

DEFINIȚIE: Hiperparatiroidismul primar (HPTH) este un sindrom caracterizat prin hipersecreția de PTH în absența stimulării anterioare prin hipocalcemie.

DIAGNOSTIC:

- Hipercalcemie/calcemii ≥ 10 mg/dl, repetat de 2 ori
- Parathormon seric crescut (pentru standard maxim - se va calcula limita superioară a normalului la pacienții români cu concentrații optime de vitamina D)

PREVALENȚA: HPTH este a treia endocrinopatie ca frecvență, după diabetul zaharat și disfuncțiile tiroidiene. Prevalența sa în Europa este estimată la aproximativ 3/1000 în populația generală și 21/1000 la femeile în postmenopauză.

În ultimii ani profilul clinic s-a modificat, boala simptomatică (semne și simptome de hipercalcemie, litiază renală, osteitis fibrosa chistica, sindrom neuro-muscular) fiind înlocuită de forma asimptomatică, în care aceste manifestări specifice lipsesc, fiind prezent numai tabloul biochimic și hormonal.

ETIOLOGIE:

- adenom solitar - 80%. Adenomul paratiroidian este o colecție de celule principale înconjurată de o margine de țesut normal.
- hiperplazia celor patru glande paratiroide - 15-20%; poate fi sporadică sau o componentă a sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă I și II.
- carcinom paratiroidian - < 1%. Ca și în cazul altor malignități endocrine, prezența mitozelor, a invaziei capsulare și vasculare nu sunt decisive pentru diagnostic, certitudinea fiind dată de prezența metastazelor.

FORME CLINICE

1. HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR CLASIC

În urmă cu câteva decenii hiperparatiroidismul primar era considerat o boală rară dar cu morbiditate și mortalitate semnificative, ce afecta mai ales scheletul și rinichiul.

Afectarea osoasă clasică se numește osteitis fibrosa chistica și este consecința creșterii generalizate a rezorbției osoase osteoclastice asociată cu transformarea fibrovasculară a măduvei osoase și creșterea activității osteoblastice.

Aspectele radiografice includ:

- demineralizarea generalizată a osului cu îngroșarea paternului trabecular; rezorbția subperiostală caracteristică, mai adesea evidentă la falangele mâinii, care poate progresa până la rezorbția corticală;
- chistele osoase, de obicei multiple, situate în regiunea medulară centrală a diafizelor metacarpienelor, coaste sau pelvis și care respectă periostul;
- ostoclastoame sau "tumori brune" alcătuite din osteoclaste multinucleate ("celule gigante") celule stromale și matrice, localizate frecvent la nivelul mandibulei, oaselor lungi și coastelor și fracturi patologice.
- Craniul prezintă leziuni osteolitice mici care realizează aspectul de "sare și piper" sau "craniu mâncat de molii".
- Radiografiile dentare relevă eroziuni sau dispariția laminei dură prin rezorbție subperiostală.
- Din punct de vedere clinic aceste modificări produc dureri și deformări osoase.

Manifestările renale includ: nefrolitiază calcică recidivantă, nefrocalcinoză și anomalii funcționale, care merg de la scăderea capacității de concentrare a urinei până la insuficiența renală cronică. Simptomele asociate sunt durerea în flanc recidivantă, poliuria și polidipsia.

Alte manifestări clasice de hiperparatiroidism primar sever sunt: calcificările conjunctivale, keratopatia în bandă, hipertensiunea, simptomele gastrointestinale (anorexie, greață, vomă, constipație, dureri abdominale), ulcer, pancreatită acută sau cronică. Asocierea cu ulcer, pancreatită și HTA este considerată controversată.

Simptomele hiperparatiroidismului primar sever sunt consecința hipercalcemiei și a afectării organelor menționate. Unii pacienți prezintă o serie de manifestări neuropsihiatrice care se corelează slab cu nivelele calcemiei: astenie, fatigabilitate, apatie, depresie și chiar psihoză.

De asemenea, uneori este prezent un sindrom neuromuscular care constă din: deficitul muscular proximal, atrofie musculară, fasciculații ale limbii, hiperactivitatea reflexelor; testarea EMG arată că leziunile sunt de tip neuropatic.

2. HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR ASIMPTOMATIC

Introducerea autoanalizoarelor biochimice a schimbat tabloul clinic și istoria naturală a hiperparatiroidismului primar. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și au o hipercalcemie ușoară care nu progresează spre hipercalcemie severă sau alte complicații semnificative.

Anomaliile osoase sunt mai subtile decât în forma clasică: deși rezorbția și formarea osoasă sunt crescute, dezechilibrul lor net este variabil, astfel încât masa osoasă scade, se menține sau chiar crește. Din motive încă necunoscute rezorbția osoasă domină în osul cortical, în timp ce în osul trabecular se produce acreție minerală.

În formele ușoare de hiperparatiroidism primar osteopenia generalizată nu este evidentă radiografic, deși densitatea minerală osoasă este redusă, în special în locurile unde domină osul cortical (radius). În schimb, masa osoasă trabeculară (vertebre) este normală sau chiar crescută la pacienții cu hipertiroidism primar asimptomatic.

Litiază renală apare la numai 10 - 25% din pacienți; deși un grad de disfuncție renală (reducerea clearanceului la creatinină sau scăderea capacității de concentrare) se constată la o treime din pacienții asimptomatici.

3. HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR NORMOCALCEMIC este o entitate recent caracterizată, definită prin calcemii medii (corectate pentru albumină) mai mari de 10 mg/dl și valori crescute ale PTH seric; pentru diagnostic este necesară excluderea hiperparatiroidismului secundar, adică a insuficienței renale cronice (creatinina serică normală) și a deficitului (25OHD sub 10 ng/ml) și insuficienței de vitamina D (25 OHD sub 20 ng/ml). De altfel, în unele țări în care prevalența deficitului de vitamina D este mare pacienții prezintă o combinație de hiperparatiroidism primar și secundar. Această particularitate a fost demonstrată și la pacienții români, deoarece prevalența deficitului de vitamina D este mare (20-25% în populația cu osteoporoză de postmenopauză), iar prevalența deficitului subclinic (insuficiența de vitamina D) depășește 60% la paciente cu vârste la care și prevalența hiperparatiroidismului primar este mare. În această situație hipercalcemiile sunt mai mici decât ar sugera concentrațiile PTH și dimensiunile adenoamelor paratiroidiene.

INVESTIGAȚII

1. Investigații inițiale hiperparatiroidism primar:

- Hemoleucograma
- Biochimie ser și urină; calculul clearance-ului la creatinină după formule acceptate internațional
- 25 hidroxi-vitamina D serică (Concentrațiile optime pentru pacienții români vor fi stabilite de Instituția coordonatoare a Programului Național de Osteoporoză)

- Radiografii schelet

- EKG

- Ecografie renală

- DEXA

- Localizare:

- ecografie paratiroide

- CT cervicomediastinal

- Scintigrafie cu Tc sestamibi (pentru standard maxim)

2. Diagnostic etiologic

Localizarea preoperatorie a țesutului paratiroidian anormal

Dacă diagnosticul HPP este cel mai adesea facil (când dozările calcemiei și ale PTH sunt disponibile și reproductibile), localizarea preoperatorie este adesea dificilă, mai ales în hiperplazie, limitată de sensibilitatea relativ redusă a mijloacelor imagistice. Până la introducerea scanării cu sestamibi se considera ca cea mai sensibilă explorarea intraoperatorie făcută de un chirurg cu experiență în paratiroide. Introducerea unei metode cu adevărat sensibile, scintigrafia MIBI cu SPECT, a dus la identificarea adenoamelor în peste 95% din cazuri și a hiperplaziei în 60-70% din situații. Întrucât tehnica cu doi izotopi nu este larg răspândită, la noi și în multe alte locuri explorarea chirurgicală rămâne esențială.

Pe scurt se poate spune că:

- deși un chirurg experimentat găsește paratiroidele anormale mai frecvent (peste 95%) decât mijloacele imagistice, acestea se practică de rutină chiar și înainte de prima intervenție;

- mijloacele de localizare sunt obligatorii după ce prima explorare chirurgicală a fost ineficientă și atunci când se planifică o paratiroidectomie minim invazivă;

- ecografie de înaltă rezoluție 60-70%, în localizările cervicale

Diagnosticul și managementul HPTH normocalcemic sunt rezervate Clinicilor Universitare de Endocrinologie.

3. Diagnosticul HPTH izolat versus HPTH sindromic (MEN I, II, alte sindroame genetice)

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu celelalte cauze PTH-dependente: FHH (calciurie, magneziemie, istoric familial, analiza genetică), tratament cu litii (istoric, determinarea litemiei), hiperparatiroidismul terțiar (de obicei pacienți cu patologie renală de lungă durată și IRC).

MANAGEMENT TERAPEUTIC

1. HPTH clasic - intervenție chirurgicală în centre experimentate

Paratiroidectomia este singurul tratament curativ al hiperparatiroidismului primar și se acceptă în general că orice pacient cu HPP documentat trebuie operat, în principal datorită efectelor pe termen lung asupra masei osoase. Acuratețea scanării cu sestamibi a permis explorarea chirurgicală ținută (paratiroidectomie minim invazivă) bazată pe localizarea sestamibi. Chirurgul îndepărtează adenomul localizat anterior și nu mai face efortul căutării celorlalte 3 glande. După excizia chirurgicală, testarea rapidă a PTH (după 10 minute) demonstrează reducerea nivelului PTH cu mai mult de 50% la cei vindecați. La cei 5-10% din pacienți, la care studiile cu sestamibi sunt negative, este necesară explorarea clasică a celor 4 glande.

Managementul postoperator

Postoperator calcemia scade timp de 3-5 zile până ce glandele anterior supresate își reiau secreția. Hipocalcemia simptomatică necesită administrarea de calciu iv. lent (de exemplu 1 fiolă a 10 ml calciu gluconat 10%, adică 93 mg calciu elementar), cu continuarea perfuziilor cu 100 mg/oră cu monitorizarea calcemiei. Suplimentarea orală cu calciu 2-3 g/zi și vitamina D (compuși 1alfa-hidroxiilați 0,25-1 mcg/zi) este obligatorie la cei cu demineralizare importantă și valori mult crescute ale fosfatazei alcaline, care dezvoltă un sindrom caracterizat prin hipocalcemie, hipofosfatemie, calciurie mică, cu necesar important de calciu pentru remineralizare ("hungry bone syndrome").

Masa osoasă crește postoperator timp de cel puțin un an, încât pare prudentă suplimentarea cu calciu pe parcursul acestei perioade.

2. HPTH asimptomatic

Indicații pentru intervenția chirurgicală în HPTH asimptomatic:

- calcemia cu 1 mg peste limita superioară a normalului

- scăderea clearance-ului la creatinină sub 60 ml/min

- densitate minerală osoasă scăzută: scor T sub -2,5 DS (orice localizare - coloana lombară, șold, radius distal)

- vârsta sub 50 de ani

Monitorizarea pacientului cu HPTH asimptomatic fără indicație chirurgicală

- Calcemie, PTH anual
- DEXA anual
- Clearance la creatinină - anual
- Ecografie renală - anual
- Localizare la pacienții cu localizare negativă inițial

3. HPTH normocalcemic: Nu există consens internațional; decizia terapeutică se va lua în Clinicile Universitare de Endocrinologie

Tratamentul medical al pacienților cu HPTH: este al hipercalcemiei, al osteoporozei și al hipersecreției de PTH.

A. Tratamentul hipercalcemiei acute:

Hipercalcemia acută, severă (calcemie mai mare de 15 mg/dl) este o urgență medicală. Indicația pentru terapia de urgență este dictată mai ales de prezența simptomelor de hipercalcemie, decât de nivelul absolut al calcemiei. Cel mai adesea pacienții devin simptomatici la calcemii mai mari de 12 mg/dl, deși la cei cu hipercalcemii cronice pragul ar putea fi mai ridicat.

Tratament:

1. Rehidratarea bolnavului

- necesară de la valori ale calcemiei peste 12 mg/dl
- 2-4 l/zi ser fiziologic; administrarea de sare stimulează excreția urinară a Ca.

2. Diureza forțată - rezervată situațiilor în care rehidratarea nu a ameliorat o hipercalcemie severă, ca și pentru prevenirea apariției insuficienței cardiace congestive.

- perfuzie salină - 2-4 litri/24 ore, câteva zile
- furosemid 20-40 mg iv/perfuzie salină în primele 12 ore (după rehidratare și mai ales când există probabilitatea decompensării cardiace)

Cu aceste măsuri inițiale, calcemia scade cu 3 mg/dl în 24 ore.

3. Medicamente care inhibă rezorbția osoasă:

- Bifosfonații administrați iv inhibă rapid rezorbția osoasă și reprezintă tratamentul de elecție al hipercalcemiei severe produse prin acest mecanism.

Cel mai adesea sunt utilizați pamidronatul și zoledronatul. Pamidronatul se administrează într-o perfuzie lentă (2-4 ore), în volum mic (250 ml ser), în doză unică de 60-90 mg. Dacă hipercalcemia are drept cauză hiperparatiroidismul primar, sunt eficiente și doze mai mici (15-30 mg). Efecte se mențin timp de 1-2 săptămâni și sunt evidente după 2 zile; posibile efecte adverse sunt: hipofosfatemia, hipomagneziemia, iritație locală. Zoledronatul în doză de 4 mg iv are un efect rapid și profund, care se menține 1-2 săptămâni, în funcție de etiologie. Ca după orice perfuzie cu bifosfonați sunt posibile simptome "flu-like" ce pot fi prevenite de administrarea de paracetamol.

- Calcitonina, care inhibă direct funcția osteoclastică, este utilizată pentru un control inițial mai rapid (câteva ore) al hipercalcemiei severe. Are dezavantajul că efectul este limitat în timp (câteva zile) prin down-reglarea la nivelul receptorilor. Se utilizează doze de 4-8 UI/kg sc la 6-12 ore; efect analgezic la pacienți cu fracturi sau metastaze.

B. Tratamentul osteoporozei - sunt demonstrate scăderea turnoverului osos și creșterea densității minerale osoase cu bifosfonați (alendronat - 70 mg/săptămână)

C. Tratamentul cu calcimimetice (cinacalcet) - are ca efect scăderea calcemiei și PTH, fără modificarea masei osoase.

Recomandările din acest ghid ajută decizia terapeutică, dar nu înlocuiesc judecata clinică necesară individualizării tratamentului pentru fiecare pacient.