

# Ruolo dell'imaging nella diagnosi di iperparatiroidismo

M. Meola<sup>1,2</sup>, I. Petrucci<sup>2</sup>, S. Samoni<sup>2</sup>, G. Barsotti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola Superiore degli Studi Universitari e di Perfezionamento "S. Anna", Pisa

<sup>2</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

## Introduzione

L'iperparatiroidismo primario (IPTP) e secondario (IPTS) sono patologie endocrine caratterizzate da un'iperplasia monoclonale o policlonale di una o più paratiroidi. L'IPTP è sostenuto da un singolo adenoma nell'85% dei casi, da un'iperplasia ghiandolare multipla nel 15% e solo nello 0.6-1% da un carcinoma delle paratiroidi (1). L'IPTS è invece un disordine della crescita cellulare conseguente alle alterazioni del metabolismo minerale che si manifestano con la progressione della malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) (2). L'iperfosfatemia, l'ipocalcemia e il deficit relativo di 1-25(OH)<sub>2</sub> vitamina D stimolano l'iperplasia diffusa e policlonale delle paratiroidi che si accompagna con una ridotta espressione di recettori del calcio (CaSR) e della vitamina D (VDR) (3). La persistenza degli stimoli ipersecretori induce, in relazione alla durata dello stato uremico, la selezione di cellularità monoclonale con comparsa di noduli di iperplasia autonoma (iperparatiroidismo terziario) (2-4). La sequenza di eventi descritta non interessa in modo omogeneo tutti i pazienti con CKD (ma solo il 25% circa) e, nello stesso paziente, non colpisce in modo uniforme tutte le ghiandole paratiroidi (2-4).

## Anatomia sistemica delle paratiroidi

Le paratiroidi sono ghiandole endocrine di piccola dimensione e di forma variabile (sferoidale, ovoidale, lenticolare) localizzate, due per ogni lato, sul margine mediale posteriore dei lobi tiroidei. Le dimensioni medie sono 5 x 3 x 1 mm, mentre il peso medio è di circa

35 mg (5). Nell'adulto le paratiroidi sono costituite prevalentemente dalle cellule principali, responsabili della sintesi e della secrezione di PTH in risposta alle variazioni dei livelli extracellulari di calcio-ione (Ca<sup>2+</sup>). Le *cellule ossifile* e *ossifile transizionali*, il cui ruolo non è stato ancora completamente chiarito, sono presenti in tutte le paratiroidi normali a partire dalla pubertà. Il *tessuto adiposo* stromale occupa circa il 30% della ghiandola. In condizioni normali le paratiroidi sono le ghiandole endocrine a più basso turnover cellulare e mostrano un ritmo di mitosi estremamente basso (apoptosi lenta) (4, 6).

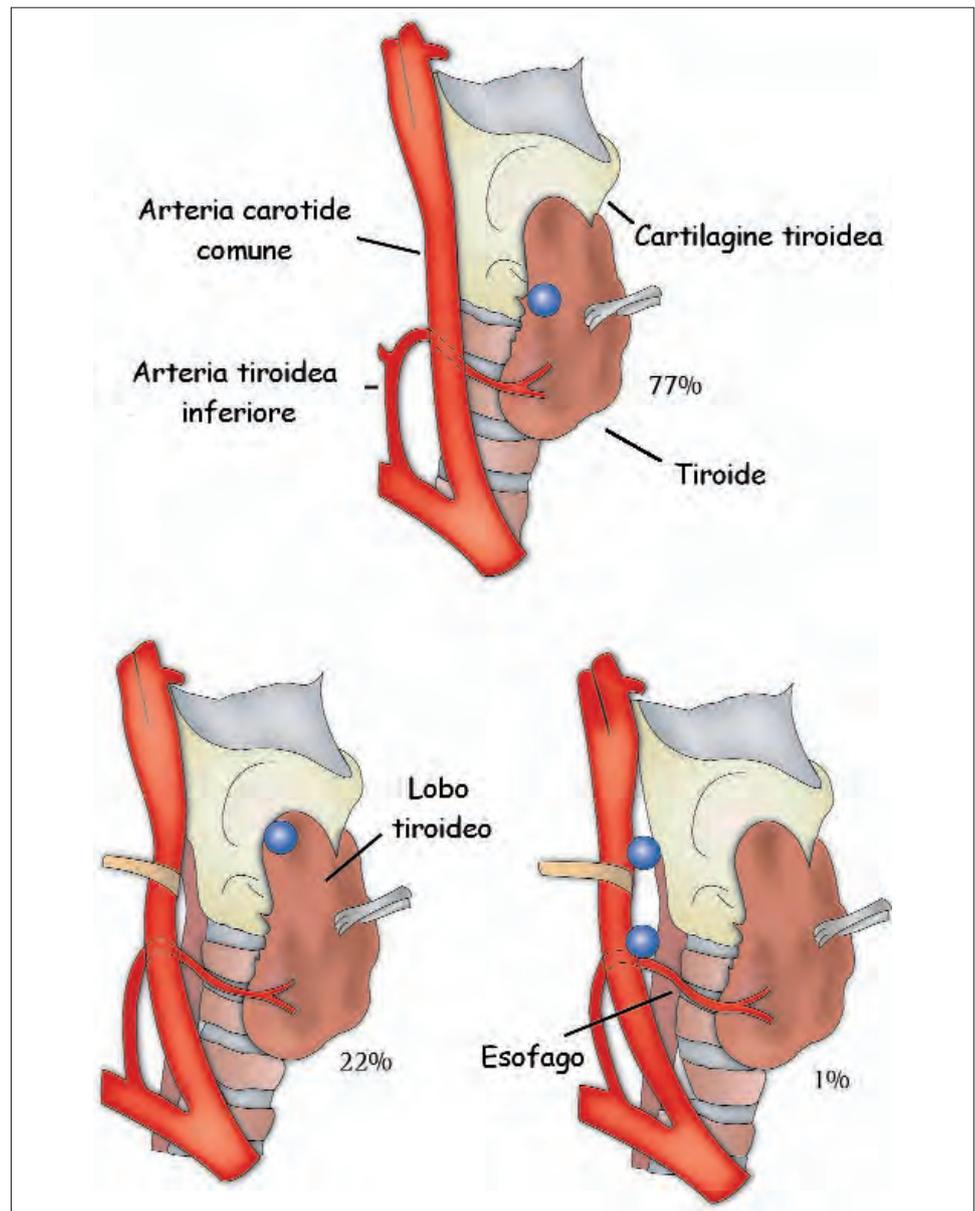
## Embriogenesi delle paratiroidi

Le paratiroidi originano dalla proliferazione di cellule endodermiche dell'apice laterale della terza e quarta tasca faringea. La terza tasca dà origine alla paratiroide inferiore (paratiroide III) e al timo, la quarta tasca alla paratiroide superiore (paratiroide IV). Durante lo sviluppo embrionale, la paratiroide inferiore resta addossata al timo e migra caudalmente con quest'organo compiendo un tragitto piuttosto lungo. Per questo nell'adulto la sede delle paratiroidi inferiori varia da un'area prossima all'angolo della mandibola al mediastino superiore. La paratiroide superiore, invece, resta ancorata all'abbozzo omolaterale della tiroide conservando una posizione più craniale e costante (7).

## Anatomia topografica delle paratiroidi

In diversi studi autoptici è stata documentata la pre-

**Fig. 1 - Sedi anatomiche comuni delle paratiroidi superiori.** Le paratiroidi superiori sono situate nell'area di intersezione fra nervo laringeo ricorrente ed arteria tiroidea inferiore. Sono mobili e a stretto contatto con la parete posteriore del lobo tiroideo, congelate nel tessuto connettivo fibroso che lega la superficie posteriore della tiroide alla faringe.



senza di 4 ghiandole nell'80-84% dei casi, di 3 ghiandole nel 3-13% dei casi e di 5 ghiandole nel 6-13% dei casi. Meno dell'1% della popolazione studiata presentava 2 o 6 ghiandole (8-10). In due terzi dei casi la ghiandola sovrannumeraria è stata individuata sotto la tiroide, nel legamento timico o nel timo; in un terzo era localizzata in prossimità della tiroide tra le due ghiandole inferiori. In circa l'80% dei casi la sede delle ghiandole è simmetrica tra l'emilato destro e sinistro. In tutti gli studi segnalati (8-10), le *paratiroidi superiori* hanno sede relativamente costante in un'area circoscritta di circa 2 cm<sup>2</sup> al di sopra dell'intersezione tra nervo laringeo ricorrente e arteria tiroidea inferiore. Nello studio autotptico di Wang (9) le paratiroidi superiori sono situate nel 77-81% dei casi a ridosso della giunzione crico-tiroi-

dea, al di sopra dell'intersezione tra nervo laringeo ricorrente e arteria tiroidea inferiore; nel 20-22% dei casi sono contenute in sede sottocapsulare, addossate posteriormente al polo superiore del lobo tiroideo omolaterale. Le paratiroidi superiori ectopiche si localizzano più frequentemente in basso, lungo il decorso del nervo laringeo e dell'arteria tiroidea inferiore (4% dei casi), o meno frequentemente in alto, a livello dell'osso ioide (2%), o più raramente in sede retrofaringea o retroesofagea (1%) e solo eccezionalmente in sede intratiroidea (0.2%) (Fig.1).

La sede delle *paratiroidi inferiori* è molto più variabile. Queste ghiandole sono distribuite tra il polo inferiore della tiroide e il timo e solo raramente, nei casi di mancata migrazione embrionale, sono situate più in alto

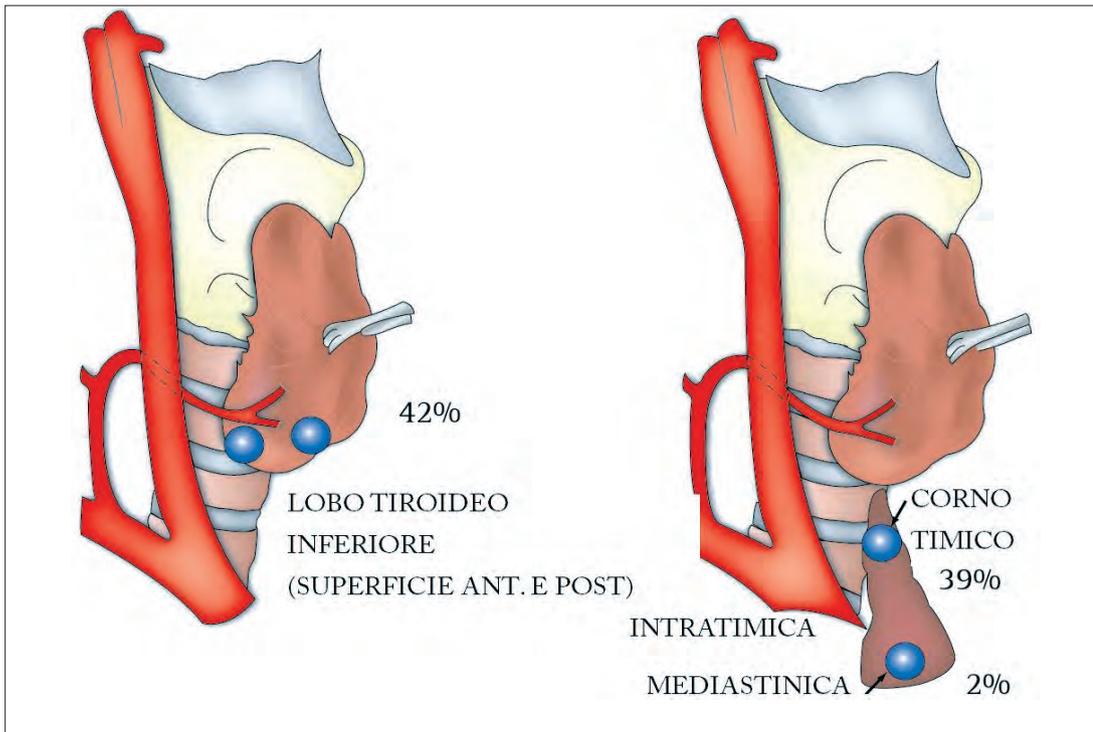


Fig. 2 - Sedi anatomiche comuni delle paratiroidi inferiori. La sede delle paratiroidi inferiori è molto più variabile fra il polo inferiore della tiroide ed il timo. In caso di mancata migrazione embrionale le paratiroidi si possono localizzare più in alto, anche in prossimità della mandibola.

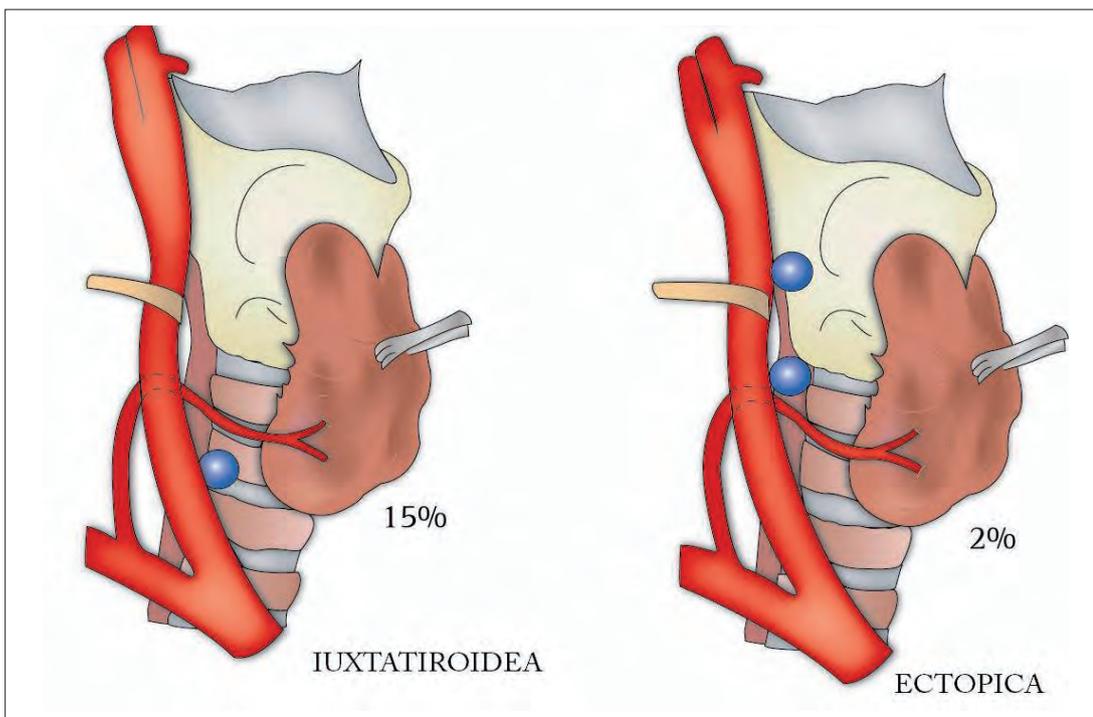
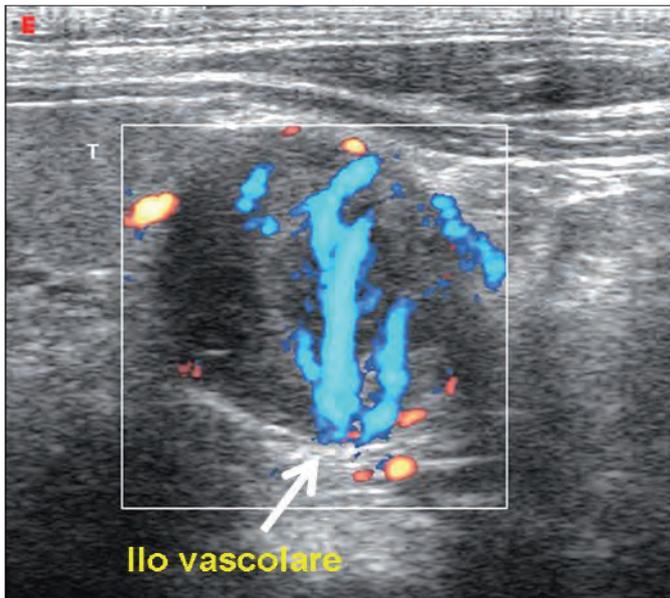


Fig. 3 - Sedi ectopiche più comuni delle paratiroidi inferiori. Nel 15% dei casi, le paratiroidi inferiori si distribuiscono in sedi anomale o in sedi francamente ectopiche (mediastino anteriore, sede intra-tiroidea/ pretiroidea, retrofaringea/retroesofagea).

nel collo, anche in prossimità della mandibola. Solo in rare eccezioni le paratiroidi sono state trovate nel sacco pericardico. Nello studio autoptico di Wang (9) le paratiroidi inferiori sono localizzate nel 42% dei casi a ridosso della superficie anteriore o posterolaterale del polo inferiore della tiroide; nel 39% dei casi sono conte-

nute nel cellulare lasso adiposo che separa il polo tiroideo inferiore dal corno timico o sono strettamente adese al corno timico nel mediastino superiore (Fig. 2). Nel 15% dei casi, infine, si distribuiscono in sede iuxtatiroidea, lateralmente al polo inferiore. Sono sedi ectopiche quella mediastinica anteriore, la sede

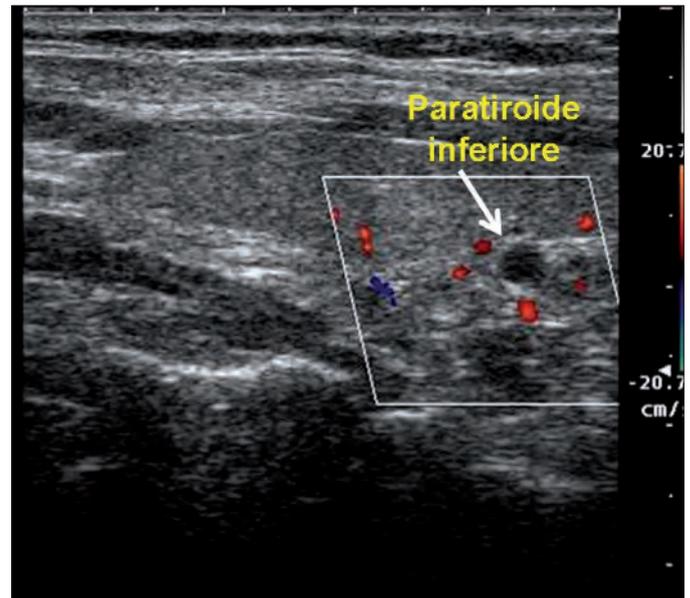


**Fig. 4 - Adenoma primitivo.** L'IPTP viene spesso svelato da un'ipercalcemia asintomatica associata ad ipofosfate-mia ed aumento del PTH-i. Clinicamente può essere silente o manifestarsi con i segni e sintomi di una malattia ossea ad alto turnover o di una litiasi renale calcica ricorrente. Nella maggior parte dei casi l'IPTP è sostenuto da un singolo adenoma (85% dei casi) sebbene l'iperplasia ghiandolare multipla non sia infrequente (15% dei casi). Nell'immagine un grosso adenoma mostra al campionamento power Doppler una ricca vascolarizzazione raggiata a partire dall'ilo vascolare.

intratiroidea e pretiroidea, la sede retrofaringea e re-troesofagea (Fig. 3). È da ricordare infine che nell'8% dei casi le ghiandole inferiori possono trovarsi sopra l'incrocio tra nervo laringeo e arteria tiroidea inferiore.

## Ruolo dell'imaging nell'iperparatiroidismo

Il ruolo dell'imaging nell'iperparatiroidismo è quello di integrare la diagnosi bioumorale documentando, da un lato, la sede, il numero e la morfologia delle ghiandole iperplastiche e, dall'altro, gli effetti secondari dell'iper-secrezione ormonale e delle alterazioni del bilancio calcio-fosforo sui vari organi bersaglio. Nel soggetto normale le modeste dimensioni, la ricchezza di tessuto adiposo stromale e la sede profonda rendono assai difficile, se non impossibile, l'individuazione delle paratiroidi con le tecniche di imaging morfologico. Nell'IPTP e nell'IPTS la progressiva iperplasia della/e ghiandola/e determina un viraggio biologico e struttu-

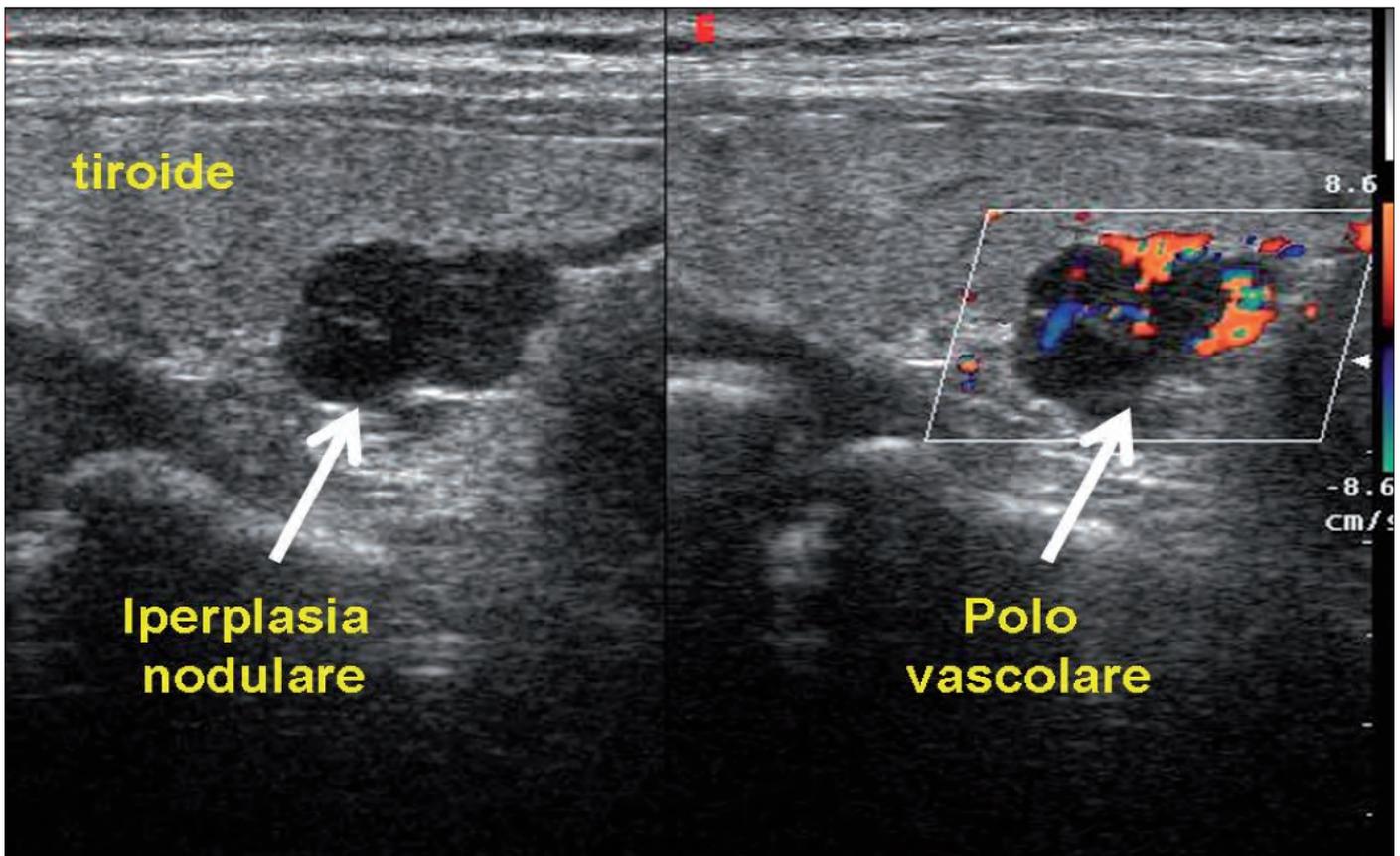


**Fig. 5 - Iperparatiroidismo secondario.** Iperplasia iniziale. L'ecografia è l'unica indagine morfologica in grado di documentare la progressione dell'iperplasia ghiandolare nell'IPTS in base al calcolo del volume geometrico delle ghiandole con la formula dell'ellissoide ( $\frac{4}{3}$  di  $\pi$  x  $\frac{1}{2}A$  x  $\frac{1}{2}B$  x  $\frac{1}{2}C$ ). Le ghiandole normali sono difficilmente individuabili. L'iperplasia modifica l'ecogenicità ghiandolare per la prevalenza delle cellule sul tessuto adiposo stromale.

rale ben definito e le cellule ghiandolari vengono a prevalere sulla cellularità adiposa. Questo rende la ghiandola iperplastica più distinguibile dal parenchima tiroideo. Considerata tuttavia l'estrema variabilità di numero, sede e morfologia, l'individuazione delle paratiroidi con le tecniche di imaging richiede una buona conoscenza del loro sviluppo embrionale e dell'anatomia sistematica.

Nell'IPTP l'asportazione dell'adenoma è la terapia di scelta anche nei casi asintomatici. L'uso combinato della scintigrafia-SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi e dell'Ecocolor-Doppler permette di localizzare circa il 96% degli adenomi. Il ricorso all'imaging preoperatorio, utile per permettere un'esplorazione monolaterale e ridurre il tempo ed i rischi chirurgici, diventa indispensabile nella chirurgia videoscopica che sta diventando la tecnica operatoria di prima scelta (11) (Fig. 4).

Nell'IPTS la diagnosi d'iperplasia paratiroidea con le comuni tecniche di imaging (ecografia B-Mode con color-Doppler, scintigrafia-SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi,



**Fig. 6 - Iperparatiroidismo secondario. Iperplasia nodulare.** Le paratiroidi appaiono come immagini nodulari ipoecogene di varia forma. L'accrescimento progressivo della ghiandola si accompagna ad un aumento della perfusione stromale ed alla comparsa di un ilo vascolare che al campionamento Doppler mostra un segnale arterovenoso. La ghiandola con iperplasia nodulare può apparire priva di segnale, ipovascolarizzata (ilo vascolare con rari segnali endonodulari) o ipervascolarizzata (ilo con ricche ramificazioni centrali o periferiche). Le ghiandole di volume  $>500 \text{ mm}^3$  sono comunemente iperperfuse.

TC e MRI) è difficoltosa in quanto l'ipersecrezione di PTH non sempre coincide con un aumento del volume ghiandolare e le tecniche citate individuano difficilmente le paratiroidi normali o modestamente aumentate di volume. In ogni caso, l'ecografia con color-Doppler (CD) è l'indagine di prima scelta per i costi contenuti, la ripetibilità e la tollerabilità dell'esame ed è l'unica indagine morfologica capace di documentare nel tempo la progressione volumetrica (variazioni dei diametri e del volume calcolato con la formula dell'ellissoide:  $\frac{4}{3} \pi \times \frac{1}{2}A \times \frac{1}{2}B \times \frac{1}{2}C$ ) e le variazioni del pattern flussimetrico delle ghiandole.

La determinazione del volume ghiandolare è utile per valutare sia la validità della prevenzione farmacologica (12) sia la reversibilità dell'IPTS. La presenza ecografica di una ghiandola iperplastica di volume  $>500 \text{ mm}^3$  (diametro  $>1 \text{ cm}$ ) è considerata quasi unanimemente un parametro di crescita autonoma e di irreversibilità

dell'IPTS e rappresenta quindi un'indicazione alla paratiroidectomia (13). Il ruolo dell'ecografia nel bilancio prechirurgico dell'IPTS è molto dibattuto poiché la paratiroidectomia totale e subtotali con reimpianto impongono una cervicotomia esplorativa completa. In proposito i dati presenti in letteratura sono scarsi e molto controversi confermando che l'uso del CD nella diagnosi dell'IPTS è strettamente legato all'esperienza dell'operatore. Jeanguillame et al, riportano una sensibilità del 54% (14), mentre dati in nostro possesso e in corso di pubblicazione dimostrano una sensibilità del 76%, se vengono considerate patologiche ghiandole con volume  $<500 \text{ mm}^3$  (diametro  $<1 \text{ cm}$ ), e dell'85% se si escludono dall'analisi le paratiroidi di diametro paranormale. Un punto molto controverso è il ruolo che la dimostrazione ecografica di una o due ghiandole di volume  $>500 \text{ mm}^3$  rappresenta nel "timing" chirurgico dopo l'avvento dei calcio-

mimetici (15).

La scintigrafia è un'indagine complementare indispensabile in fase prechirurgica per la localizzazione delle ghiandole ectopiche (16, 17). L'introduzione nella pratica clinica di traccianti selettivi come il  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi e della tecnica scintigrafica SPECT hanno indotto un notevole entusiasmo che non ha trovato, nella diagnosi di IPTS, un grande riscontro in termini di sensibilità e specificità. Il  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi è un complesso cationico con spiccato tropismo per le cellule e le ghiandole con alto turnover metabolico. Il radiofarmaco penetra rapidamente nel citoplasma delle cellule tiroidee e paratiroidi. Mentre nelle prime subisce un rapido wash-out (dopo circa 15 min), nelle seconde penetra a livello mitocondriale, grazie a una pompa protonica selettiva, e viene convertito in un metabolita di difficile eliminazione. Le paratiroidi vengono studiate attraverso l'acquisizione di immagini planari a 15 minuti e a 3 ore dalla somministrazione del radiofarmaco. Una possibile spiegazione della minore sensibilità della scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi nell'IPTS è legata ad interferenze farmacologiche sulla cinetica del radiofarmaco.

La TC e la MRI assumono un rilievo specifico solo nella ricerca delle paratiroidi ectopiche, rispettivamente mediastiniche e cervicali, ma hanno uno scarso utilizzo nella diagnosi di IPTS.

## Imaging ecografico dell'iperparatiroidismo secondario

Comunemente, anche con sonde ad alta frequenza (sonde "small parts" da 7.5-15 MHz), non è possibile individuare le paratiroidi normali per la ricchezza di tessuto adiposo stromale che rende l'ecogenicità della paratiroide sovrapponibile a quella del parenchima tiroideo. Nell'IPTS le cellule ghiandolari prevalgono sulla cellularità adiposa, modificando l'ecogenicità delle ghiandole e permettendone la localizzazione (Fig. 5).

Le paratiroidi iperplastiche, come l'adenoma primario, si presentano come formazioni nodulari solide, ipoecogene rispetto al parenchima tiroideo e con ecostruttura omogenea. I margini sono netti, regolari o policiclici, delimitati da un esile vallo-orletto iperecogeno che corrisponde alla capsula propria. La forma delle paratiroidi iperplastiche varia in relazione alle dimensioni e ai rapporti con le strutture circostanti. Nella maggior parte dei casi hanno forma ovoidale e meno frequentemente forma cilindroide, "a goccia" o "a clessidra". Raramente, le ghiandole appaiono fuse e addossate all'arteria tiroidea inferiore ("kissing-pair").

Nelle fasi iniziali dell'uremia le paratiroidi iperplasti-

che hanno diametri paranormali. La progressione verso l'iperplasia nodulare interessa circa il 50% delle ghiandole ed è segnata da un progressivo aumento dei diametri e del volume ghiandolare. Sebbene non esista un diametro preciso oltre il quale una paratiroide possa essere considerata iperplastica, tuttavia una ghiandola con almeno due diametri >5 mm, diffusamente ipoecogena e demarcata dal parenchima tiroideo deve essere giudicata patologica.

Per differenziare le paratiroidi da aree colloidali o da lesioni nodulari ipoecogene della tiroide, il principale criterio diagnostico ecografico è rappresentato dalla marginalità del nodulo rispetto al parenchima tiroideo (sensazione visiva di lesione extratiroidea) e dalla presenza della capsula iperecogena. Nei noduli tiroidei solidi è invece frequente la presenza di un sottile alone ipoecogeno ("segno dell'alone") derivante dall'affollamento marginale dei vasi venosi.

La diagnosi ecografica delle paratiroidi è notevolmente migliorata con la recente tecnologia color-power-Doppler. Il campionamento CD deve essere eseguito utilizzando bassi valori di PRF per bruciare i segnali vascolari più elevati. Il "box colore" deve avere un'apertura sufficientemente ampia e si devono utilizzare filtri (100 Hz) che consentano di evidenziare i flussi parenchimali lenti. Il pattern vascolare delle paratiroidi iperplastiche è caratteristico, ma aspecifico. Trattandosi di lesioni espansive benigne (iperplasia diffusa o nodulare), il circolo artero-venoso mantiene un caratteristico aspetto raggiato, può assumere un aspetto marginale e tende a irradiare dall'ilo vascolare verso l'area centrale della ghiandola. Questo rende talora difficile differenziare le paratiroidi da una linfoadenopatia senza considerare il quadro clinico. Mentre il volume delle paratiroidi iperplastiche correla abbastanza bene con i valori di PTH circolante (18), questo non è altrettanto vero per la perfusione CD. I dati presenti in letteratura sono controversi e riportano una notevole variabilità del pattern vascolare (19). Nelle ghiandole di maggiore diametro, il pattern CD è rappresentato da uno o più ilii e da ramificazioni vascolari che decorrono o in modo arcuato lungo la periferia o si irradiano regolarmente dall'ilo vascolare verso la periferia (Fig. 6). Una vascolarizzazione ricca e uniformemente distribuita è presente nel 75% dei casi, mentre nell'8-12% dei casi il segnale CD è rappresentato da piccoli spots vascolari. Nel 6-10% dei casi si osserva assenza di segnale CD. Gooding et al, invece, riportano una mancata visualizzazione del segnale vascolare in una percentuale molto maggiore (70% delle ghiandole esaminate) e un'assenza completa di segnale vascolare anche in paratiroidi di diametro <2 cm (20).

## Conclusioni

La diagnosi morfologica di iperparatiroidismo si avvale di due tecniche complementari: l'ecografia ad alta risoluzione e la scintigrafia planare con Sestamibi e/o SPECT. La paratiroidectomia è ad oggi il trattamento di prima scelta nell'IPTP e nell'IPTS severo e refrattario alla terapia medica. L'introduzione in commercio di nuovi farmaci (analoghi della Vitamina D, chelanti del fosfato e calciomimetici), il crescente numero di pazienti avviato al trapianto renale, il mutamento epidemiologico della popolazione dialitica negli ultimi venti anni hanno contribuito e contribuiranno plausibilmen-

te al mutamento della storia naturale dell'IPTS e forse della paratiroidectomia. L'ecografia con CD seguirà questi mutamenti valutando le variazioni morfologiche e vascolari delle ghiandole e condizionando la strategia terapeutica.

### *Indirizzo degli Autori:*

Mario Meola, MD  
 Unità di Nefrologia e Dialisi  
 Dipartimento di Medicina Interna  
 Università di Pisa  
 Via Paradisa, 2  
 56126 Pisa  
 mmeola@int.med.unipi.it

## Bibliografia

- Kaplan EL, Tanaka R, Youne N. Primary hyperparathyroidism. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC et al, eds. *Kidney stones: medical and surgical management*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 803-20.
- Drueke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure, *Nephrology Forum. Kidney Int* 1995; 48: 259-72.
- Fukagawa M. Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *Am J Med Sci* 1999; 317: 377-82.
- Parfitt AM. Parathyroid growth: normal and abnormal. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levin MA, eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. New York: Raven Press, 1994; 373-406.
- Bannister LH, Berry MM, Collins P, eds. *Grays Anatomy*. New York: Churchill Livingstone, 1995; 17.
- Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1141-52.
- Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Third edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991; 5-12.
- Gilmour JR. The normal histology of the parathyroid glands. *Pathos Bacteriol* 1937; 45: 507-22 e 48: 187-222.
- Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183: 271-5.
- Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95: 14-21.
- Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129: 720-9.
- 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.
- Schomig M, Ritz E. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl): S25-9.
- Jeanguillaume C, Urena P, Hindie E, et al. Secondary hyperparathyroidism: detection with I-123-Tc-99m-Sestamibi subtraction scintigraphy versus US. *Radiology* 1998; 207: 207-13.
- Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 982-9.
- Ishibashi M, Nishida H, Kumabe T, et al. Tc-99m Tetrafosmin, a new diagnostic tracer for parathyroid imaging. *Clin Nuclear Med* 1995; 20: 902-05.
- Pons F, Torregrosa JV, Vidal-Sicart S, et al. Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1494-8.
- Indridason OS, Heath H 3rd, Khosla S, et al. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50: 1663-71.
- Calliada F, Sala G, Conti MP, et al. Clinical applications of color-Doppler: the parathyroid glands. *Radiol Med* 1993; 85 (Suppl): S114-9.
- Gooding GAW, Clark OH. Use of color Doppler imaging in the distinction between thyroid and parathyroid lesions. *Am J Surgery* 1992; 164: 51-6.