



UNIVERSITA' DI PISA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

*PROFILO CLINICO  
DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO  
SPORADICO NEI GIOVANI ADULTI*

Relatori:

Chiar.mo Prof. Claudio Marcocci

Dott.ssa Filomena Cetani

Candidato:

*Federica Cacciatore*

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

---

# INDICE

<i>Riassunto</i> .....	4
<i>I-Introduzione</i> .....	7
<i>II-Iperparatiroidismo</i> .....	11
Iperparatiroidismo primario.....	12
Iperparatiroidismo primario giovanile .....	26
<i>III-Scopo della tesi</i> .....	29
<i>IV- Materiali e metodi</i> .....	30
<i>V- Risultati</i> .....	34
Pazienti.....	34
Presentazione clinica .....	36
Patologie associate .....	39
Laboratorio .....	40
Densitometria ossea .....	42
Intervento chirurgico .....	47
Complicanze post-chirurgiche.....	48
Correlazione tra dimensioni dell'adenoma e malattia .....	49
Correlazione tra livelli di PTH circolante e malattia .....	52
Correlazione tra calcemia e malattia .....	54
Follow up ed outcome .....	55
<i>VI- Discussione</i> .....	58
<i>VII-Conclusioni</i> .....	70
<i>Bibliografia</i> .....	72
<i>Ringraziamenti</i> .....	76

---

---

## *Riassunto*

L'iperparatiroidismo Primario (PHPT) è la condizione morbosa che deriva da un'eccessiva e parzialmente incontrollata secrezione di PTH. Nella maggior parte dei casi (circa il 90%) è sporadico con una prevalenza di 3/1000 abitanti ed età di insorgenza in V/VI decade di vita. In meno del 10% dei casi il PHPT è familiare con età di insorgenza più precoce.

L'iperparatiroidismo primario sporadico (s-PHPT) giovanile è una malattia rara la cui reale incidenza non è ben nota, si ritiene che tale squilibrio ormonale e metabolico nei giovani abbia una presentazione diversa da quella più comunemente conosciuta dell'adulto.

Lo scopo del lavoro è stato la realizzazione di un'analisi retrospettiva che permettesse di descrivere le caratteristiche cliniche di un campione di 92 pazienti con età  $\leq 40$  anni e diagnosi di s-PHPT, seguiti presso il reparto di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana dal Gennaio 1994 al Maggio 2013. In tutti i pazienti non vi era familiarità per PHPT o tumori endocrini ed in tutti i familiari di I grado la calcemia era normale.

---

Il gruppo di studio includeva 72 femmine (78,3%) e 20 maschi (21,7%), con rapporto M:F=1:3,6. L'età media alla diagnosi era 32 anni (range 14-40). Il sintomo di presentazione più frequente era la litiasi renale in 50/92 pazienti (54,3%); altri sintomi erano quelli aspecifici e neuropsichici in 80/92 pazienti (86,9%). Assenza completa di sintomi è stata riscontrata in soli 4 (4,3%) pazienti. Tutti i pazienti presentavano ipercalcemia, il valore medio della calcemia totale era di  $11.01 \pm 1.092$  mg/dl [9.09-16.60]; il calcio ionizzato, alto in tutti i pazienti, era in media  $1.49 \pm 0.16$  mmol/l, [1.31-2.04]).

I valori di PTH erano superiori alla norma o inappropriatamente normali per i rispettivi valori della calcemia (media  $188 \pm 173.8$  pg/ml; [34-1450]). Settantasei (82,6%) pazienti erano stati sottoposti ad intervento di paratiroidectomia. L'esame istologico evidenziava un singolo adenoma paratiroideo in 71 pazienti (93,5%); malattia multi-ghiandolare/iperplasia in 2 (2,6%); carcinoma in 2 (2,6%) ed in 1 paziente non veniva evidenziato tessuto paratiroideo patologico (1,3%). Sedici (17,4%) pazienti avevano preferito procrastinare l'intervento chirurgico seppur consigliato. Il follow-up (mediana 2 anni) era disponibile in 69/76 pazienti sottoposti a paratiroidectomia, mentre 7 venivano persi. In 62/69

---

(89,9%) pazienti chirurgici si assisteva ad una normalizzazione della calcemia e del PTH (calcio ione medio  $1.25\pm 0.10$  mmol/l; PTH medio  $46,95\pm 26,08$  pg/ml) mentre in 7 (10,1%) pazienti era presente una persistenza/recidiva di malattia. I pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, di cui si disponeva del follow-up, erano 11/16. In questi pazienti si osservava una stazionarietà di malattia con calcio ione medio pari a  $1,40\pm 0,10$  mmol/L ed un PTH medio di  $75,82\pm 26,24$  pg/ml.

In conclusione, il s-PHPT giovanile non presenta caratteristiche fenotipiche diverse dalla forma dell'adulto, tranne per la presentazione clinica che è sintomatica nella maggior parte dei casi, e rappresentata spesso dalla nefrolitiasi, aspetto meno comune nella popolazione adulta.

---

## I-Introduzione

Il controllo del complesso meccanismo di omeostasi del metabolismo fosfo-calcico si realizza per via ormonale e sostanzialmente grazie alla produzione di paratormone (PTH) da parte delle cellule principali delle ghiandole paratiroidi.

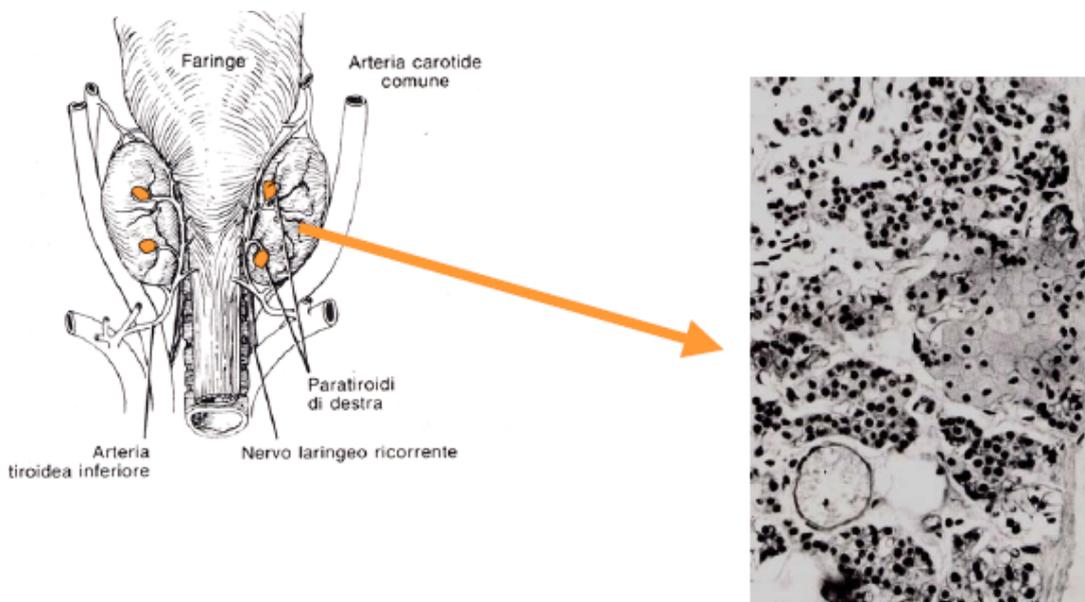


Fig. 1. A sinistra 4 ghiandole paratiroidi (in arancio), situate sulla faccia posteriore della tiroide. A destra anatomia microscopica di una ghiandola paratiroide. Adattata da: [www.Google.com](http://www.Google.com) (immagini).

Il rilascio del PTH (84 aa, PM 9000) è finemente regolato dai livelli ematici di calcio libero (ionizzato).

---

Il calcio agisce attivando le cellule principali tramite uno specifico recettore, denominato recettore del calcio (CaSR), a sette domini transmembrana, legato a proteina G, che accoppia anche modeste variazioni della concentrazione del calcio extracellulare a variazioni della concentrazione del calcio intracellulare, che a sua volta controlla direttamente il rilascio dell'ormone. Così la secrezione di PTH è inversamente proporzionale alla concentrazione plasmatica del calcio, secondo una curva sigmoidea: la secrezione massima è raggiunta per concentrazioni plasmatiche di calcio inferiori a 7 mg/dl (v.n. 8.2-10.2 mg/dl), mentre diminuisce per aumenti della concentrazione di calcio fino a 11 mg/dl; oltre questo valore si mantiene una secrezione basale di PTH, che non può essere soppressa da aumenti ulteriori del calcio.

Il PTH ha molteplici bersagli nell'organismo (Fig. 2), ma la sua azione globale si riassume come segue: induce un incremento del calcio plasmatico e un decremento del fosfato agendo principalmente sull'osso, in modo indiretto.

Tutte le azioni dell'ormone si attuano attraverso il legame di questo a un recettore glicoproteico complesso sulla membrana delle cellule bersaglio. Nell'osso il PTH attiva gli osteoclasti, con liberazione sia di

---

calcio che di fosfato e idrolisi enzimatica della matrice organica. Nel rene il PTH aumenta il riassorbimento del calcio nel braccio ascendente dell'ansa di Henle e nei tubuli distali e inibisce il riassorbimento di fosfato a livello del tubulo prossimale, in modo che tale effetto fosfaturico permetta l'eliminazione del fosfato proveniente dai processi di riassorbimento ossei, indotti sempre dal PTH. Infine, ancora a livello renale, il PTH stimola la sintesi di 1-25-(OH)<sub>2</sub>-D , forma attiva della vitamina D, che aumenta il riassorbimento intestinale di calcio.

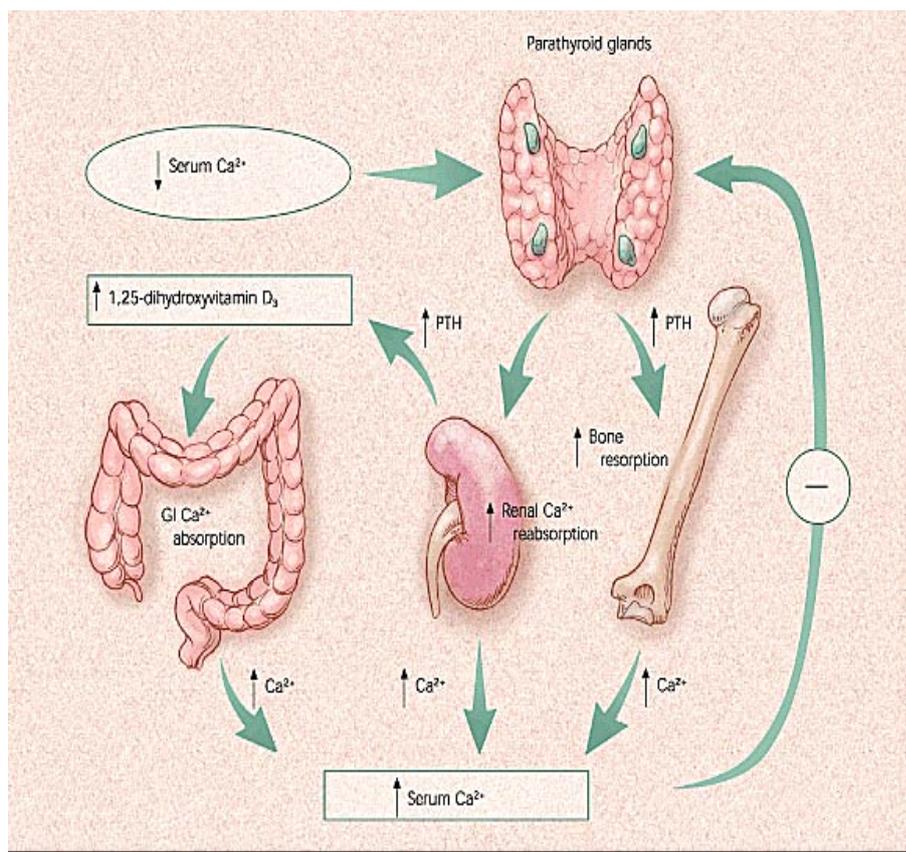


Fig.2. Siti di azione dell'ormone paratiroideo (PTH) che provoca un aumento dello ione calcio e una diminuzione dello ione fosfato. Si noti che l'azione del PTH stimola a livello del rene la formazione di 1,25(OH)<sub>2</sub>-D, che a sua volta potenzia l'azione del PTH sull'osso e facilita a livello intestinale l'assorbimento degli ioni calcio e fosfato. La riduzione della concentrazione del calcio ione stimola la sintesi e la secrezione del PTH; l'aumento del calcio, al contrario, induce un feedback negativo sull'attività delle ghiandole paratiroidi.

---

## *Il-Iperparatiroidismo*

Questo termine definisce il quadro clinico e metabolico che deriva da un'eccessiva e parzialmente incontrollata secrezione di PTH. L'iperparatiroidismo può essere primario, o secondario all'ipocalcemia cronica.

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) si realizza quando il normale feedback da parte del calcio sierico è alterato e vi è iperproduzione autonoma di paratormone.

L'iperparatiroidismo secondario (SHPT) è dovuto ad una risposta essenzialmente reattiva ad una grave ipocalcemia, instauratasi in genere in corso di insufficienza renale, di deficit di vitamina D, di alterata risposta al paratormone a livello recettoriale: si ha in tal caso un difetto dell'omeostasi minerale che porta ad un aumento compensatorio della funzione e delle dimensioni delle paratiroidi. Talvolta, dopo stimolazione compensatoria prolungata, una ghiandola iperplastica diviene autonoma: questa condizione è definita iperparatiroidismo terziario.

---

## Iperparatiroidismo primario

E' la condizione morbosa che deriva da un'eccessiva e relativamente incontrollata secrezione di PTH da parte di una o più ghiandole paratiroidi. L'alterazione biochimica caratteristica è l'ipercalcemia associata ad ipofosforemia e a ipercalciuria e iperfosfaturia, mentre il quadro clinico che ne deriva è multiforme. Rappresenta la causa più comune di ipercalcemia e dovrebbe essere considerato come possibile diagnosi in tutti i pazienti con elevati livelli di calcio sierico.<sup>1</sup>

Si stima sia la terza malattia endocrina più frequentemente diagnosticata, dopo il diabete mellito e le patologie tiroidee<sup>2</sup>.

L'età media alla diagnosi di PHPT è di 54-56 anni<sup>3</sup>. E' più frequente nella donna con un rapporto M:F=1:3. La prevalenza nella popolazione generale è di circa 3 casi per 1000 abitanti<sup>2</sup>. La sua incidenza, pari a 15,7/100000 abitanti l'anno, aumenta con l'età, e nelle donne in sesta-settima decade di vita è di 99/100000 abitanti l'anno<sup>3</sup> (Fig.3). Questa forte incidenza nelle donne, tuttavia, non si mantiene tale in tutte le fasce d'età. Infatti, gli uomini e le donne con diagnosi di iperparatiroidismo primario entro i 45 anni presentano un'incidenza praticamente

---

sovrapponibile (7,7 versus 6,0 per 100000 abitanti l'anno, rispettivamente)<sup>3</sup>.

### TRENDS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

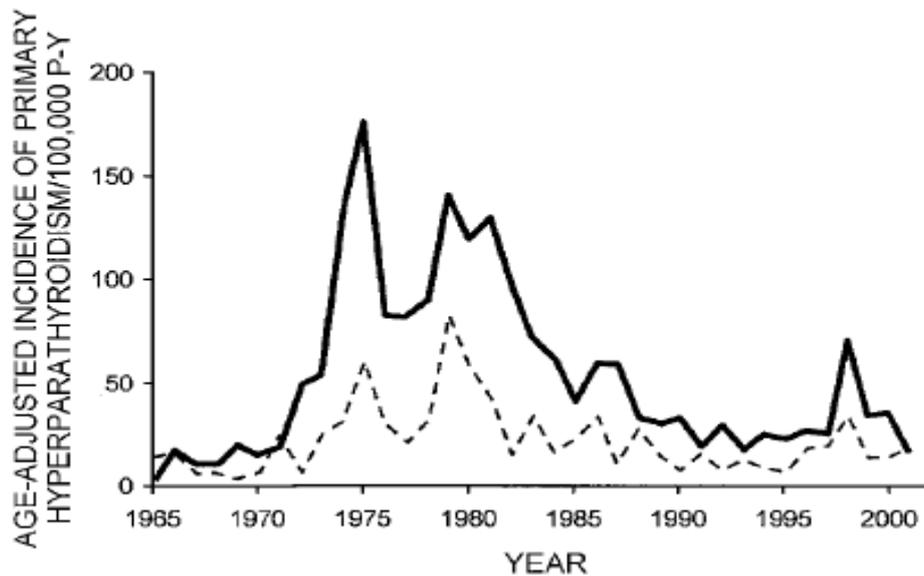


Fig.3. Incidenza (per 100000 persone l'anno) corretta per età per definire l'incidenza dell'iperparatiroidismo primario nella popolazione di Rochester: donne linea continua; uomini linea tratteggiata.

Adattata da: Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 171-7

La causa dell'iperfunzionamento spontaneo delle paratiroidi è ancora in parte sconosciuta. Il PHPT è sporadico nel 90 % dei casi ed è sostenuto nell' 85-90% dei casi da un singolo adenoma; molto raramente (circa 1-2%) da un carcinoma e nei restanti casi da una iperplasia diffusa o nodulare delle paratiroidi, che può essere marcatamente asimmetrica<sup>4</sup>. In meno del 10% dei casi il PHPT è, invece, familiare. (Fig . 4)

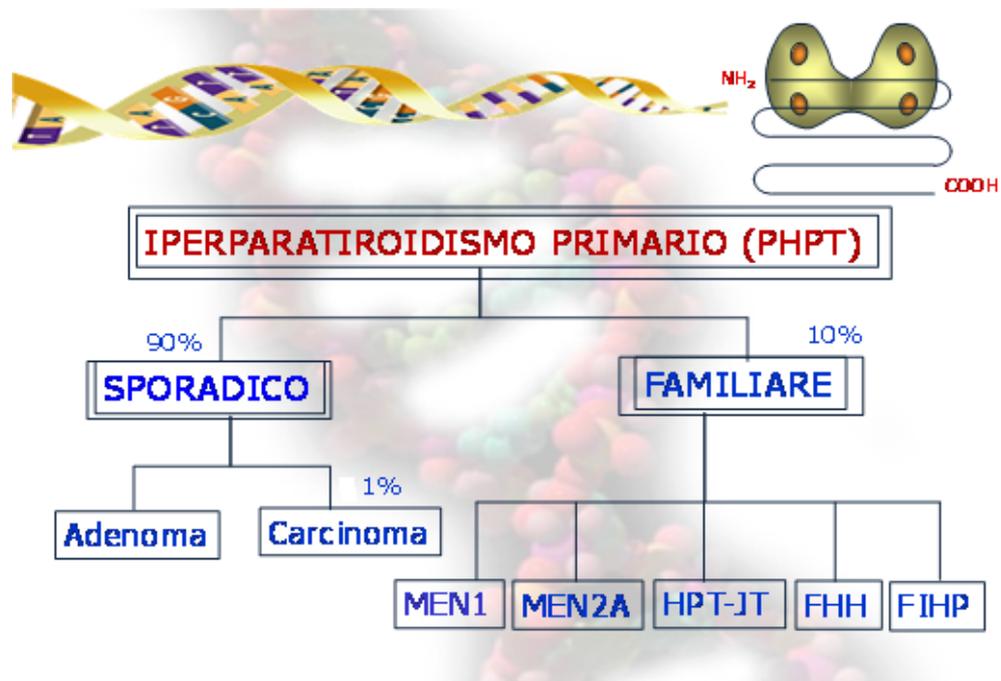


Fig. 4. Classificazione dell'iperparatiroidismo primario (PHPT): forme sporadiche e familiari.

MEN1: malattia endocrina multipla di tipo 1;

MEN2A: malattia endocrina multipla di tipo 2A;

HPT-JT: sindrome iperparatiroidismo-tumori mandibolari;

FHH: ipercalcemia ipocalciurica familiare;

FIHP: iperparatiroidismo familiare isolato.

---

La diagnosi differenziale tra adenoma e iperplasia non è sempre facile. La maggior parte se non tutti gli adenomi delle paratiroidi sono monoclonali, e questo suggerisce che si tratti di vere e proprie neoplasie. L'iperplasia paratiroidea sporadica è anche essa monoclonale in molti casi, in particolare quando è associata ad un persistente stimolo alla crescita delle paratiroidi (iperparatiroidismo refrattario secondario o terziario)<sup>4</sup>. L'iperplasia è caratteristicamente presente nelle forme familiari di PHPT. Le forme familiari sono a trasmissione autosomica dominante, e si associano per lo più ad altre neoplasie endocrine, quali la sindrome delle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN1), relativamente rara (circa 1 caso su 30000) caratterizzata da iperparatiroidismo, tumori delle insule pancreatiche e adenomi ipofisari. L'iperparatiroidismo è la figura predominante e generalmente la prima manifestazione endocrinologica della sindrome MEN1, la quale si presenta più frequentemente tra i 25 e i 45 anni<sup>5</sup>. Mutazioni inattivanti (generalmente nonsense e delezioni) del gene MEN1 sul cromosoma 11q13 sono responsabili della MEN1<sup>6</sup>. Il gene è un oncosoppressore e codifica per una proteina di 610 aminoacidi, a

---

localizzazione nucleare, che interagisce con il fattore di trascrizione JunD.

(Fig. 5)

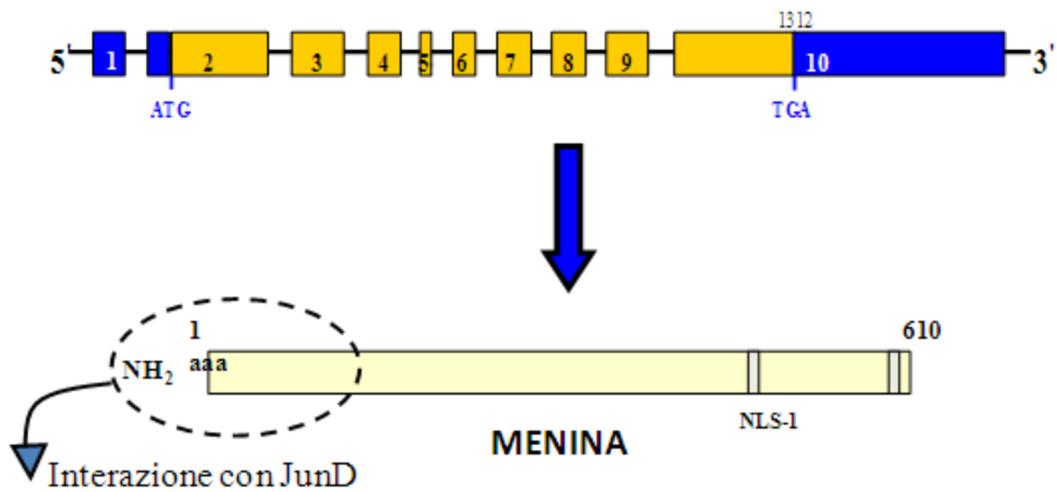
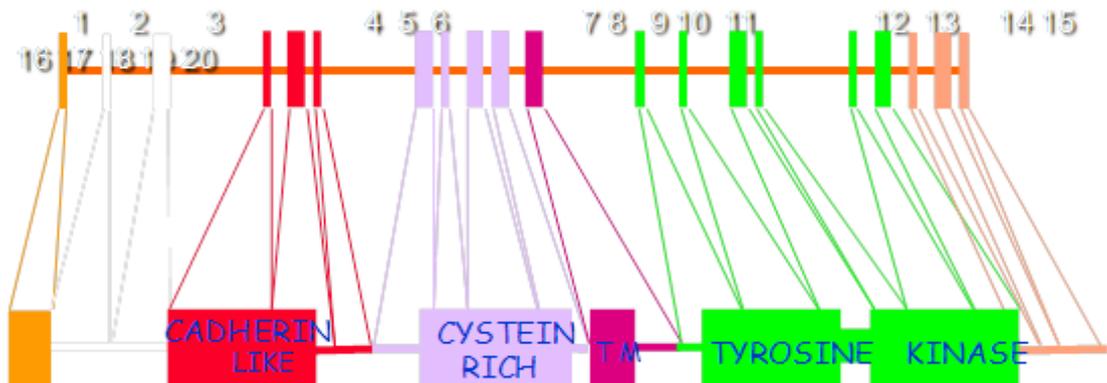


Fig. 5. Rappresentazione schematica del gene MEN1 e del suo prodotto la menina

---

Un'altra forma di iperparatiroidismo familiare è quello che si iscrive nell'ambito della sindrome di malattie endocrine multiple di tipo 2A (MEN2A), caratterizzata da PHPT, carcinoma midollare della tiroide e feocromocitoma. L'iperparatiroidismo nella MEN2A si ha nel 20% dei pazienti, con un picco di incidenza tra la terza e la quarta decade: le caratteristiche sono le stesse delle altre forme di PHPT e la nefrolitiasi comune. La sindrome è dovuta alla presenza di mutazioni germline del protooncogene RET, sul cromosoma 10q217. (Fig. 6)



.Fig. 6. Mutazioni germline codone 634 del protooncogene RET (cromosoma 10q21).

---

Più recentemente è stato identificato il gene responsabile di una rara sindrome familiare (HPT-JT: sindrome iperparatiroidismo-tumori mandibolari) caratterizzata da un PHPT con aumentata prevalenza (circa il 15%) di carcinoma delle paratiroidi associato a tumori mandibolari/mascellari in circa il 30% dei casi e/o lesioni renali benigne e maligne (circa 50%) e tumori benigni o maligni dell'utero (circa 70%) (Fig.7). Il gene è stato definito HRPT2/CDC73 ed il suo prodotto proteico è stato denominato parafibromina<sup>5</sup>. Mutazioni inattivanti il CDC73 sono state identificate in alcune famiglie affette da iperparatiroidismo familiare isolato e nel 50% di carcinomi paratiroidei sporadici.<sup>8</sup> Anche la perdita degli oncosoppressori Rb e p53 sembra essere implicata nello sviluppo dei carcinomi paratiroidei, sebbene con ruolo secondario.

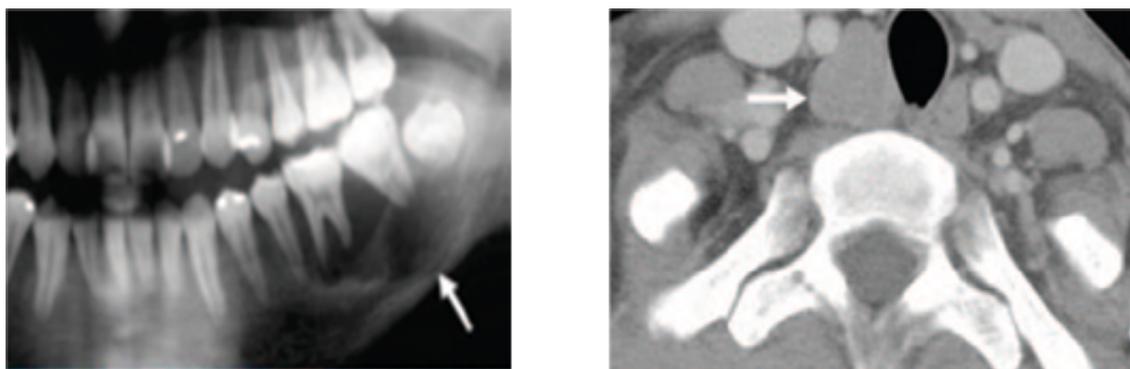


Fig. 7. A sinistra radiografia che dimostra la presenza di una massa nel corpo della mandibola (freccia); a destra TAC del collo che dimostra la presenza di una lesione paratiroidea a destra (freccia).

Adattata da: Moon S., Park J., Kim E., Kim J., Han J., Yoo S., Yoon K., Kang M., Lee K., Son H., Kang S., Oh S., Kim K., Yoon S., Park J., Kim I., Kang H., Hong S., Kim R., Cha B. - A Novel IVS2-1G>A Mutation Causes Aberrant Splicing of the HRPT2 Gene in a Family with Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome - The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2005) 90,2: 878-883.

Infine, un ruolo patogenetico è stato riconosciuto anche per il gene codificante il recettore del calcio localizzato sul cromosoma 3q21-23, la cui inattivazione in eterozigosi, causa l'ipercalcemia ipocalciurica familiare, mentre in omozigosi, causa iperparatiroidismo severo neonatale. Nella maggior parte dei pazienti con PHPT la sensibilità del tessuto paratiroideo al calcio ione è diminuita, ma non soppressa, e l'inibizione della secrezione ormonale si verifica con concentrazioni di calcio ione più elevate che di norma.<sup>8</sup>

---

Studi di biologia molecolare indicano che in circa il 5% degli adenomi è presente un'inversione pericentrica del cromosoma 11 che coinvolge il gene per il PTH e comporta l'attivazione del protooncogene PRAD-1, sito in 11q13, che codifica una ciclina D1, un regolatore del ciclo cellulare. Il riarrangiamento PTH/PRAD1 stimola la proliferazione cellulare paratiroidea<sup>8</sup>.

La diagnosi viene classicamente fatta in base al riscontro di un elevato livello sierico di PTH immunoreattivo in un paziente con ipercalcemia (v.n. PTH 15-75 pg/ml; calcio 8.2-10.2 mg/dl)<sup>9</sup>, oppure per il riscontro di livello di PTH inappropriatamente normale rispetto a quello del calcio sierico, che in presenza di grave deficit di vitamina D può risultare normale o lievemente aumentato<sup>10</sup>.

Dal punto di vista clinico l'80% dei pazienti con PHPT risulta asintomatico. I sintomi, quando presenti, sono legati principalmente all'interessamento renale, scheletrico e intestinale. E' importante notare che i sintomi dell'ipercalcemia non necessariamente correlano con il grado di anormalità dei valori di laboratorio, tuttavia sono generalmente sintomatici i pazienti in cui elevati livelli di calcio sierico datano da lungo tempo.<sup>11</sup> Le manifestazioni renali includono nefrocalcinosi per

---

deposizione di sali di calcio nel parenchima renale, o nefrolitiasi recidivante (calcoli di calcio ossalato o calcio fosfato)<sup>12</sup>, poliuria e insufficienza renale. La manifestazione ossea tipica è la osteite fibroso cistica, condizione divenuta oggi piuttosto rara, che consiste in una sostituzione dei normali elementi cellulari dell'osso e del midollo con tessuto fibroso, aumento degli osteoclasti giganti multinucleati nelle lacune di Howship e riassorbimento periostale soprattutto a livello delle falangi. (Fig.8)



Fig.8.Osteite fibrosa cistica (OFC) della tibia. Le frecce indicano i tumori bruni che sono tipicamente presenti nelle ossa delle persone con OFC

Adattata da: [www.google.it](http://www.google.it) (immagini)

Un aumentato turnover scheletrico è documentato in tutti i pazienti con iperparatiroidismo che presentino un aumento dei markers di neoformazione (fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina e peptidi del procollagene di tipo I) e di riassorbimento (cross-link piridinolinici,

---

telopeptidi del collagene di tipo I) e sembra che la densità dell'osso corticale si riduca progressivamente in assenza di terapia, mentre la densità dell'osso trabecolare, in particolare a livello delle vertebre, sia relativamente conservata.

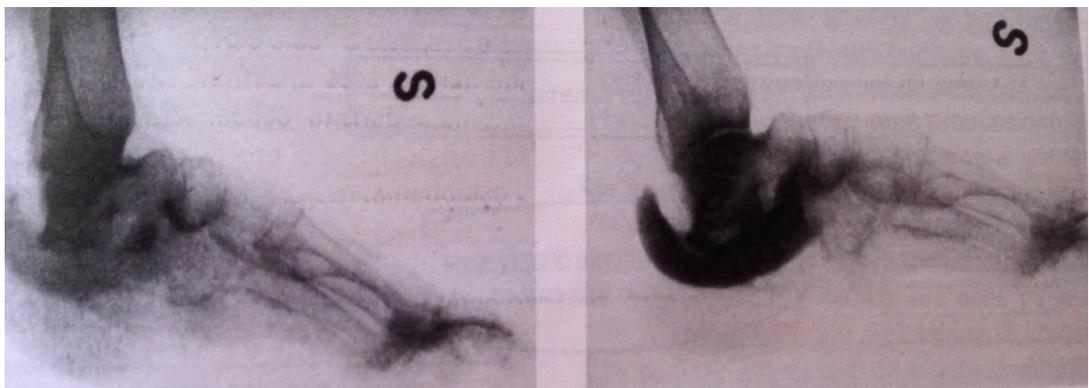


Fig. 9. Osteopenia diffusa e deformazione del calcagno con avanzamento della superficie articolare calcaneo-astragalica in un paziente con adenoma paratiroideo (a sinistra). Dopo asportazione dell'adenoma, si evidenzia radiologicamente addensamento della struttura ossea del calcagno, che permane tuttavia deformato con perdita della normale architettura trabecolare (a destra). Adattata da: [www.google.it](http://www.google.it) (immagini)

---

Nonostante i dati sul rischio di frattura ossea siano ancora in parte contrastanti, recenti studi suggeriscono che l'iperparatiroidismo è associato ad un aumentato rischio di frattura vertebrale, di femore, di coste, o di fratture pelviche, con picco a 5 anni prima della paratiroidectomia.<sup>13, 14</sup>

I pazienti con PHPT possono anche presentare manifestazioni gastrointestinali, quali nausea, vomito, ulcera peptica, costipazione e pancreatiti.<sup>11</sup>

Nel 5% dei casi, la sindrome viene diagnosticata dopo accesso in pronto soccorso per una crisi ipercalcemica (calcemia > 3,50 mmol/L) con disidratazione, insufficienza renale, alterazioni neurologiche e perfino coma.

I sintomi non tradizionali di iperparatiroidismo primario, come l'astenia o l'irritabilità, sono molto più comuni che nella popolazione generale. La prevalenza di ipertensione arteriosa è doppia rispetto a quella della popolazione generale e continua ad aumentare anche dopo paratiroidectomia.

L'ipertensione si è visto essere presente spesso in associazione con PHPT, anche tra i pazienti con malattia lieve. La causa di ipertensione è

---

evidente in alcuni pazienti con neoplasia endocrina multipla, nei quali può essere dovuta ad un eccesso di catecolamine e la resezione del feocromocitoma risulta curativa. In quelli con forme sporadiche di PHPT, le ragioni dell'associazione tra iperparatiroidismo primario e ipertensione arteriosa rimangono oscure, sia le alterazioni a carico del rene che l'alterato metabolismo del calcio intracellulare potrebbero esserne implicati.<sup>10</sup> Alcuni studi hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa immediatamente dopo paratiroidectomia. Tuttavia, poiché la maggior parte degli studi indicano che l'ipertensione non è reversibile con la cura chirurgica, la presenza di ipertensione nei pazienti con PHPT non è attualmente una indicazione alla paratiroidectomia.<sup>15</sup>

Meno comunemente, alcuni pazienti possono presentare un normale valore di calcio sierico e dei livelli persistentemente elevati di PTH, in assenza di riduzione dei livelli di vitamina D o di insufficienza renale cronica. Questa forma di presentazione viene definita come iperparatiroidismo normocalcemico.

La storia naturale dell'iperparatiroidismo normocalcemico non è ancora del tutto nota, ma alcuni pazienti sembrano progredire verso la fase ipercalcemica della malattia. Prima di confermare questa diagnosi, è

---

essenziale escludere una carenza di vitamina D e/o di insufficienza renale cronica, poiché queste condizioni possono presentarsi con livelli elevati di PTH e di calcio normale.<sup>11</sup>

La percentuale di pazienti affetti da PHPT e asintomatici è in continuo aumento in linea con l'entrata nella pratica di routine del dosaggio del calcio sierico. Alcuni autori, tuttavia, ritengono che l'iperparatiroidismo primitivo veramente asintomatico non sarebbe, in realtà, così comune se si indagasse approfonditamente la storia del paziente, lo stato mentale e degli organi bersaglio. A questo proposito l'ecografia renale in grado di rilevare anche una litiasi asintomatica, oppure la densitometria ossea in grado di evidenziare una bassa densità minerale ossea, risultano due presidi importanti nella diagnosi di iperparatiroidismo<sup>10</sup>.

---

## Iperparatiroidismo primario giovanile

Il PHPT negli adolescenti e nei giovani adulti è una malattia poco comune e la reale incidenza non è nota,<sup>16, 17</sup> secondo alcuni studi si presenta in meno di 10 casi per 100000 abitanti l'anno.<sup>18</sup> Nel 1930, Pemberton e Geddie, descrissero il primo caso di iperparatiroidismo primario in una ragazza di 14 anni,<sup>19</sup> da allora, tuttavia, pochi studi sono stati pubblicati sul PHPT giovanile e la causa fisiopatologica e l'ottimale trattamento per questi pazienti non sono ancora ben noti.

Mentre negli adulti in sesta-settima decade di vita (fascia d'età tipica per l'insorgenza di PHPT) il rapporto femmine/maschi è di circa 3:1, contrastanti sono i pareri circa ciò che accade a tale rapporto nei pazienti più giovani. Secondo alcuni studi la percentuale di pazienti maschi affetti da iperparatiroidismo primario nella popolazione giovanile aumenta seppur leggermente; nei bambini, invece, il rapporto sembra diventare quasi di 1:1.<sup>17, 20</sup> Per spiegare la differente distribuzione del PHPT nelle diverse fasce d'età, alcuni autori affermano che la causa risiede nel fatto che nei bambini, come negli adolescenti, e nei giovani adulti soprattutto se di sesso maschile non sia comune l'impiego di esami e test metabolici che possano svelare la presenza di un'ipercalcemia asintomatica.<sup>17, 21</sup>

---

D'altro canto, però, la recente tendenza verso una diagnosi in età più precoce potrebbe riflettere, invece, un maggiore impiego degli esami di laboratorio di routine nell'ambito di osservazioni che prendono in considerazione anche pazienti più giovani. E' stato proposto che il PHPT nei pazienti giovani si presenti come una malattia maggiormente sintomatica rispetto a ciò che si osserva più comunemente nei pazienti in sesta e settima decade di vita.<sup>18, 22</sup>

Alcuni studi affermano, infatti, che i pazienti più giovani con PHPT hanno una malattia diversa rispetto agli adulti che si presenta con più alti tassi di malattia multighiandolaire (MGD), aumento della gravità dei sintomi, e una maggiore incidenza di recidive.<sup>17, 23</sup>

I pochi studi disponibili concordano nell'affermare che il PHPT nei bambini riconosce un'elevata frequenza di MGD e che nella grande maggioranza dei casi si iscrive in forme familiari<sup>24</sup>; ciò che tutt'oggi rimane oggetto di discussione è il capire se quanto descritto nei bambini possa essere applicato anche ai giovani adulti. Questo risulta importante in quanto potrebbe cambiare l'approccio terapeutico oggi comunemente impiegato e che consiste nell'esecuzione di una

---

esplorazione bilaterale del collo e di eventuale paratroidectomia estesa o subtotale in tutti i pazienti più giovani.

Tale approccio, infatti, si basa sul presupposto che, in questi pazienti, ci siano diverse forme e gravità di iperparatiroidismo rispetto alla popolazione più adulta<sup>16</sup>. Tuttavia, altre prove suggeriscono che questa correlazione età-severità della malattia non esista, e che i pazienti di qualsiasi età con iperparatiroidismo debbano essere trattati con le stesse tecniche chirurgiche con cui sono trattati i pazienti adulti<sup>16</sup>.

Queste differenze di approccio terapeutico nei pazienti più giovani probabilmente sono la conseguenza dell'inclusione, in numerosi studi sulle strategie di trattamento del PHPT nei giovani, di pazienti con iperparatiroidismo familiare o neoplasie endocrine multiple (MEN). Questi giovani pazienti con modelli ereditari, infatti, possono comprensibilmente avere una più grave sintomatologia, alti tassi di MGD, e di recidive della malattia. Se questa popolazione di pazienti fosse selettivamente esclusa, tuttavia, i pazienti con s-PHPT sia giovani che adulti potrebbero non presentare più alcun apprezzabile differenza sia nella presentazione della malattia, che nel tipo di approccio al trattamento e nell'outcome post-chirurgico<sup>25</sup>.

---

### *III-Scopo della tesi*

Lo scopo di questa tesi è quello di caratterizzare fenotipicamente l'iperparatiroidismo primario giovanile sporadico, inteso come patologia diagnosticata in uomini e donne entro i 40 anni di età.

Esaminare le modalità di presentazione e la storia clinica di questo disordine ormonale e metabolico in una fascia d'età comunemente non interessata se non nell'ambito di sindromi genetiche e/o forme familiari, delineando il profilo clinico di questi pazienti per mettere in evidenza punti in comune oppure discordanti rispetto a quanto più comunemente si osserva negli adulti con età maggiore di 40 anni.

---

## *IV- Materiali e metodi*

E' stata condotta un' analisi retrospettiva su 92 pazienti con diagnosi di s-PHPT trattati e/o seguiti presso il reparto di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana da Gennaio 1994 a Maggio 2013.

I 92 pazienti considerati presentavano un' età  $\leq 40$  anni al momento della diagnosi.

La scelta del cut-off pari a 40 anni è stata dettata dal fatto che la diagnosi di iperparatiroidismo nella maggior parte dei pazienti affetti da forme familiari si effettua in età più precoce rispetto ai 40 anni; l'età media di presentazione della sindrome MEN1 è compresa tra 25-45 anni; l'età media di presentazione della sindrome HPT-JT è 32 anni (sebbene alcuni pazienti possano manifestarla anche tra i 10-15 anni); i pazienti che hanno ereditato l'inattivazione del gene CaSR presentano ipercalcemia alla nascita; ed infine, è ben noto che l'incidenza dell'iperparatiroidismo aumenta con l'età, soprattutto nelle donne in post-menopausa (approssimativamente dopo i 40 anni)<sup>5</sup>.

---

La sporadicità dell'iperparatiroidismo di cui sono risultati affetti tali pazienti è stata definita sulla base di una dettagliata indagine anamnestica che consentisse di escludere la familiarità per PHPT, nonché la presenza di altri tumori endocrini, e sulla base del dosaggio della calcemia nei familiari di primo grado. In tutti i pazienti, inoltre, è stata eseguita la valutazione degli ormoni neuroendocrini e in alcuni pazienti sono state effettuate indagini di imaging (TC e RMN con e senza m.d.c.) al fine di escludere la presenza di altre lesioni ad esempio correlabili con le sindromi MEN.

Tutti i pazienti presi in considerazione in questa tesi hanno seguito lo stesso iter diagnostico. Sono stati esclusi da quest'analisi tutti i pazienti con iperparatiroidismo secondario e terziario, e tutti i casi di iperparatiroidismo primario familiare.

I dati presi in considerazione ed analizzati sono stati: il sesso, l'età, la sintomatologia, gli esami emato-chimici ed urinari e i valori densitometrici, ottenuti con indagine dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Sono stati presi in considerazione il BMD e lo Z-score (un valore che indica la deviazione standard della densità minerale ossea di un paziente rispetto al valore medio di soggetti sani di pari età e sesso) tutti

---

quanti valutati sia al momento della diagnosi che al momento dell'ultimo follow-up disponibile.

L'identificazione pre-chirurgica delle lesioni paratiroidee è stata effettuata con indagine ecografica del collo ed avvalorata o confermata da indagine scintigrafica con tecnezio-sestamibi.

La diagnosi di lesione paratiroidea è stata confermata dall'esame anatomico-patologico in 75 pazienti sottoposti a paratiroidectomia con successo.

È stato valutato se e come le dimensioni dell'adenoma, i valori del PTH e della calcemia potessero influenzare i parametri di laboratorio presi in considerazione, ma anche la sintomatologia maggiore e aspecifica ed i valori densitometrici.

Analisi statistiche. Per effettuare le comparazioni tra valori rilevati prima e dopo il trattamento si è fatto ricorso al test di Kolmogorov-Smirnov per valutare l'andamento delle variabili. Le variabili normali sono state analizzate con il t-test per dati appaiati, le distribuzioni non gaussiane sono state invece studiate con il test di Wilcoxon.

Per valutare le correlazioni tra le variabili indipendenti (dimensione dell'adenoma, valori del PTH e calcemia) e la variabile dipendente

---

qualitativa dicotomica "fratture" è stata utilizzata la regressione logistica semplice; per le altre variabili dipendenti qualitative (litiasi renale e sintomatologia neurologica/aspecifica) si è fatto ricorso alla regressione logistica multinomiale. Per la correlazione con le variabili dipendenti continue (markers di rimodellamento osseo e valori densitometrici) è stata utilizzata la regressione lineare.

Si è fatto ricorso al test del Chi-quadrato con correzione di Bonferroni per effettuare un confronto tra pazienti guariti di sesso maschile e di sesso femminile, tra pazienti con diagnosi occasionale ed età  $\leq 25$  anni o  $> 25$  anni e per valutare il comportamento del rapporto maschi/femmine nelle due fasce d'età.

Sono stati effettuati dei test di potenza (ex post) per valutare la numerosità campionaria; la potenza relativa ai test delle variabili significative è risultata sempre superiore a 0,8 facendo emergere una sufficiente numerosità dei campioni.

Per le analisi è stato utilizzato il software biometrico SPSS Statistics versione 17.0.1, Chicago, Illinois, USA.

---

## V- Risultati

### Pazienti

Il gruppo di studio includeva 92 pazienti, di cui 72 femmine (78,3%) e 20 maschi (21,7%), con rapporto M:F=1:3,6. L'età media alla diagnosi era 32 anni (range 14-40). Stratificando il campione in due ulteriori sottogruppi sulla base dell'età alla diagnosi,  $\leq 25$  anni o  $> 25$  anni (qui la scelta del cut-off è stata arbitraria per via della scarsità del numero di pazienti), si è osservato che la differenza di distribuzione della malattia per sesso nei pazienti con età  $\leq 25$  anni si riduce in maniera statisticamente significativa (p value  $< 0,0007$ ): nel nostro campione di 13 pazienti, erano più i maschi ( $n^8$ ) che le femmine ( $n^5$ ) a presentare una diagnosi di s-PHPT entro i 25 anni, con un rapporto maschi/femmine invertito, M:F=1,6:1. (Fig. 10)

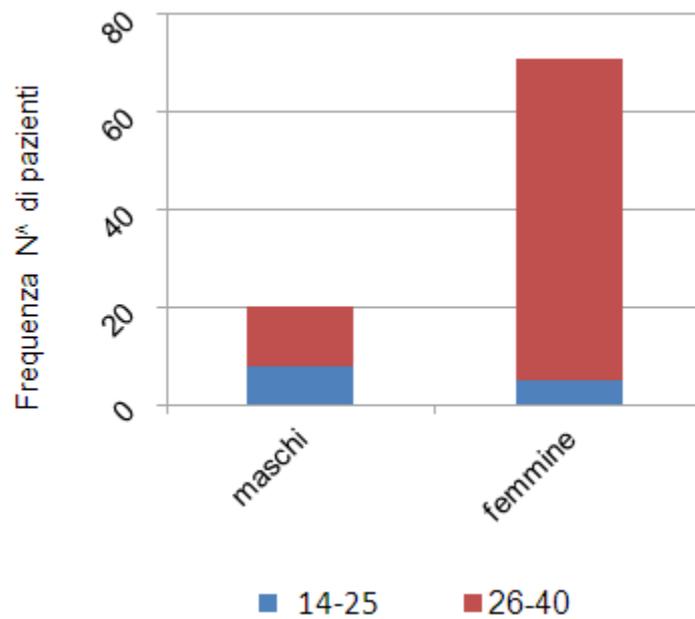


Fig.10. La grossa differenza esistente tra il numero di femmine e quello di maschi con diagnosi di sPHPT in età >25 anni (aree in rosso del grafico rispettivamente per maschi e femmine), non si evidenzia sotto i 25 anni in cui, al contrario, il numero di uomini è leggermente superiore a quello delle donne (aree in blu del grafico).

---

## Presentazione clinica

Tra i sintomi maggiori attribuiti all'iperparatiroidismo (litiasi renale, dolori ossei/fratture, pancreatiti)<sup>17</sup>, quello di presentazione più frequentemente riscontrato era la litiasi renale con 50 casi su 92 pazienti (54,3%), di cui 46 sintomatici e 4 documentati sulla base del reperto ecografico.

In 7 dei 50 pazienti con nefrolitiasi è stato necessario il ricorso all'intervento chirurgico per la rimozione dei calcoli.

Una storia di fratture patologiche si evidenziava, invece, in soli tre pazienti (3,2%).

In un solo caso la diagnosi veniva posta in seguito all'insorgenza di una crisi ipercalcemica (1,1%).

In quasi tutti i pazienti alla diagnosi (80 su 92; 86,9%) si riscontrava la presenza di sintomi aspecifici e/o neurologici: astenia 57%; cefalea 40%; stipsi 37%; dolori articolari 37%; nausea e vomito 20%; poliuria 22%; polidipsia 16%; depressione 34%; incapacità a concentrarsi 24%; perdita di memoria 23%; nervosismo 53%. In 51 (55,4%) dei 92 pazienti la diagnosi è stata effettuata per un sospetto clinico basato sulla sintomatologia o sul reperto ecografico di nefrolitiasi, nei restanti 41 casi

---

(44,6%), invece, la diagnosi è stata ottenuta nell'ambito di indagini di laboratorio effettuate per altri motivi non correlati all'iperparatiroidismo.

(Fig.11).

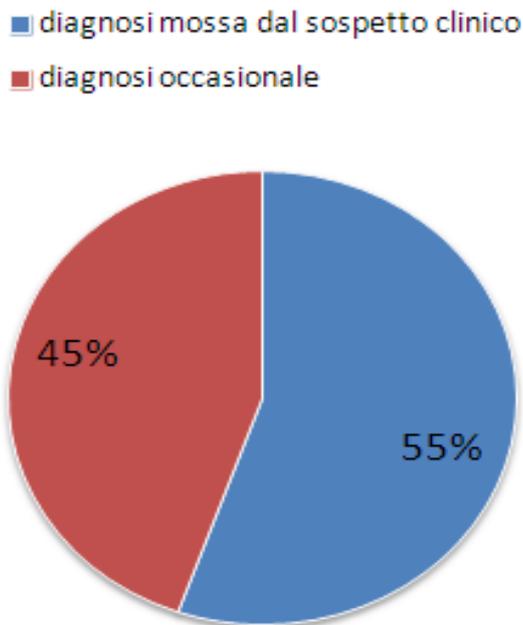


Fig.11. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa per età e sesso nel tipo di diagnosi effettuata (occasionale o meno). Fig. 11. Il grafico a torta rappresenta come si è giunti alla diagnosi: il 55% dei pazienti è giunto alla diagnosi grazie ad un sospetto clinico dovuto ad una storia di litiasi renale e in un caso per l'insorgenza di una crisi ipercalcemica; nel restante 45% si è giunti alla diagnosi nel corso di indagini eseguite per altri motivi.

Tabella 1. Sintomatologia di 92 pazienti con Iperparatiroidismo primario sporadico

<b>Sintomi</b>	<b>N^ pazienti (%)*</b>
<b>Sintomi maggiori</b>	<b>55 (58,6%)</b>
Nefrolitiasi	54,30%
Dolori ossei/fratture	3,20%
Crisi ipercalcemica	1,10%
<b>Sintomi minori (aspecifici)</b>	<b>80 (86,9%)</b>
astenia	57%
cefalea	40%
stipsi	37%
dolori articolari	37%
nausea e vomito	20%
poliuria	22%
depressione	34%
incapacità a concentrarsi	24%
perdita di memoria	23%
nervosismo	53%

\*Solo pochi pazienti si presentavano con un solo sintomo

---

## Patologie associate

Trentatré pazienti (35,9%) nell'ambito del nostro campione, di cui 3 maschi e 30 femmine, presentavano una concomitante diagnosi di patologia tiroidea. In particolare: in 16 (48,5%) pazienti era presente una tiroidite cronica autoimmune; in 14 (42,5%) un gozzo nodulare non tossico; in 2 pazienti (6 %) un adenoma tossico; un paziente aveva una storia di carcinoma tiroideo papillare (3%).

In 9 pazienti (9,8 %) era presente una diagnosi di ipertensione arteriosa.

Sette (7,6%) pazienti presentavano un deficit di vitamina D.

In 3 (3,3%) pazienti era presente una storia di malassorbimento intestinale dovuto a malattia celiaca.

In 4 (4,3%) donne si riscontrava la presenza di fibromi uterini. In una (1,1%) donna la presenza di tre lipomi (mammella destra; ginocchio sinistro; inguine destro).

---

## Laboratorio

Tutti i pazienti presentavano alla diagnosi un'ipercalcemia (7 pazienti avevano un valore ai limiti superiori della norma, VN: 8,5-10,5 mg/dl) con valore medio della calcemia totale di  $11,01 \pm 1,09$  mg/dl (range 9,09-16,60) e di calcio ionizzato medio pari a  $1,49 \pm 0,16$  mmol/L (1,31-2,04); anche i valori di PTH erano superiori alla norma (VN: 10-60 pg/ml) o comunque inappropriatamente normali rispetto ai valori della calcemia (valore medio  $188 \pm 173,8$  pg/ml; range osservato: 34-1450).

(Tabella 2)

I pazienti giunti alla diagnosi in maniera occasionale avevano valori medi della calcemia pari a 10,62 mg/dl [9,09-12,60], calcio ione con media di 1,43 mmol/L [1,29-1,78] e PTH: 134,80 pg/ml [34-929] quindi, più bassi di quanto riscontrato nei pazienti arrivati alla diagnosi con un sospetto clinico meglio definito, infatti, in questi la calcemia media era pari a 11,32 mg/dl [9,40-15,60]; il calcio ione era 1,54 mmol/L [1,28- 2,04] e il PTH con valore medio pari a 234,73 pg/ml [44-1450]. Nell'ambito degli esami emato-chimici ed urinari sono stati presi in considerazione anche i markers di formazione e riassorbimento osseo, in particolare: la fosfatasi

---

alcalina ossea (B-ALP); l'osteocalcina; il beta crosslaps sierico (S-CTX).

Nei pazienti era stato valutato il dosaggio del calcio nelle urine delle 24h al fine di escludere anche una diagnosi di ipercalcemia ipocalciurica familiare.

Tabella 2. Dati biochimici di 92 giovani pazienti con diagnosi di iperparatiroidismo primario sporadico (s-PHPT).

TEST DI LABORATORIO	MEDIA	DEVIAZIONE STANDARD	RANGE OSSERVATO	RANGE DI RIFERIMENTO
CALCEMIA (mg/dl)	11,01	1,09	9,09-16,60	8,5-10,5
CALCIO IONE (mmol/l)	1,49	0,16	1,31-2,04	1,12-1,32
FOSFOREMIA (mg/dl)	2,37	0,56	1,10-4,50	1,1-1,8
PTH (pg/ml)	188	173,8	34-1450	10-60
CALCIO URINARIO (mg/24h)	373,85	159,35	63-800	100-250
RAPPORTO clearance calcio/clearance creatinina	0,28	0,16	0,04-0,93	---
B-ALP (µg/l)	24,24	17,14	2-112	3-19
OSTEOCALCINA (ng/ml)	31,6	24,68	5,29-160	6,5-42,3
S-CTX (pmol/l)	7547	4755,11	1204-23680	<5100
VIT. 25(OH)D (ng/ml)	18,06	7,99	4,09-48,20	20-100

---

## Densitometria ossea

I valori densitometrici risultavano alterati nella maggior parte dei pazienti osservati. Cinquanta pazienti su 92 presentavano uno Z-score del distretto vertebrale lombare (L1-L4)  $\leq -1$  (media  $-1,85 \pm 1,19$ ; range  $[-3,9/-1]$ ); 46 pazienti avevano uno Z-score del collo del femore  $\leq -1$  (media  $-1,73 \pm 1,0$ ; range  $[-3,2/-1]$ ); lo Z-score del terzo distale del radio era  $\leq -1$  in 30 pazienti (media  $-2,27 \pm 1,41$ ; range  $[-5,2/-1]$ ) (Fig.12). Stratificando il campione in due sottogruppi di pazienti: quelli arrivati alla diagnosi perché sintomatici piuttosto che quelli con diagnosi occasionale, si osservava che i pazienti sintomatici erano quelli con più frequente compromissione della densità ossea.

Uno Z-score  $\leq -2$ , che indica una riduzione eccessiva della massa ossea rispetto a quanto atteso per il solo effetto dell'età, si riscontrava in L1-L4 in 14 pazienti (media  $-2,8 \pm 1,40$ ) giunti alla diagnosi per la sintomatologia ed in 4 pazienti (media  $-2,42 \pm 0,99$ ) con diagnosi occasionale; a livello del collo del femore in 10 pazienti sintomatici (media  $-2,52 \pm 1,13$ ) ed in 5 pazienti con diagnosi occasionale (media  $-2,44 \pm 0,90$ ); per quanto riguarda il terzo distale del radio questo era  $\leq -2$  in 14 pazienti sintomatici (media  $-2,95 \pm 1,44$ ) ed in 3 pazienti asintomatici (media

---

-3,4±2,07). Non si osservavano differenze statisticamente significative tra i valori densitometrici dei due sottogruppi, ma soltanto nella frequenza, maggiore nel sottogruppo di pazienti con clinica positiva. Il terzo distale del radio risulta in ogni caso il distretto osseo con la maggior riduzione di densità minerale. (Fig. 13-15)

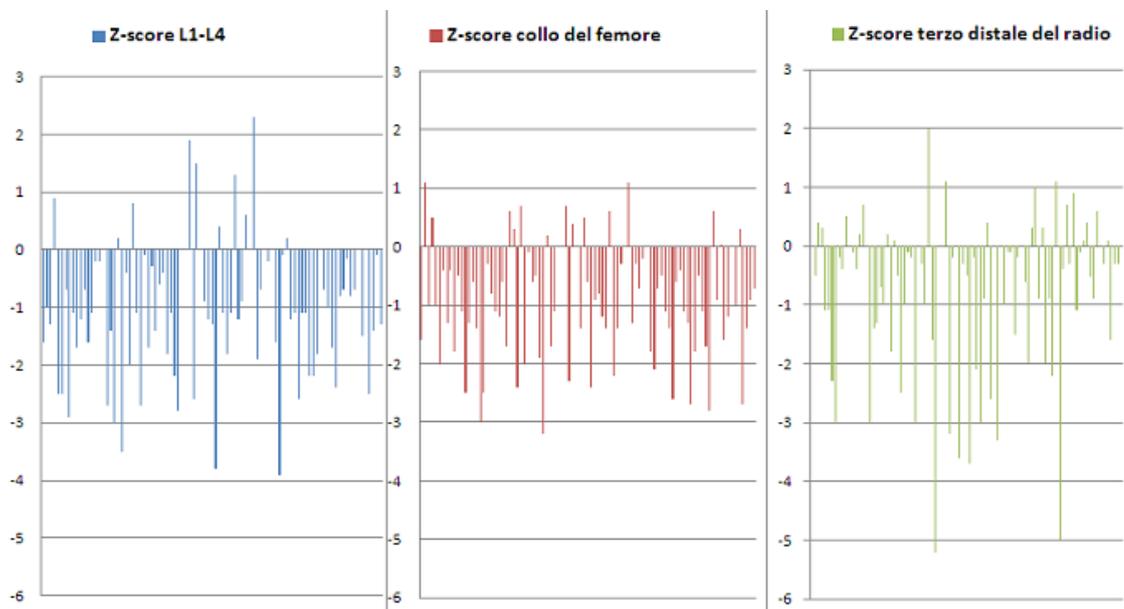


Fig.12. Confronto tra gli Z-score rispettivamente (da sinistra verso destra) del distretto vertebrale lombare (L1-L4); del collo del femore; del terzo distale del radio di 92 pazienti con età  $\leq 40$  anni e diagnosi di s-PHPT.

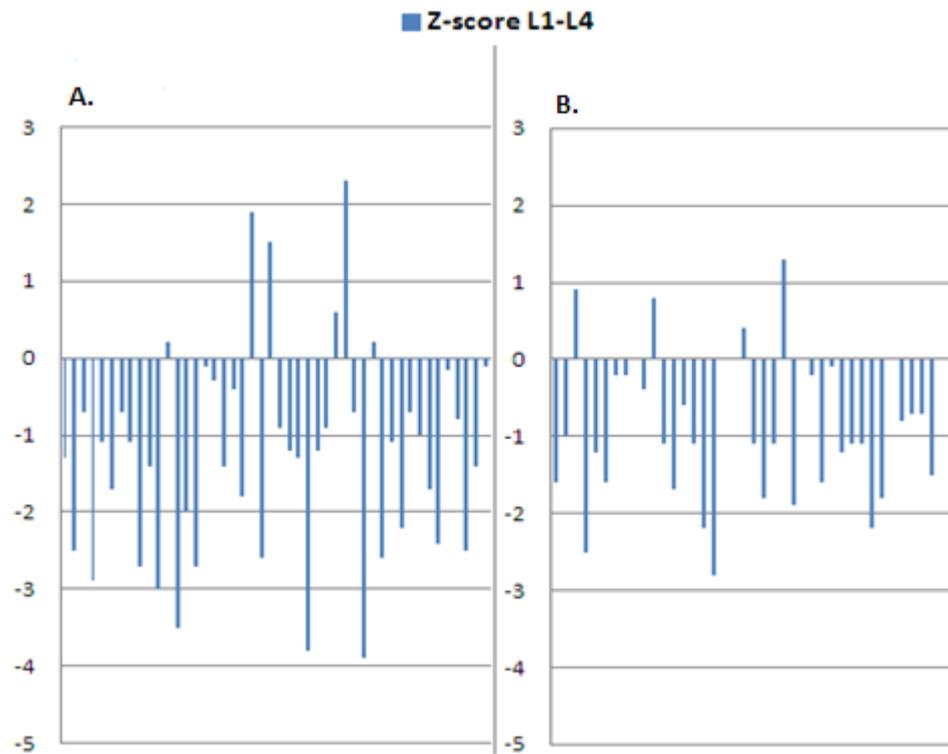


Fig.13. Confronto dello Z-score del distretto vertebrale lombare (L1-L4) tra pazienti giunti alla diagnosi sulla base di un sospetto clinico (A) e pazienti con diagnosi occasionale di s-PHPT (B) .

---

■ Z-score collo del femore

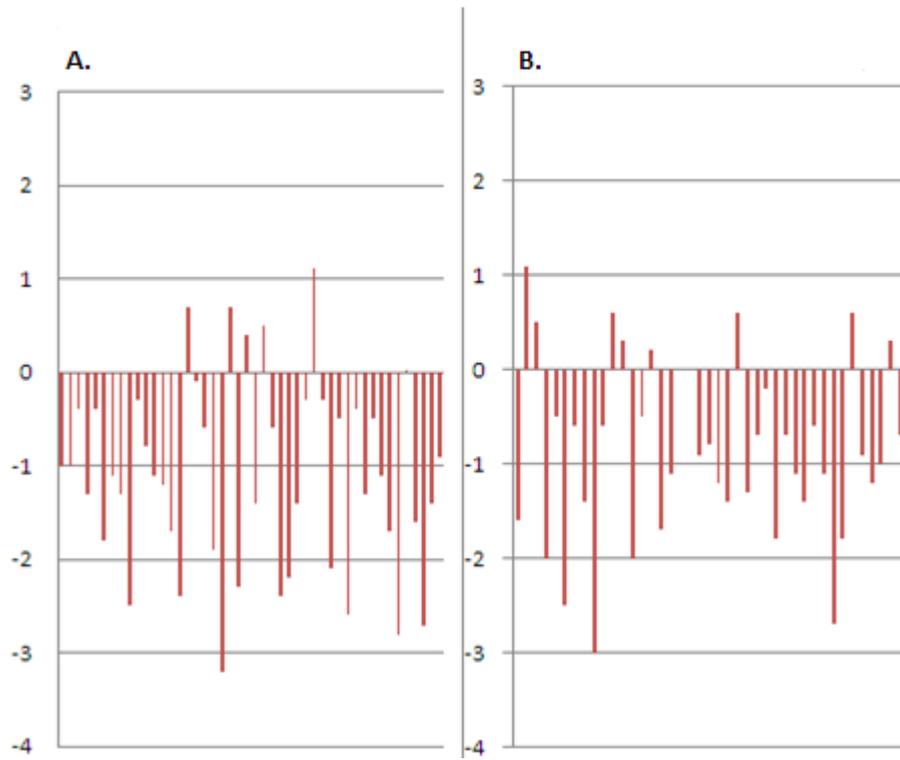


Fig.14. Confronto degli Z-score del collo del femore tra pazienti giunti alla diagnosi sulla base di un sospetto clinico (A) e pazienti con diagnosi occasionale di s-PHPT (B)

---

■ Z-score terzo distale del radio

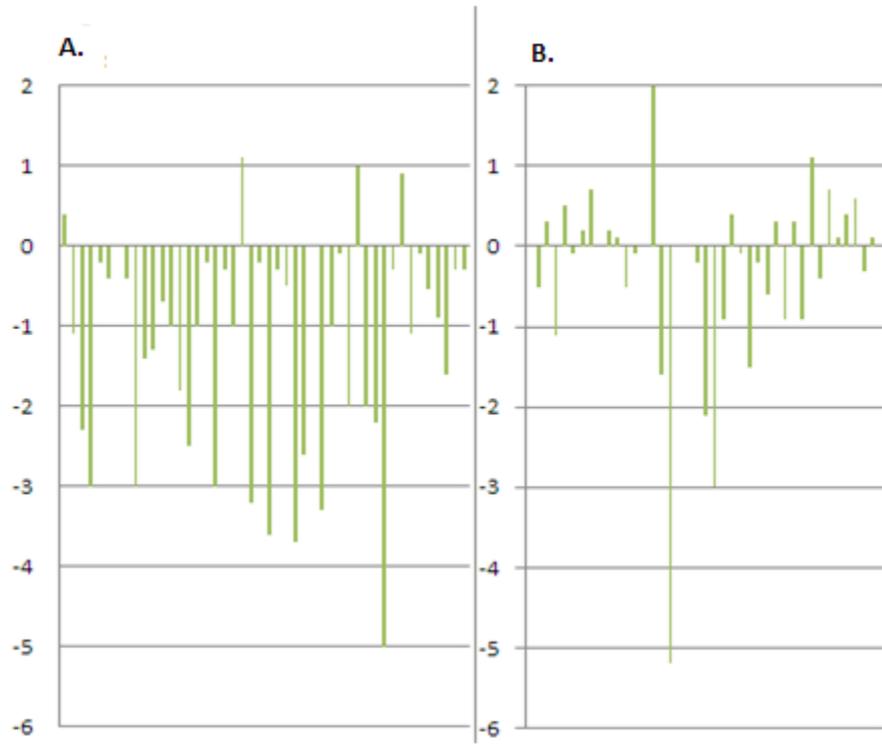


Fig.15.Confronto dello Z-score del terzo distale del radio tra pazienti giunti alla diagnosi sulla base di un sospetto clinico (A) e pazienti con diagnosi occasionale di s-PHPT (B).

---

## Intervento chirurgico

Settantasei (82,6%) pazienti su 92 venivano sottoposti ad intervento di paratiroidectomia. L'esame istologico evidenziava un singolo adenoma in 71 pazienti (93,5%), malattia multi-ghiandolare in 2 pazienti (2,6%) entrambi di sesso maschile con età di 25 e 38 anni rispettivamente, carcinoma in 2 (2,6%) di cui un uomo ed una donna, entrambi di 38 anni ed in un paziente non veniva evidenziato tessuto paratiroideo patologico (1,3%). Quest'ultimo paziente era stato sottoposto ad esplorazione bilaterale del collo con exeresi di un nodulo che all'analisi macroscopica era suggestivo di lesione paratiroidea, ma rivelatosi poi all'esame microscopico tessuto adiposo bruno.

Sedici pazienti (17,4%) rifiutavano l'intervento chirurgico seppur consigliato e preferivano procrastinarlo. Questi pazienti presentavano una forma più lieve di malattia con valore medio della calcemia pari a 10,26 mg/dl (range 9,59 - 11) e quello del PTH 141,87 pg/ml (range 34 – 929).

---

## Complicanze post-chirurgiche

Ventidue (28,9%) pazienti sviluppavano una ipocalcemia transitoria, che veniva trattata con calcio e vitamina D3. Nessun paziente sviluppava un ipoparatiroidismo chirurgico permanente, definito come la persistenza di un'ipocalcemia post-paratiroidectomia per oltre sei mesi dall'intervento chirurgico. In due pazienti, tuttavia, il follow-up disponibile era di soli tre mesi, motivo per il quale non è stato possibile definire con certezza l'ipocalcemia come transitoria.

Nessun paziente sviluppava una paralisi permanente del nervo ricorrente.

---

## Correlazione tra dimensioni dell'adenoma e malattia

Come dimensioni dell'adenoma sono state prese in considerazione quelle ottenute sul reperto istologico. Per eseguire questo tipo di analisi sono stati considerati soltanto i pazienti con un singolo adenoma, escludendo, invece, i pazienti con diagnosi anatomico-patologica di carcinoma ( $n^2$ ) e i pazienti con malattia multi-ghiandolare ( $n^2$ ).

Si è voluto valutare se e come le dimensioni dell'adenoma potessero influenzare i valori di PTH e calcio nonché la sintomatologia e i valori densitometrici.

E' stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra le dimensioni dell'adenoma e i livelli di PTH ( $p$  value = 0,001; Fig. 16); come anche tra le dimensioni dell'adenoma e i livelli della calcemia ( $p$  value = 0,003; Fig.17). La sintomatologia, intesa sia come sintomi maggiori (fratture; calcolosi renale), che come sintomi aspecifici e neurologici, non risultava essere significativamente influenzata dalle dimensioni dell'adenoma.

Per quanto riguarda i valori densitometrici, di cui si è preso in considerazione il BMD e lo Z-score della colonna vertebrale lombare (L1-L4), del collo del femore e del terzo distale del radio, si riscontrava una

---

correlazione statisticamente significativa soltanto con lo Z-score del terzo distale del radio (p value = 0,037).

Si è, poi, valutato come gli stessi elementi si comportavano se il campione veniva suddiviso in base al sesso (non è stato, invece, possibile effettuare lo stesso tipo di analisi stratificando il campione totale in base all'età per scarsità di numero dei pazienti nella fascia di età  $\leq 25$  anni, i test statistici di significatività del campione lo rendevano inadatto). Così facendo si è osservato che nel sesso femminile, al contrario di quanto si otteneva nel maschile e nel campione totale, le dimensioni dell'adenoma correlavano in maniera statisticamente significativa anche con la sintomatologia minore (sintomi neurologici e aspecifici) p value = 0,005.

La calcemia risultava dipendente dalle dimensioni dell'adenoma in modo statisticamente significativo sia nei maschi che nelle femmine (rispettivamente p value = 0,027 e 0,044). Infine, nelle donne, ma non negli uomini, risultavano significativamente correlati alle dimensioni dell'adenoma i valori densitometrici del terzo distale del radio (p value = 0,05).

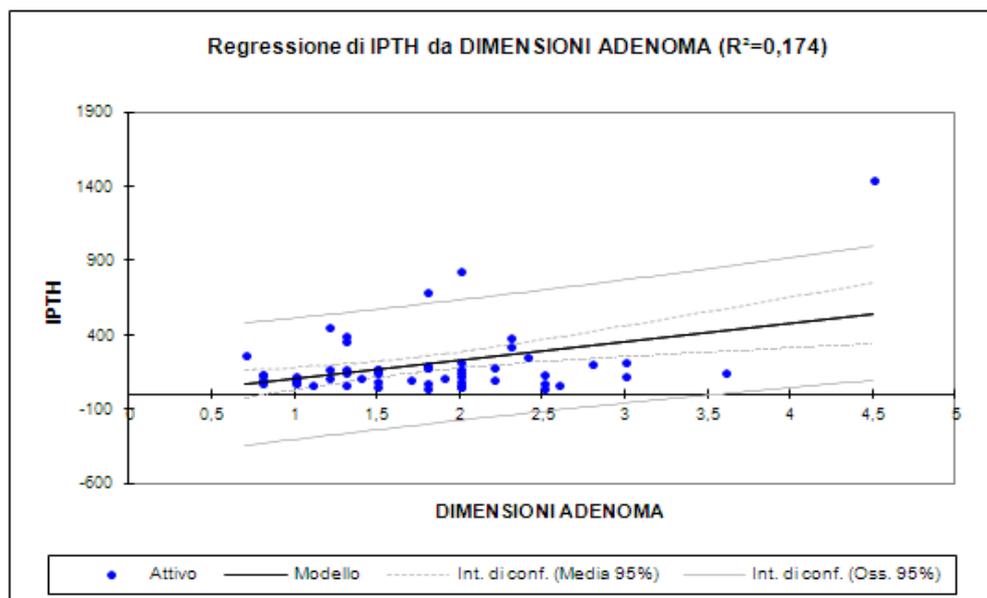


Fig.16. La retta che rappresenta la relazione tra dimensioni dell'adenoma (esprese in cm) e PTH plasmatico (pg/ml) è crescente, ad indicare che all'aumentare delle dimensioni della lesione anche la quantità di ormone in circolo aumenta.

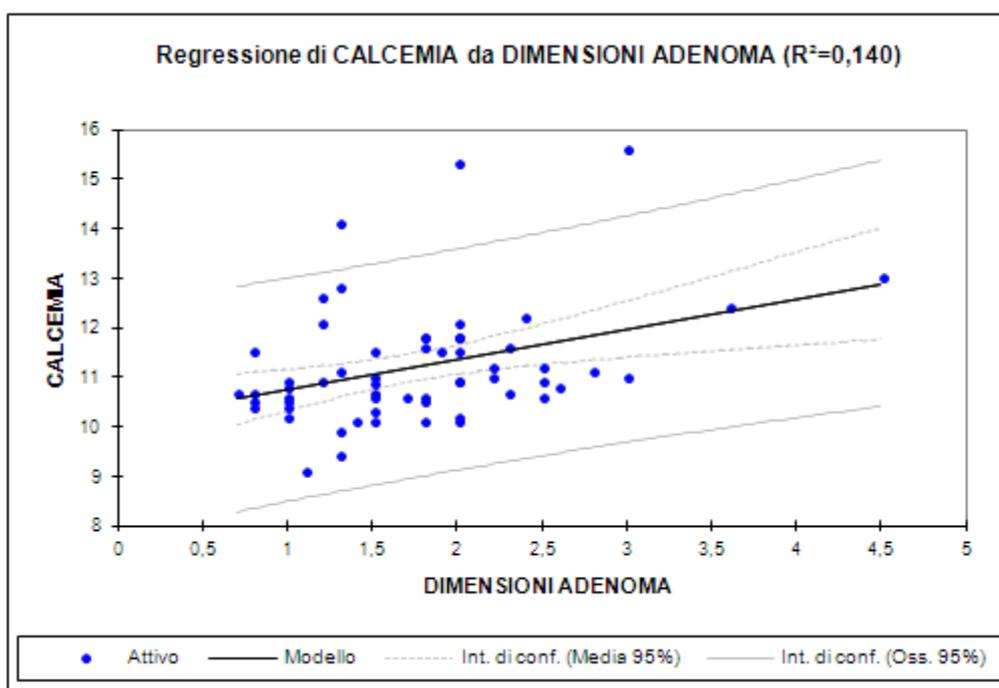


Fig.17. La retta che rappresenta la relazione tra dimensioni dell'adenoma (esprese in cm) e valori della calcemia (mg/dl) è crescente. Questo indica che all'aumentare delle dimensioni della lesione aumenta anche il calcio circolante.

---

## Correlazione tra livelli di PTH circolante e malattia

E' stato osservato che i livelli di PTH in circolo correlavano in maniera statisticamente significativa con i livelli del calcio sierico (p value < 0,0001; Fig.18); con tutti i markers ossei (B-ALP: p value < 0,0001; OSTEOCALCINA: p value < 0,0001; S-CTX: p value < 0,0001). Inoltre, i livelli di PTH correlavano in maniera statisticamente significativa con lo Z-score della colonna vertebrale L1-L4 (p value = 0,038) e del terzo distale del radio (p value < 0,0001), ma non con lo Z-score del collo del femore. Per quanto riguarda la sintomatologia, questa non sembrava essere influenzata dai livelli circolanti di PTH, sebbene l'influenza sulla calcolosi renale si avvicinava alla significatività statistica (litiasi asintomatica p value =0,063; litiasi sintomatica p value =0,07).

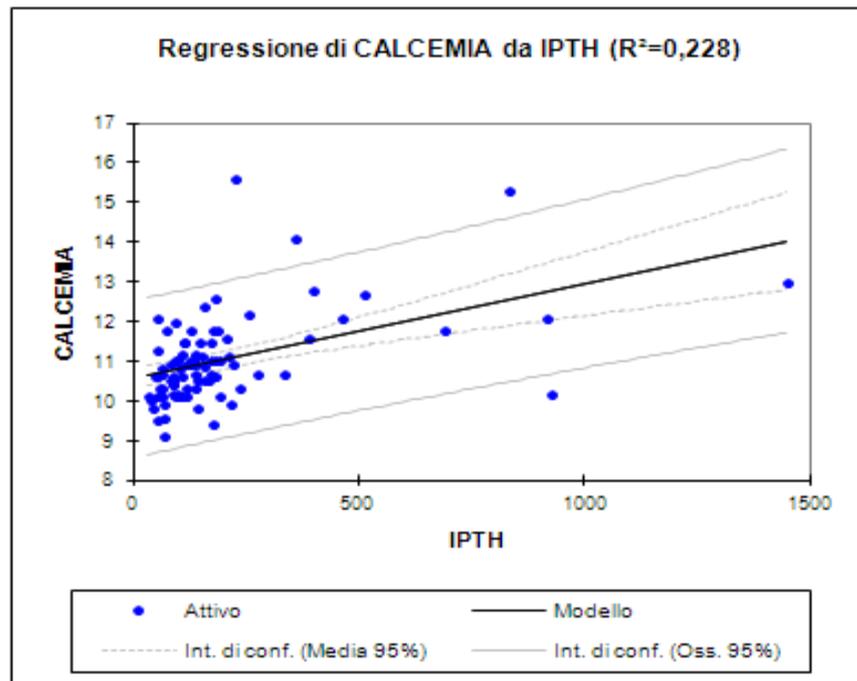


Fig. 18. La relazione PTH-calcemia è rappresentata da una retta crescente che indica che all'aumentare dei livelli dell'ormone anche il calcio aumenta.

---

## Correlazione tra calcemia e malattia

I valori del calcio sierico, dipendenti dalle dimensioni dell'adenoma e dai livelli di PTH, correlavano in modo statisticamente significativo con tutte le alterazioni a carico dei markers ossei (B-ALP: p value < 0,0001; OSTEOCALCINA: p value < 0,0001; S-CTX: p value < 0,0001).

La concentrazione del calcio nelle urine era direttamente determinata da quella del calcio sierico (p value = 0,012).

La calcemia presentava la correlazione più forte con l'alterazione degli Z-score di tutti i distretti considerati (L1-L4: p value = 0,044; COLLO DEL FEMORE: p value = 0,015; TERZO DISTALE DEL RADIO: p value < 0,0001).

Infine, anche la presenza di litiasi renale nei pazienti con iperparatiroidismo risultava direttamente correlata ai livelli del calcio sierico (litiasi ASINTOMATICA: p value = 0,041; litiasi SINTOMATICA p value = 0,007).

---

## Follow up ed outcome

Il follow-up veniva ottenuto attraverso lo studio delle cartelle cliniche dei pazienti, analizzando l'anamnesi, le ultime indagini di laboratorio e strumentali eventualmente eseguite, nonché l'ultima densitometria disponibile a cui questi venivano sottoposti nel nostro Centro.

Il follow-up (mediana 2 anni) era disponibile in 80 dei 92 pazienti totali, in quanto 12 venivano persi dopo la prima visita e/o l'intervento chirurgico.

Sessantanove, di questi 80 pazienti, erano stati sottoposti ad intervento chirurgico ed 11, invece, erano pazienti appartenenti al gruppo di quelli non sottoposti a paratiroidectomia.

### Follow-up dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico:

sessantadue (89,9%) pazienti, dei 69 di cui si disponeva il follow-up, risultavano guariti, ossia presentavano una concentrazione del calcio ione e del PTH in circolo entro il range di normalità (calcio ione: media 1,25 mmol/l [range 1,19-1,32]; [V.N. 1,12 - 1,32]; PTH: media 38,54 pg/ml; range [10-59]), di questi 47 erano donne e 15 uomini. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra la percentuale di donne guarite (75,8%) e quella degli uomini guariti (24,2%).

---

La densitometria ossea eseguita all'ultima osservazione dopo l'intervento chirurgico evidenziava un recupero di massa ossea statisticamente significativo a carico dello Z-score valutato in ciascuno dei tre distretti ossei considerati (Z-score L1-L4 p value = 0,001; Z-score del collo del femore p value < 0,0001; Z-score del terzo distale del radio p value = 0,02).

Sette (10,1%) pazienti avevano una persistenza/recidiva di malattia dopo l'intervento chirurgico con concentrazione del calcio ione superiore alla norma (media 1,51; range osservato [1,39-1,80]) e PTH medio pari a 82 pg/ml; range [10-138]). Di questi, un paziente aveva subito un intervento per malattia multi-ghiandolare con asportazione di tre ghiandole paratiroidi; dei restanti 6: un paziente aveva subito una cervicotomia bianca e negli altri 5 era stato rimosso un singolo adenoma; così in due casi (28,6%) si aveva una recidiva di malattia; in 5 (71,4%) pazienti la malattia persisteva.

Follow-up dei pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico: il follow-up era disponibile in 11/16 pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico. In questi pazienti si osservava una stazionarietà di malattia con un calcio ione medio pari a 1,40 mmol/L con range [1,32 – 1,48] ed un

---

PTH medio di 75,82 pg/ml con range [30 – 121]. I valori densitometrici all'ultima osservazione mostravano un peggioramento seppur leggero delle condizioni dell'osso rispetto a quanto si osservava al momento della diagnosi. Lo Z-score del distretto vertebrale L1-L4 presentava una media di  $-0,96 \pm 0,52$  contro una media di  $-0,50 \pm 1,3$  presente al momento della diagnosi. Il valore medio dello Z-score a livello del collo del femore era di  $-0,49 \pm 0,41$  (alla diagnosi, invece, la media era pari a  $-0,13 \pm 0,96$ ). Lo Z-score del terzo distale del radio era in media pari a  $-0,6 \pm 0,70$ , mentre alla diagnosi la media era di  $-0,46 \pm 0,59$ .

---

## VI- *Discussione*

L'iperparatiroidismo primario sporadico è una malattia poco comune sia negli adolescenti che nei giovani adulti. La sua incidenza in queste fasce d'età, tuttavia, potrebbe in parte aumentare qualora anche in questi pazienti il dosaggio del calcio sierico diventasse un'indagine di routine<sup>26</sup>. In effetti, come emerge anche nel nostro studio dove in 41 dei 92 pazienti la diagnosi è stata occasionale, numerosi sono i casi in cui si giunge alla diagnosi nel corso di indagini di laboratorio eseguite per altri motivi; questo potrebbe far presupporre che il PHPT giovanile sia più comune di quanto previsto fin ora. Probabilmente fin tanto che le indagini ematochimiche non diverranno comuni tra i più giovani, la corretta incidenza, soprattutto della forma asintomatica dell'iperparatiroidismo primario, in questa fascia di popolazione rimarrà sconosciuta.

Alcuni studi presenti in letteratura documentano che il PHPT giovanile sia più frequente nei maschi rispetto alle femmine.<sup>25-27</sup> Altri, invece, indicano un'uguale distribuzione della patologia nei due sessi.<sup>3, 17, 28, 29</sup>

I nostri risultati indicano, similmente a quanto osservato da Kandil et al.<sup>18</sup>, che nei pazienti con età  $\leq 40$  anni è il sesso femminile quello

---

maggiormente interessato (M:F=1:3,6), tuttavia sotto i 25 anni questa differenza non è più presente (Tabella 3). Il rapporto fra i due sessi da noi osservato nei pazienti con età  $\leq 25$  anni (M:F=1,6:1) è sovrapponibile a quello osservato da da Lawson et al. (M:F=6:5)<sup>28</sup> e da Cronin CS et al. (M:F=1,7:1).<sup>29</sup>

Queste differenze nel rapporto tra sessi, che emergono dai vari studi potrebbero essere attribuite alla diversità dei metodi di campionamento attuati dai vari Istituti e all'elevata variabilità delle caratteristiche demografiche presenti nei piccoli gruppi di pazienti considerati nell'ambito di una malattia rara nei giovani. Queste ambiguità, infatti, non sono presenti nella popolazione adulta in cui, invece, il PHPT è la terza malattia endocrina per frequenza. Tra gli adulti è certamente il sesso femminile quello più frequentemente interessato con picco di incidenza tra i 65 ed i 74 anni.<sup>3</sup>

Diversi lavori presenti in letteratura suggeriscono che l'iperparatiroidismo giovanile sia un'entità clinica differente rispetto a quella osservata negli adulti.<sup>17, 23</sup> Molti autori scelgono arbitrariamente un cut-off d'età molto basso per definire il gruppo di pazienti giovani, e molto spesso includono anche casi di iperparatiroidismo familiare,

---

generalmente sindromi MEN.<sup>29, 30</sup> Quando questi pazienti con forma familiare vengono esclusi, come mostrato nel nostro studio, non sembrano, invece, emergere grosse differenze nella storia naturale della malattia tra i pazienti giovani e quelli adulti con diagnosi di s-PHPT.

L'analisi del profilo clinico dei nostri pazienti mette in evidenza poche differenze rispetto a quanto più comunemente si osserva in sesta e settima decade. Un aspetto differenziale che, tuttavia, emerge è che anche l' s-PHPT, e non solo quello familiare, nei giovani adulti è un disturbo più frequentemente sintomatico. Il campione di pazienti da noi analizzato presentava una più elevata incidenza di calcolosi renale (50/92 pazienti) rispetto a quanto si osserva nei pazienti con età maggiore di 40 anni.<sup>17, 26</sup>

I primi studi condotti a questo riguardo suggerivano una più bassa incidenza di nefrolitiasi nei giovani rispetto agli adulti, come documentato in solo il 26 % dei primi 43 casi individuati con diagnosi di PHPT (Bjernulf et al.,1970)<sup>31</sup>. Diversi studi più recenti, invece, riportano un' incidenza di nefrolitiasi e nefrocalcinosi tra i giovani compresa tra il 50 e l' 80%.<sup>5, 25, 28, 32</sup>

---

I dolori ossei e le fratture sono sintomi, invece, molto più comuni nella popolazione adulta rispetto alla giovanile,<sup>5, 25</sup> infatti, anche nel nostro campione solo il 3,2% dei pazienti aveva una storia di fratture o dolori ossei non altrimenti spiegabili.

Gli altri sintomi minori come l'astenia, la depressione, la cefalea, la poliuria, la polidipsia, la nausea sono risultati anche questi estremamente frequenti nel campione da noi osservato (80/92 pazienti), tanto da far pensare che sia giustificato in loro presenza, dopo aver comunque escluso altre cause più comuni, il ricorso al dosaggio della calcemia e del PTH anche in pazienti molto giovani.

Nell'inquadramento diagnostico dei pazienti con diagnosi di PHPT risulta di particolare importanza condurre un' anamnesi accurata ed un esame obiettivo mirati alla ricerca di elementi che possano escludere, oppure, al contrario far sospettare una diagnosi di forme sindromiche di iperparatiroidismo familiare. Studi presenti in letteratura, ad esempio, riportano con una certa frequenza la presenza di lipomi nei pazienti con diagnosi di MEN1; altri affermano che il riscontro dell'associazione di tumori della mandibola e fibromi uterini<sup>33</sup> possano suggerire la diagnosi di HPT-JT<sup>34</sup> in pazienti che presentino un'ipercalcemia.

---

Nel nostro campione soltanto in una paziente era stata segnalata la presenza di tre lipomi, ed in quattro pazienti quella di fibromi uterini. In questi pazienti non vi era storia anamnestica di tumori endocrini familiari; lo screening della calcemia nei familiari di primo grado era negativa, e la ricerca con indagini di imaging specifiche (ad esempio Rx della mandibola/mascella; TC o RMN dell'ipofisi) non mettevano in evidenza altre lesioni. Tuttavia, per quanto riguarda i fibromi uterini, difficile risulta orientarsi in questo ambito perché sono delle formazioni non poco frequenti, e per di più tipiche lesioni ormono-dipendenti, che senz'altro ci si aspetta di poter riscontrare in pazienti di sesso femminile sotto i 40 anni di età. I lipomi, invece, rappresentano degli elementi da ricercare attentamente all'esame obiettivo ed in questo l'attenzione del singolo operatore può essere diversa. A tutto ciò si aggiunge, poi, il limite di uno studio retrospettivo, come nel nostro caso, che potrebbe aver sottostimato la presenza di queste lesioni. Inoltre, i lavori presenti in letteratura a questo riguardo sono scarsi.

Sempre nell'ambito di un corretto inquadramento diagnostico dei pazienti con diagnosi di PHPT è opportuno escludere che si possa trattare di una ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), malattia

---

congenita a trasmissione autosomica dominante dovuta a mutazioni inattivanti il CaSR, che seppur rara (circa 1/100000), può porre il problema di una diagnosi differenziale soprattutto con pazienti giovani affetti PHPT con ipercalcemia asintomatica, in questo caso, infatti, la distinzione fra le due diverse condizioni può essere non facile. Fondamentale è una attenta anamnesi familiare riguardo la presenza di ipercalcemia e/o storia di una prima paratiroidectomia fallita in un familiare o nel paziente stesso.

L'analisi genetica per testare mutazioni a carico del gene CaSR andrebbero eseguite nel paziente ed in tutti i familiari di primo grado, tuttavia queste indagini possono richiedere tempi piuttosto lunghi e costi notevoli.<sup>35</sup>

Per questo motivo un'attenta indagine clinica può aiutare in un più corretto orientamento diagnostico. La caratteristica tipica della FHH è l'ipocalciuria, per questo motivo sono state proposte diverse indagini di laboratorio atte a definire l'escrezione renale del calcio per poter distinguere una FHH da un PHPT. Tra queste analisi una delle più accurate sembra essere la determinazione del rapporto tra la clearance urinaria del calcio e quella della creatinina (CCCR).<sup>36</sup> E' stato proposto che la maggior parte dei pazienti con PHPT abbiano un CCCR>0,01,

---

mentre i pazienti con FHH presentino un  $CCCR \leq 0,01$ . Tuttavia poiché diverse condizioni possono determinare una variazione dell'escrezione urinaria di calcio (l'introito alimentare, il litio, i diuretici tiazidici, un deficit di vitamina D) un algoritmo diagnostico basato solo su indagini biochimiche (siano queste rappresentate dal CCCR, oppure dal dosaggio del calcio nelle urine delle 24 ore) non può essere sufficiente a fare una diagnosi di certezza.<sup>36</sup> Il medico, dunque, dovrebbe considerare l'epidemiologia delle due diverse patologie, la storia familiare, le analisi di laboratorio e successivamente sulla base di un giudizio clinico valutare quando ed in chi eseguire l'indagine genetica.

Nella nostra analisi abbiamo riscontrato un'elevata incidenza di malattia uni-ghiandolare, sostenuta da un singolo adenoma (93,5%). Soltanto in due pazienti era presente una malattia multi-ghiandolare (2,6%). Questa bassa incidenza di iperplasia ghiandolare è stata riscontrata anche in diversi lavori già presenti in letteratura. In una revisione eseguita da Bjernulf et al. 1970<sup>31</sup> si evidenziava una iperplasia in 7 di 43 case report osservati, questi erano bambini di sesso maschile, ma circa metà avevano una diagnosi di iperparatiroidismo neonatale. In pazienti con forme non familiari di iperparatiroidismo primario giovanile

---

una bassa incidenza di iperplasia è stata osservata anche da altri autori<sup>17, 24, 37, 38</sup> (Tabella 3). L'iperplasia ghiandolare sembra dominare, invece, nell'ambito delle forme familiari, in particolare nell'ambito delle sindromi MEN.<sup>32</sup> Studi più recenti, come evidenziato anche dalla nostra analisi, hanno riportato la predominanza del singolo adenoma come causa di PHPT sporadico in bambini, adolescenti<sup>28</sup> e giovani adulti.<sup>17, 27, 29</sup>

Tabella 3. Confronto di letteratura sul PHPT nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti. MGD: malattia multi-ghiandolare;

Studio	Paese	Tempo	Numero di pazienti	Range di età	Rapporto M:F	MGD	Forme familiari
Wirowski et al. 2009 <sup>22</sup>	Neuss, Germany	2001-2008	48	14-40	1:1,5	22,90%	16,70% (a)
Adam et al. 2008 <sup>20</sup>	Iowa City, USA	1984-2006	99	16-39	1:2,7	23,20%	20,20% (b)
Allo et al. 1982 <sup>30</sup>	Ann Arbor, USA	1971-1980	25	1-18	1:1,4	52,90%	26,40% (c)
Cupisti et al. 2004 <sup>37</sup>	Düsseldorf, Germany	1986-2002	64	11-30	1:1,7	39,10%	17,20% (d)
Harman et al. 1999 <sup>16</sup>	Rochester, USA	1976-1998	33	9-19	1,1:1	6,10%	0% (e)
Hsu and Levine 2002 <sup>21</sup>	Baltimore, USA	1984-2001	16	10-20	1,3:1	31,30%	6,30% (f)
Joshua et al. 2004 <sup>15</sup>	Tel Aviv, Israel	1995-2001	33	16-40	1:1,2	9,10%	Assenza di dati (g)
Kollars et al. 2005 <sup>28</sup>	Rochester, USA	1970-200	52	4-18	1:1,5	26,90%	30,8% (h)
Loh et al. 1998 <sup>24</sup>	San Francisco, USA	1990-1996	22	12-28	1:1,8	31,80%	9,10% (i)
Mallet 2008 <sup>18</sup>	France	1984-2004	44	6-18	1:1,4	25%	6,80% (l)
Nostro studio	Pisa, Italia	1994-2013	92	14-40	1:3,6	2,60%	0% (m)
			13	14-25	1,6:1	7,70%	0% (n)

a: MEN1, MEN2A, mutazioni del gene CaSR (recettore sensore del calcio sierico);

b: MEN1, MEN2A, iperparatiroidismo familiare isolato;

c: MEN1, MEN2A; JT-HPT (iperparatiroidismo associato a tumori della mandibola); iperparatiroidismo neonatale severo;

d: MEN1, MEN2A;

e; m; n: 0% di forme familiari: tutti i pazienti considerati presentavano forme sporadiche di PHPT;

f: MEN2A;

g: non ci sono dati disponibili circa il numero di pazienti con malattia familiare o sporadica;

h: MEN1, MEN2A, PHPT familiare non incluso nelle sindromi MEN;

i: sono stati esclusi i pazienti con ipercalcemia ipocalciurica familiare;

l: MEN1, sono stati esclusi 11 pazienti con iperparatiroidismo neonatale severo.

---

Nel nostro campione solo due pazienti (2,6%), un uomo ed una donna entrambi di 38 anni presentavano un carcinoma delle paratiroidi; in questi pazienti è stata esclusa clinicamente la sindrome HPT-JT, in ragione del fatto che, in questa sindrome la prevalenza del carcinoma paratiroideo aumenta (15% vs 1% delle forme sporadiche). Studi in letteratura mostrano che nei pazienti con carcinoma la mortalità è maggiormente influenzata dal grosso squilibrio metabolico che il carcinoma determina, più che dalla malignità della lesione stessa<sup>26</sup>. La rimozione del tumore ha come esito la guarigione, infatti, entrambi i pazienti trattati nel nostro Centro sono in remissione dopo l'intervento chirurgico di asportazione della lesione.

La nostra analisi ha evidenziato una correlazione positiva tra i livelli di calcemia, le dimensioni dell'adenoma e i livelli di PTH circolante, nonché una correlazione significativa tra la calcemia e la sintomatologia e i valori densitometrici. A questo riguardo, i lavori presenti in letteratura sono pochi: in una casistica di Toronto emerge che sia i livelli di PTH che la sintomatologia correlano con il volume dell'adenoma;<sup>28</sup> altre casistiche invece non hanno evidenziato alcuna correlazione tra calcio sierico, PTH e sintomatologia.<sup>32</sup>

---

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, un recente studio del 2008<sup>22</sup> ha proposto che i pazienti giovani, senza familiarità per PHPT e che presentino l'evidenza di una malattia correlata ad un singolo adenoma dovrebbero essere trattati chirurgicamente con le stesse modalità utilizzate negli adulti. Secondo alcuni lavori la minimally invasive parathyroidectomy (MIP) eseguita su pazienti con una localizzazione pre-chirurgica di una singola paratiroide patologica è un'ottima opzione terapeutica da prendere in considerazione nei giovani pazienti, inoltre, sembra comportare un maggiore comfort post-chirurgico ed un migliore risultato estetico di quanto non avvenga, invece, in seguito ad una esplorazione bilaterale del collo.

I giovani hanno una probabilità di successo della terapia chirurgica sovrapponibile a quella dei pazienti più adulti,<sup>18</sup> e nel nostro campione non è stata osservata un'aumentata incidenza di complicanze. L'asportazione delle lesioni paratiroidi, inoltre, determina un recupero della densità ossea e sembra ridurre il rischio di fratture che i pazienti con diagnosi di PHPT hanno.<sup>15</sup>

Alcuni studi presenti in letteratura riportano un confronto di follow-up tra pazienti sottoposti a paratiroidectomia e pazienti in osservazione

---

senza aver subito un intervento chirurgico. Questi studi mettono in evidenza un miglioramento significativo nell'incremento della massa e della densità ossea, nonché della qualità di vita nei pazienti trattati chirurgicamente.<sup>15, 39</sup> Nel nostro campione di pazienti sottoposti a chirurgia le analisi dimostravano un miglioramento del BMD ed un incremento statisticamente significativo dello Z-score in tutti i distretti considerati (colonna vertebrale lombare, collo del femore e terzo distale del radio).

---

## *VII-Conclusioni*

L' s-PHPT nei giovani adulti rimane una malattia prevalentemente del sesso femminile con un rapporto M:F = 1:3,6 sovrapponibile a quello che si osserva più comunemente nei pazienti in sesta e settima decade di vita; tuttavia se si considera la fascia d'età al di sotto dei 25 anni tale rapporto sembra ridursi per un aumento dei soggetti di sesso maschile interessati dalla patologia.

La principale differenza, rispetto a quanto accade negli adulti, è rappresentata da una malattia più frequentemente sintomatica, nell'ambito della quale la litiasi renale è la figura clinica predominante, contrariamente negli adulti i dolori ossei e le fratture rappresentano i sintomi più frequenti.

L' s-PHPT nei giovani è solitamente dovuto ad un singolo adenoma, le cui dimensioni correlano in maniera statisticamente significativa con i livelli del PTH e della calcemia. Tuttavia, il valore della calcemia nei singoli pazienti sembra essere il principale determinante della sintomatologia, nonché il parametro che meglio rispecchia il grado di interessamento osseo dovuto allo squilibrio ormonale e metabolico.

---

La chirurgia è uno strumento estremamente utile nella cura dell'iperparatiroidismo e nella prevenzione delle sue complicanze. L'intervento di paratiroidectomia nei giovani risulta essere la prima scelta di trattamento e questa non presenta in tali pazienti un maggiore rischio di complicanze rispetto a quanto osservato negli adulti.

Tutti i soggetti giovani in cui possa nascere il sospetto di un iperparatiroidismo primario, anche in assenza di familiarità, dovrebbero essere sottoposti ad uno screening della calcemia e del PTH. Confermato il sospetto diagnostico, dovrebbero essere eseguiti altri esami di laboratorio ed indagini strumentali (ad esempio: dosaggio dei markers di rimodellamento osseo; ecografia renale; densitometria) atti a valutare il danno d'organo e importanti per la valutazione della scelta terapeutica, nonché per un corretto follow-up.

---

## Bibliografia

1. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2011; 365(25): 2389-97.
2. Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1): 8-13.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 171-7.
4. Maitra A. Il sistema endocrino. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie: Vol 2 Malattie degli organi e degli apparati.* 8.a ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2011. p. 1083-149.
5. Starker LF, Akerstrom T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN<sub>1</sub>, CASR, and HRPT<sub>2</sub>/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer.* 2012; 3(1-2): 44-51.
6. Pannett AA, Kennedy AM, Turner JJ, Forbes SA, Cavaco BM, Bassett JH, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN<sub>1</sub>) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58(5): 639-46.
7. Lodish M. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Front Horm Res.* 2013; 41: 16-29.
8. Faglia G. Core curriculum. *Endocrinologia e metabolismo.* Milano: McGraw-Hill Companies; 2009.
9. Potts JT, Jr. Malattie delle paratiroidi e altre condizioni ipercalcemiche e ipocalcemiche. In: Fauci AS, editor. *Harrison Principi di medicina interna.* 17.a ed. Milano: McGraw-Hill Companies; 2009. p. 2299-318.
10. Sitges-Serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet.* 2007; 370(9586): 468-70.
11. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician.* 2011; 57(2): 184-9.
12. Raue F, Frank-Raue K. Primary hyperparathyroidism--what the nephrologist should know--an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(3): 696-9.

- 
13. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen PM, Blichert-Toft M, Mosekilde L. [Cohort study of fracture risk before and after surgery of primary hyperparathyroidism]. *Ugeskr Laeger*. 2001; 163(36): 4875-8.
  14. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7): 2306-12.
  15. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2): 351-65.
  16. Joshua B, Feinmesser R, Ulanovski D, Gilat H, Sulkes J, Eshed V, et al. Primary hyperparathyroidism in young adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 131(5): 628-32.
  17. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Curlee K. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg*. 1999; 134(6): 651-5; discussion 5-6.
  18. Kandil E, Majid DS, Carson KA, Tufano RP. A comparison of outcomes for younger and older adult patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(6): 1897-901.
  19. John De JP, Geddie KB. Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 1930; 92(2): 202-11.
  20. Mallet E. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res*. 2008; 69(3): 180-8.
  21. Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008; 32(5): 795-9.
  22. Adam LA, Smith BJ, Calva-Cerqueira D, Howe JR, Lal G. Role for limited neck exploration in young adults with apparently sporadic primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008; 32(7): 1518-24.
  23. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res*. 2002; 17 Suppl 2: N44-50.
  24. Wirowski D, Lammers BJ, Pohl P, Schwarz K, Goretzki PE. Does multiple gland disease in primary hyperparathyroidism correlate with age or sex? *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394(5): 885-90.
  25. Sneider MS, Solorzano CC, Montano RE, Anello C, Irvin GL, 3rd, Lew JI. Sporadic primary hyperparathyroidism in young individuals: different disease and treatment? *J Surg Res*. 2009; 155(1): 100-3.

- 
26. Loh KC, Duh QY, Shoback D, Gee L, Siperstein A, Clark OH. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(4): 435-43.
  27. Shah VN, Bhadada SK, Bhansali A, Behera A, Mittal BR, Bhavin V. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism. *J Postgrad Med*. 2012; 58(2): 107-11.
  28. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM*. 1996; 89(12): 921-32.
  29. Cronin CS, Reeve TS, Robinson B, Clifton-Bligh P, Guinea A, Delbridge L. Primary hyperparathyroidism in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health*. 1996; 32(5): 397-9.
  30. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 974-80.
  31. Bjernulf A, Hall K, Sjogren L, Werner I. Primary hyperparathyroidism in children. Brief review of the literature and a case report. *Acta Paediatr Scand*. 1970; 59(3): 249-58.
  32. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg*. 1982; 6(6): 771-6.
  33. Wolff EF, Hill MJ, Simonds WF, Segars JH. Aromatase inhibitor treatment of menorrhagia and subsequent pregnancy in a patient with familial hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Fertil Steril*. 2012; 98(6): 1616-9.
  34. Rekik N, Ben Naceur B, Mnif M, Mnif F, Mnif H, Boudawara T, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010; 71(2): 121-6.
  35. Falchetti A, Marini F, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes. *J Intern Med*. 2009; 266(1): 69-83.
  36. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(5): 713-20.
  37. Mannix H, Jr. Primary hyperparathyroidism in children. *Am J Surg*. 1975; 129(5): 528-31.
  38. Girard RM, Belanger A, Hazel B. Primary hyperparathyroidism in children. *Can J Surg*. 1982; 25(1): 11-3, 32.

---

39. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5): 1687-92

---

## Ringraziamenti

*Desidero ringraziare innanzitutto il Professore Claudio Marcocci e la Dottoressa Filomena Cetani per il prezioso tempo dedicato alla mia tesi e per avermi trasmesso un grande entusiasmo per l'endocrinologia. Ringrazio sentitamente la Dott.ssa Federica Saponaro gentilissima e sempre disponibile a dirimere ogni mio dubbio durante la stesura di questo lavoro e il Dott. Mario Miccoli fondamentale per la cura delle analisi statistiche. Voglio ringraziare con affetto i miei fantastici genitori, partecipi di ogni momento di questo lungo cammino, sempre pronti a sostenermi nei momenti più duri e a festeggiare con me ogni gioia e soddisfazione. Un grosso grazie a Lorenzo, amico e fratello, sempre in grado di smorzare le mie preoccupazioni con la sua senz'altro unica simpatia e a Valerio che, nonostante le grandissime distanze che spesso ci hanno separato in questi anni, è sempre riuscito a starmi vicino e a comprendermi anche nei momenti più difficili. Senza il supporto e l'amore di queste persone, probabilmente oggi sarei comunque qui, o forse no, ma ciò che è certo è che niente avrebbe avuto lo stesso significato e non potrei essere così felice in un momento così importante. Un sentito grazie va, infine, a quei colleghi diventati anche amici, in particolare a Giuseppe, compagno costante di studio e alla Marina Militare italiana per avermi dato la possibilità di raggiungere questo primo piccolo, grande traguardo.*