and evaluation of this approach in a single-institution review of 346 patients. *Laryngoscope* 2003; 113:1857–69
 106. Chou FF, Lee CH, Chen HY, et al. Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Ann Surg* 2002; 235:99–104
 107. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, et al. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck Arch Surg* 2015; 400(8):907–927
 108. Stanbury S, Lumb G, Nicholson W. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1960; 275(7128):793–8
 109. Cocchiara G, Cajozzo M, Amato G et al. Terminal ligation of inferior thyroid artery branches during total thyroidectomy for multinodular goiter is associated with higher postoperative calcium and PTH levels [La ligature terminale des branches de l'artère thyroïdienne inférieure diminue la morbidité parathyroïdienne après thyroïdectomie totale pour goitre] *Journal de Chirurgie Viscerale* 2010; 147(5):329–32.
 110. Chou FF, Chan HM, Huang TJ, et al. Autotransplantation of parathyroid glands into subcutaneous forearm tissue for renal hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 124:1–5
 111. Monchik JM, Bendinelli C, Passero MA, et al. Subcutaneous forearm transplantation of autologous parathyroid tissue in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126:1152–58
 112. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991; 15:745–50
 113. Richards ML, Wormuth J, Bingener Jet, al. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006; 139(2):174–180
 114. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 2001; 233:65–69
 115. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1):168–171
 116. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, et al. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br J Surg* 2005; 92:1282–7
 117. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2006; 140:990–997
 118. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95:14–21
 119. Dumasius V, Angelos P Parathyroid surgery in renal failure patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43:433–440
 120. Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, et al. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000; 24:1330–4

121. Numano M, Tominaga Y, Uchida K, et al. Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22:1098–1102
122. Aly A, Douglas M. Embryonic parathyroid rests occur commonly and have implications in the management of secondary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2003; 73:284–288
123. Gioviale MC, Damiano G, Altomare R, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone: A Copernican revolution in the surgical treatment of hyperparathyroidism. *Int J Surg*. 2016; 28(1):99-102
124. Gioviale MC, Gambino G, Maione C, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for hyperparathyroidism in waiting list and kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38(4):1003-5.
125. Yao DX, Hoda SA, Yin DY et al. Interpretative problems and preparative technique influence reliability of intraoperative parathyroid touch imprints. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:64–67
126. Rohaizak M, Munchar MJ, Meah FA et al. Prospective study comparing scrape cytology with frozen section in the intraoperative identification of parathyroid tissue. *Asian J Surg* 2005; 28:82–85
127. Hausteine SV, Mack E, Starling JR, et al. The role of intraoperative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2005; 138:1066–71
128. Bieglmayer C, Kaczirek K, Prager G, et al. Parathyroid hormone monitoring during total parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: pilot study of the impact of renal function and assay specificity. *Clin Chem* 2006; 52:1112–9
129. Damiano G, Gioviale MC, Maione C et al. Comparison between Rapid Intraoperative and Central Laboratory Parathormone Dosage in 12 Kidney Transplant Candidates. *Transplant Proc* 2016; 48(2):311-314
130. Chou FF, Lee CH, Chen JB, et al. Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2002; 137:341–344
131. Kaczirek K, Riss P, Wunderer G et al. Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 137:431–5
132. Gioviale MC, Gambino G, Maione C, et al. Use of monitoring intraoperative parathyroid hormone during parathyroidectomy in patients on waiting list for renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39(6):1775-8
133. Roth SI, Marshall RB. Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969; 124:397–407
134. Krause MW, Hedinger CE. Pathologic study of parathyroid glands in tertiary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1985; 16:772–784
135. Allen TB, Thorburn KM. The oxyphil cell in abnormal parathyroid glands. A study of 114 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105:421–7
136. Seethala RR, Richmond JA, Hoschar AP, et al. New variants of epithelial-myoepithelial carcinoma: oncocytic-sebaceous and apocrine. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:950–959
137. Tominaga Y, Tsuzuki T, Matsuoka S, et al. Expression of parafibromin in distant metastatic parathyroid tumors in patients with advanced secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *World J Surg* 2008; 32:815–21
138. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* 2003; 34:54–64
139. Yip L, Seethala RR, Nikiforova MN, et al. Loss of heterozygosity of selected tumor suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144:949–55
140. Snover DC, Foucar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease. *Am J Clin Pathol* 1981; 75:345–347
141. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31:600–5
142. Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, et al. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2003; 134:1038–41
143. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139:974–7
144. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 1998;124:677-683.
145. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J Otolaryngol* 2001;30:266-270.
146. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:90-97