

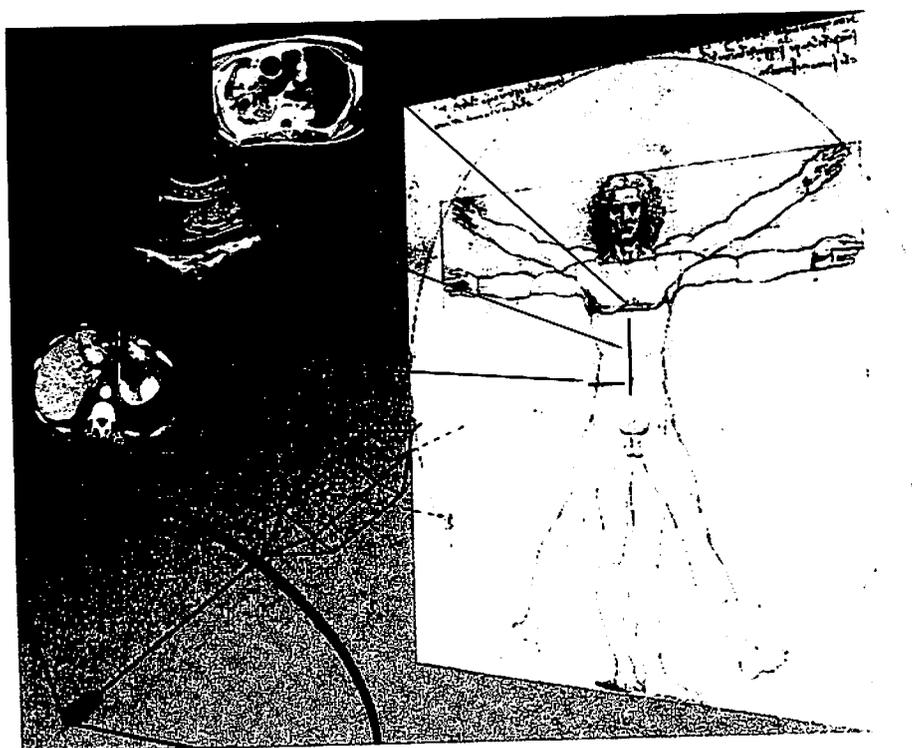
P. BUSILACCHI

G.L. RAPACCINI

ECOGRAFIA clinica

volume I

Abbattista
Balconi
Barozzi
Bartolucci
Bazzocchi
Bertolotto
Blasetti
Bolondi
Bokor
Bonifacino
Bonomo
Brunelli
Brunetti
Buscarini
Calliada
Candiani
Capone



Pavlica
Piscaglia
Pompili
Pozzi Mucelli
Rabbia
Romagnoli
Romano
Rotondo
Rubaltelli
Scuderi
Serafini
Serri
Sodano
Solbiati
Solivetti
Solmi
Specca
Sperandeo

Caratozzolo
Caremani
Caruso
Catalano
Catalini
Caturelli
Cioni
Colagrande
Coletti
Costa

Costantini
Curatola
De Gaetano
Di Candio
Di Stasi
Doratiotto
Draghi
Drudi
Falcone
Fariello
Farina

Ferrari
Fileni
Filice
Filippone
Fodor
Gabardi
Gaiani
Galletti
Garberoglio
Gasbarrini
Giorgio

Giuseppetti
Grassi
Gregorini
Lagalla
Lencioni
Livraghi
Maconi
Magnaguagno
Magnolfi
Maresca
Meloni

Menchi
Meola
Migaleddu
Mirk
Monetti
Monti
Morelli
Mosca
Nanni
Pacella
Parlato

Spiezia
Stramare
Tagliaferri
Talentì
Tomà
Torzilli
Vallone
Vedovelli
Zuiani



IDELSON-GNOCCHI

M. Meola

F. Calliada

Introduzione

L'iperparatiroidismo primario (IPT-1°), considerato a lungo una malattia rara, è in realtà un disordine endocrino relativamente frequente. La prima segnalazione sull'incidenza della malattia si deve ad uno studio di Mary G. McGeown che, negli anni '50 del secolo scorso, documentò nella popolazione del Nord Irlanda un'incidenza annuale di dieci casi per milione di abitanti^[1]. Negli anni '60, l'introduzione in commercio degli *auto-analyzer* multicanale, capaci di dosare routinariamente la calcemia, ha svelato un drammatico incremento dell'incidenza della malattia che negli Stati Uniti ha raggiunto 270 casi per milione d'abitanti^[2]. Dati epidemiologici sovrapponibili sono stati segnalati anche in Gran Bretagna ed in Svezia.

L'iperparatiroidismo secondario (IPT-2°) è una complicanza ben conosciuta dell'insufficienza renale cronica, responsabile di una malattia ossea ad alto *turnover* che rappresenta uno degli aspetti principali dell'osteodistrofia uremica. La malattia ossea è causata da un'iperincretione di ormone paratiroideo (PTH), sostenuto da una iperplasia diffusa o nodulare delle paratiroidi.

L'ecografia con sonde ad alta risoluzione è l'indagine di prima scelta sia nella diagnosi morfologica dell'adenoma, del carcinoma e dell'iperplasia diffusa o nodulare, sia nella localizzazione, nella valutazione volumetrica delle ghiandole e nelle indicazioni terapeutiche dell'IPT.

Anatomia sistematica ed embriogenesi delle paratiroidi

Le paratiroidi sono ghiandole endocrine di piccola dimensione e di forma variabile (sferoidale, ovoidale, lenticolare). Sono localizzate, due per ogni lato (paratiroide superiore ed inferiore), sul margine mediale posteriore dei lobi tiroidei. Le dimensioni medie sono $5 \times 3 \times 1$ mm, mentre il peso medio è di circa 35 mg. Nel soggetto normale, la sede, le modeste dimensioni e la struttura ecografica sovrapponibile a quella del parenchima tiroideo rendono particolarmente difficile l'individuazione delle paratiroidi. Nell'IPT-1° e nell'IPT-2° la progressiva iperplasia policlonale della/e ghiandola/e determina un viraggio biologico e strutturale ben definito e le cellule ghiandolari vengono a prevalere sulla cel-

lularità adiposa. La ghiandola iperplastica diventa diffusamente ipoecogena e più distinguibile dal parenchima tiroideo. Nonostante tutto, considerata l'estrema variabilità di numero, sede e morfologia, è solo la conoscenza di elementi essenziali dello sviluppo embrionale e dell'anatomia sistematica che consente una corretta individuazione ecografica delle paratiroidi nella loggia tiroidea^[3].

Embriogenesi delle paratiroidi

Le ghiandole paratiroidi originano dalla proliferazione di cellule endodermiche dell'apice laterale della **terza e quarta tasca faringea**. La terza tasca dà origine alle paratiroidi inferiori (paratiroide III) ed al timo, la quarta tasca alle paratiroidi superiori (paratiroide IV). Nel corso dello sviluppo embrionale, la paratiroide inferiore resta strettamente addossata al timo e migra caudalmente con quest'organo compiendo un tragitto piuttosto lungo che va dall'angolo della mandibola al mediastino superiore. Per questo, nell'adulto, la sede delle paratiroidi inferiori varia da un'area prossima all'angolo della mandibola al mediastino superiore. Al contrario, la paratiroide superiore resta ancorata all'abbozzo omolaterale della tiroide conservando, in ogni caso, una posizione più craniale e costante, a ridosso del margine posteriore del lobo tiroideo, dell'ilo dell'arteria tiroidea inferiore e della sua intersezione con il nervo ricorrente laringeo^[4].

In molti animali, il **corpo ultimo branchiale** origina dalla quinta tasca branchiale. Nell'uomo la quarta e la quinta tasca branchiale sono indistinguibili ed il corpo ultimo branchiale origina dalla porzione ventrale della quarta tasca e resta incorporato nei lobi laterali della tiroide ove dà origine alle **cellule parafollicolari C**^[4]. Il corpo ultimo branchiale è considerato un analogo strutturale delle paratiroidi in quanto le cellule parafollicolari C secernono calcitonina. Questo ormone antagonizza l'azione del paratormone nel metabolismo calcio-fosforo.

L'embriologia classica non riesce a spiegare l'interessamento neoplastico delle ghiandole paratiroidi nella Neoplasia Endocrina Multipla (MEN) tipo 2a, una patologia in cui tumori endocrini di origine neuroectodermica, cioè il carcinoma midollare della tiroide (a partenza dalle cellule parafollicolari C) ed il feocromocitoma (a partenza dalla midollare del surrene) si associano

alla patologia paratiroidea. Per questo è stata avanzata l'ipotesi secondo cui nelle paratiroidi inizialmente siano presenti elementi cellulari di origine ectodermica ed endodermica e che solo successivamente, con la maturità secretoria, venga a prevalere nella ghiandola la cellularità endodermica^[5].

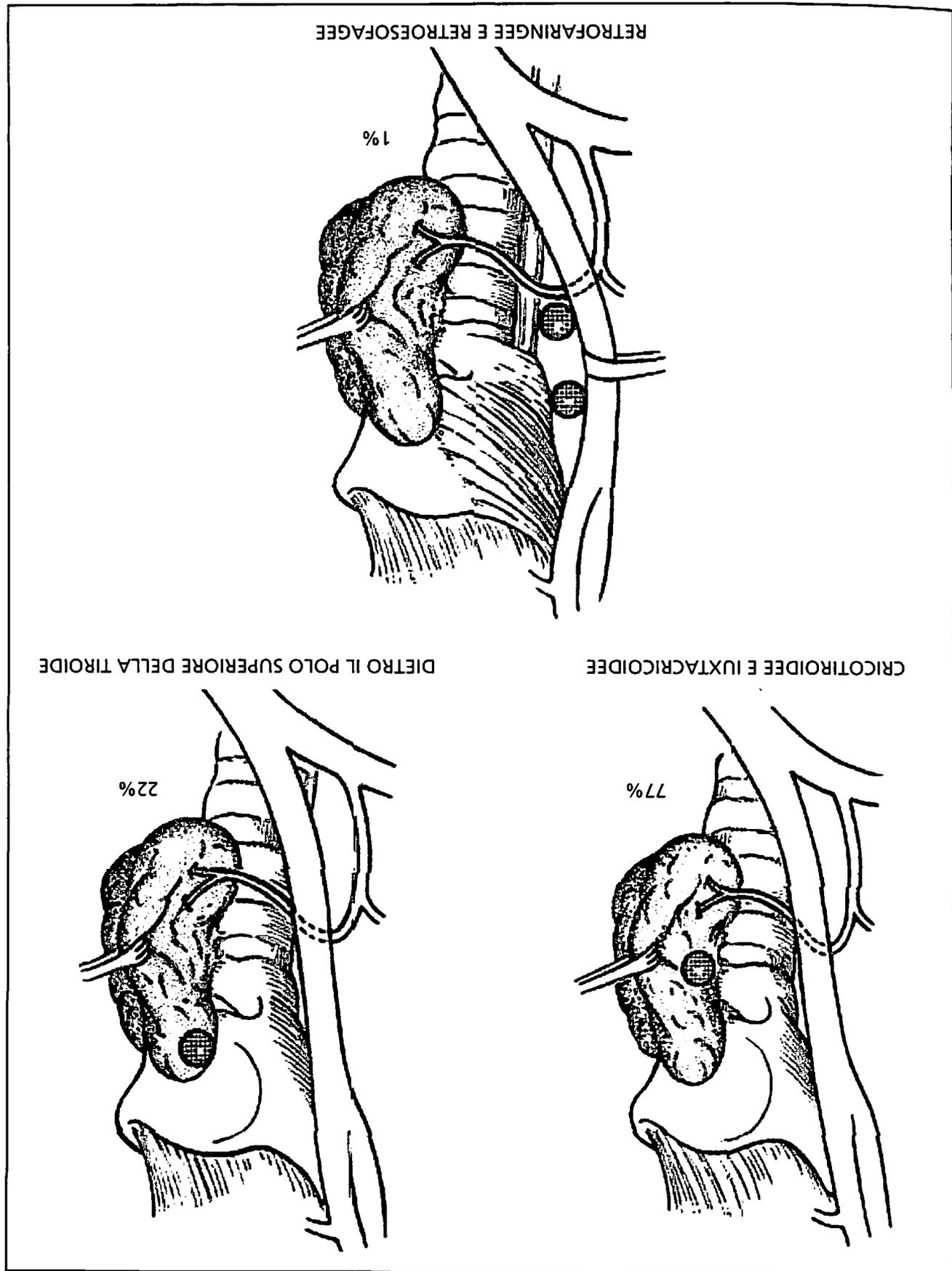
Anatomia delle paratiroidi

In uno studio autoptico di dissezione su 527 cadaveri, Gilmour ha riscontrato la presenza di 4 paratiroidi nell'80% dei soggetti, di 3 ghiandole e di 5 ghiandole rispettivamente nel 13% e nel 6% dei soggetti. Meno dell'1% della popolazione studiata presentava 2 o 6 ghiandole^[6]. Un altro studio autoptico condotto su 160 soggetti normali ha evidenziato la presenza di 3 ghiandole in 3 pazienti (1,9%) e di 6 ghiandole in un solo paziente (0,6%)^[7]. Nella serie autoptica proposta da Akerstrom et al., su 503 pazienti 84% dei soggetti presentavano 4 ghiandole, 3% tre ghiandole e 13% una ghiandola sovranumeraria^[8]. In due terzi dei casi la ghiandola sovranumeraria è stata individuata sotto la tiroide, nel legamento timico o nel timo. In un terzo dei casi la ghiandola sovranumeraria era localizzata in prossimità della tiroide fra le due ghiandole inferiori. In circa l'80% dei casi la sede delle ghiandole è simmetrica fra l'emilato destro e sinistro. In tutti gli studi segnalati^[6, 7, 8], le **paratiroidi superiori** hanno sede relativamente costante in un'area circoscritta di circa 2 cm² disposta al di sopra dell'intersezione tra nervo laringeo ricorrente ed arteria tiroidea inferiore. Sono mobili, ma a stretto contatto con la parete posteriore del lobo omolaterale della tiroide e spesso congelate nel tessuto connettivo fibroso che lega la superficie posteriore della tiroide alla faringe. Nello studio autoptico di Wang^[7], le paratiroidi superiori sono situate nel 77%-81% dei casi a ridosso della giunzione crico-tiroidea, al di sopra dell'intersezione tra nervo laringeo ricorrente ed arteria tiroidea inferiore, circondate da grasso mobili e con lungo peduncolo vascolare; nel 20-22% dei casi sono contenute in sede sottocapsulare, in altri termini sotto la lamina pretracheale della fascia cervicale o capsula chirurgica della tiroide, addossate posteriormente al polo superiore del lobo tiroideo omolaterale (fig. 15.1). Le **paratiroidi superiori ectopiche** si localizzano più frequentemente in basso, lungo

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 rara-

mente, in sede retrofaringea o retroesofagea (1%), e solo eccezionalmente in sede intratiroidea (0,2%)^[6,7,8] (fig. 15.1).

Fig. 15.1. Anatomia paratiroidi IV. Sedî anatomiche comuni delle paratiroidi superiori come riportate nello studio autoptico di Wang. (Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 1976; 183: 271-275).



La sede delle **paratiroidi inferiori** è molto più variabile (fig. 15.2). Queste ghiandole sono distribuite fra il polo inferiore della tiroide ed il timo e solo raramente, nei casi di mancata migra-

zione durante lo sviluppo embrionale, sono situate più in alto nel collo, anche in prossimità della mandibola. Solo in rare eccezioni le paratiroidi sono state trovate nel sacco pericardico.

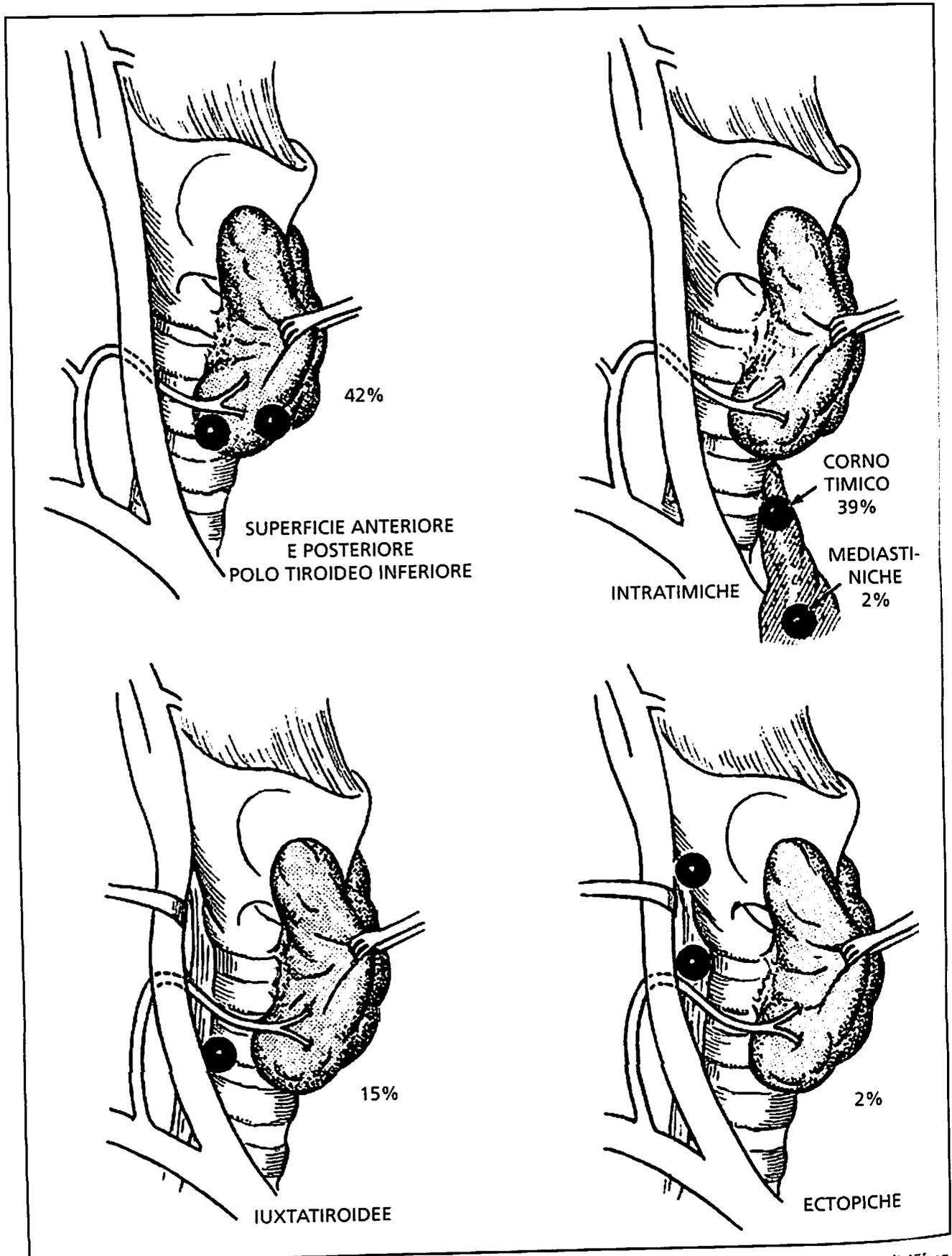


Fig. 15.2. Anatomia paratiroidi III. Sedi comuni delle paratiroidi inferiori come riportato nello studio autoptico di Wang. (Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 1976; 183: 271-275).

Nello studio autoptico di Wang^[7] le paratiroidi inferiori sono localizzate nel 42% dei casi a ridosso della superficie anteriore o posterolaterale del polo inferiore della tiroide. In questa sede le paratiroidi sono frequentemente mascherate dai vasi. Nel 39% dei casi le paratiroidi inferiori sono contenute nel cellulare lasso adiposo che separa il polo tiroideo inferiore dal corno timico o sono strettamente adese al corno timico nel mediastino superiore. Nel 15% dei casi, infine, si distribuiscono in sede iuxtatiroidea, lateralmente al polo inferiore, invariabilmente circondate da tessuto adiposo e legate ad un lungo peduncolo vascolare. Sono sedi meno frequenti, sicuramente **ectopiche**, quella mediastinica anteriore, la sede intratiroidea e pretiroidea, la sede retrofaringea e retroesofagea. È da ricordare infine che nell'8% dei casi le ghiandole inferiori possono trovarsi sopra l'incrocio fra nervo laringeo ed arteria tiroidea inferiore.

Nello studio di Wang, a conferma di una marcata variabilità di sede, di numero, e di dimensioni, i diametri delle ghiandole paratiroidi variano ampiamente rispetto ai valori normali segnalati (lunghezza 3-10 mm, larghezza 2-6 mm, spessore 1-4 mm) ed anche il peso oscilla fra 10 ed 80 mg.

Tutti gli studi di dissezione citati sono stati eseguiti in soggetti senza patologia paratiroidea. Thompson et al., nel 1982, hanno pubblicato uno studio anatomico prospettico sulla sede degli adenomi delle paratiroidi in pazienti con diagnosi conosciuta di IPT-1°^[9]. L'adenoma interessava una sola ghiandola nell'80% dei casi e due ghiandole nel 2,6%. L'iperplasia nodulare diffusa interessava il 15% dei pazienti. In 1/3 dei casi l'adenoma della ghiandola superiore era ectopico (localizzato nel retrofaringe, nello spazio retroesofageo o nel recesso tracheo-esofageo) ed era contenuto nel cellulare lasso del mediastino postero-superiore. Nello studio, non venivano segnalati casi di adenoma intratiroideo delle ghiandole superiori, sebbene nel 15% dei casi l'adenoma fosse completamente contenuto sotto la fascia tiroidea. Il 12% degli adenomi della paratiroide inferiore destra ed il 16% della paratiroide inferiore sinistra erano localizzati in sede ectopica, nel timo, a livello della biforcazione carotidea o nel polo inferiore della tiroide. Solo nel 2% dei casi l'adenoma della paratiroide inferiore era intratiroideo.

In contrasto con i dati rilevati negli studi autoptici su pazienti normali^[6, 7, 8] in cui solo l'1%

delle paratiroidi superiori era localizzato nello spazio retrofaringeo ed esofageo, nello studio di Thompson più di 1/3 degli adenomi delle ghiandole superiori era localizzato in queste sedi anomale. L'incidenza media degli adenomi intratimici era del 14% e quella degli adenomi del mediastino superiore solo 1,8%.

I dati segnalati concordano sostanzialmente con i risultati anatomici di Wang in uno studio retrospettivo che riportava le localizzazioni di 104 adenomi non localizzati nel corso del primo intervento di esplorazione. 34 ghiandole erano localizzate nel mediastino anteriore e superiore, 34 ghiandole nel timo^[10].

L'analisi critica degli studi anatomici segnalati suggerisce che la maggioranza delle ghiandole paratiroidi sono in posizione simmetrica e regolare, ben distinte dalla tiroide, ma indica anche la necessità di un'esplorazione ecografica meticolosa e precisa delle comuni sedi di reperi. Nei casi in cui il quadro clinico non ha il riscontro morfologico ecografico di un adenoma, si impone la necessità di ricercare le ghiandole ectopiche con tecniche più sensibili come la scintigrafia-SPECT-TC, la TC e l'imaging in MRI. In ogni caso la ricerca delle ghiandole ectopiche deve essere condotta con una sequenza logica ed una scrupolosità basata sulle conoscenze dell'embriogenesi e dell'anatomia sistematica delle paratiroidi. Un ricordo della estrema variabilità di sede e delle sedi ectopiche più abituali è estremamente utile nella gestione dei falsi negativi.

Fisiopatologia e aspetti anatomicopatologici

L'iperparatiroidismo primario

L'iperparatiroidismo primario (IPT-1°) è spesso svelato da un'**ipercalcemia asintomatica**. Nella maggior parte dei casi l'IPT-1° è sostenuto da un singolo adenoma (85% dei casi) (**fig. 15.3a-c**) sebbene l'iperplasia ghiandolare multipla non sia infrequente (15% dei casi) (**fig. 15.4a-d**). Il carcinoma delle paratiroidi è molto raro ed è responsabile solo dello 0,6-1% dei casi di IPT-1°^[11]. Da un punto di vista sintomatologico, l'IPT-1° può essere silente o presentarsi con i segni e sintomi di una *malattia ossea ad alto turn-over* o i segni e sintomi di una *litiasi calcica*

normale. La diagnosi umorale di IPT-1° si basa sul riscontro di ipercalcemia associata ad ipofosfemia, ipercalcemia, ipercalcemia ed aumento della frazione intera del paratormone circolante (s-PTH)^[11].

La nefrolitiasi calcica può rivelarsi con episodi di ricorrenti di colica ed espulsione di calcoli di ossalato o fosfato di calcio, manifestarsi con il riscontro ecografico di una microlitiasi "a corona" lungo il sistema caliciale minore (fig. 15.5a-b) e/o una diffusa calcificazione delle piramidi del rene (nefrocalsinosi) (fig. 15.5c). Nei casi di IPT-1° in cui prevale la malattia ossea ad alto turnover si osservano livelli più bassi di calcitriolo e più alti di PTH e la mineralometria con tecnica a doppio raggio fotografico evidenzia una grave perdita di osso a livello della colonna vertebrale e del collo del femore con alterazione del T-score e dello Z-score (figg. 15.6a-b).

Molto più raramente l'IPT-1° si manifesta con sintomi aspecifici come affaticabilità, stanchezza, dolori ossei diffusi, disordini mentali, gastrite, esofagite, pancreatite^[11]. L'asportazione dell'adenoma o delle ghiandole iperplastiche è la terapia di scelta, anche nei casi asintomatici. Dopo l'asportazione la progressiva scomparsa della sintomatologia si accompagna con una fase transitoria di ipocalcemia marcata ("hungry bone syndrome").

La percentuale di successo della cervicotomia convenzionale con incisione a collare a livello del giugulo è di circa il 95% o più nelle mani di un endocrinologo-chirurgo esperto. Per questo l'imaging preoperatorio può essere considerato non necessario. L'uso combinato di tecniche complementari come la scintigrafia con ^{99m}Tc-Sestamibi e l'ecocolordoppler permette di localizzare correttamente circa il 96% degli adenomi. Per questo il ricorso all'imaging è sicuramente utile, può permettere un'esplorazione monolaterale e ridurre il rischio ed i tempi chirurgici^[12, 13]. La localizzazione preoperatoria con ecografia e scintigrafia SPECT-TC diventa indispensabile nella chirurgia videoscopica che sta diventando la tecnica operatoria di prima scelta.

Iperparatiroidismo secondario

Lo stato uremico, in relazione alla durata ed alla gravità, modifica il ritmo di replicazione, la secrezione e l'apoptosi delle cellule paratiroidee^[14]. Gli

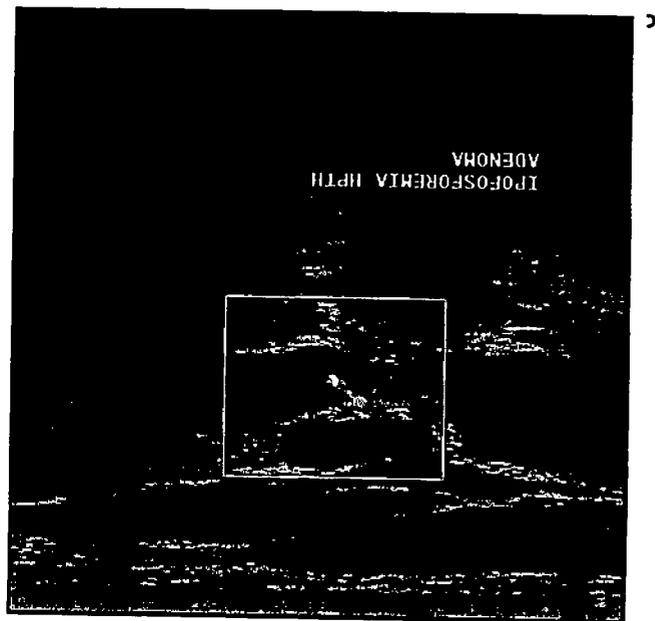
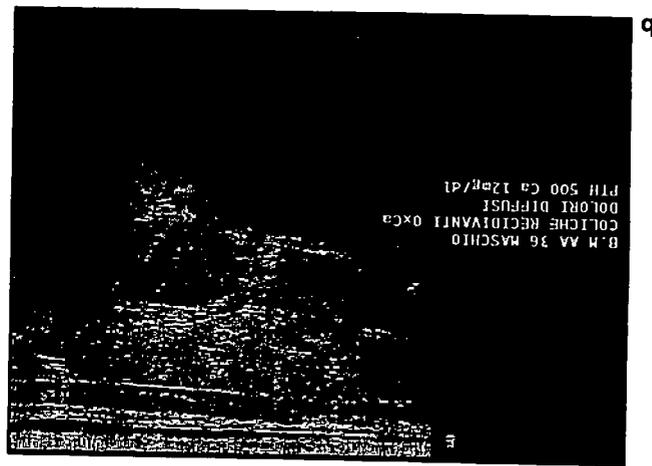
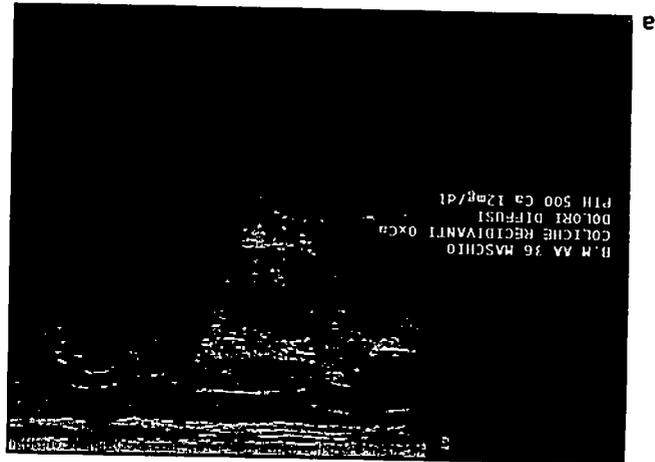


Fig. 15.3a-c. Adenoma paratiroideo. Maschio di 36 aa, con ipercalcemia, s-PTH 500 pg/dL. (a) Scansione trasversale mediocervicale sinistra. Nodulo rotondeggiante, ipocogeco con margini netti (iperecogeno) sul profilo posteriore del polo inferiore della tiroide (normale). (b) Scansione longitudinale paramediana sinistra. La durata e la gravità della malattia sono desumibili indirettamente dal livello di PTH circolante (molto elevato in una forma di IPT-1° con funzione renale normale), dalla grandezza dell'adenoma (circa 15 mm), dalla presenza nel suo contesto di aree disomogenee di colligazione. La vascolarizzazione tende ad assumere aspetti più vistosi e tipici (ilo vascolare) con l'aumento volumetrico (c).

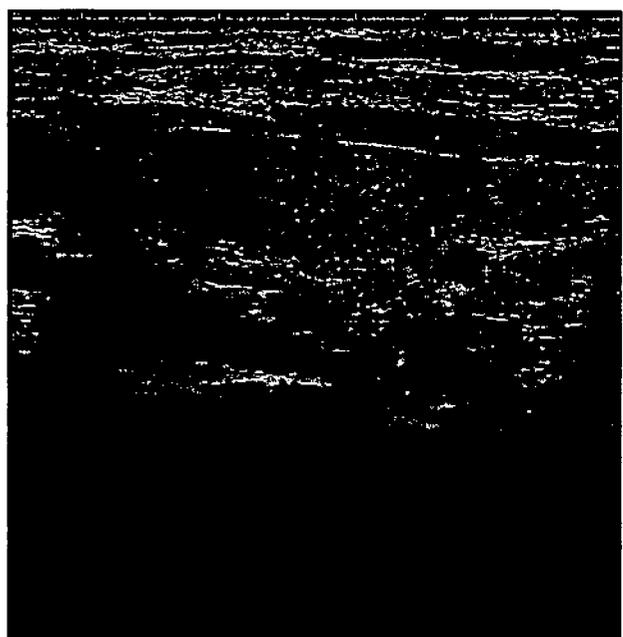
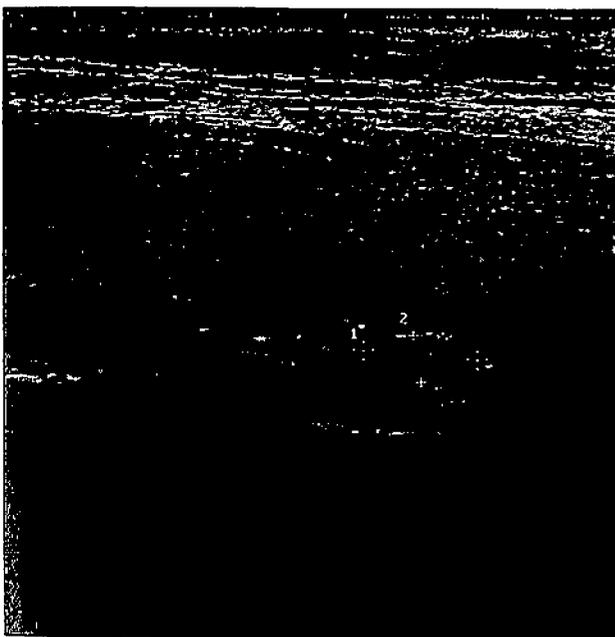
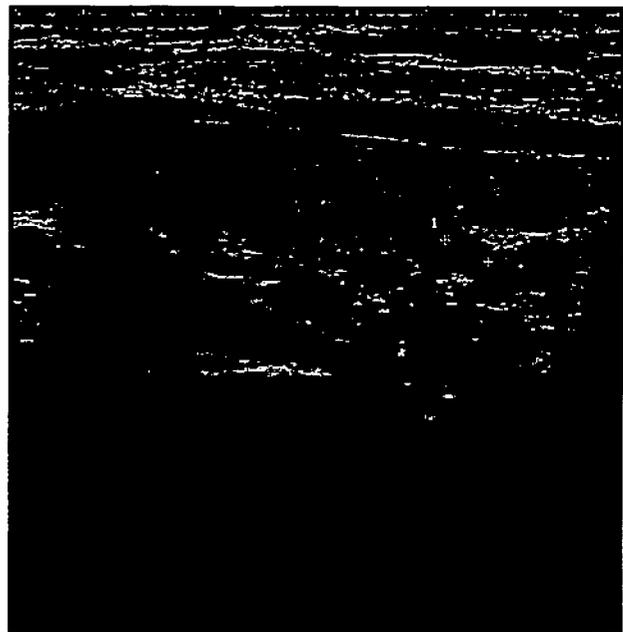
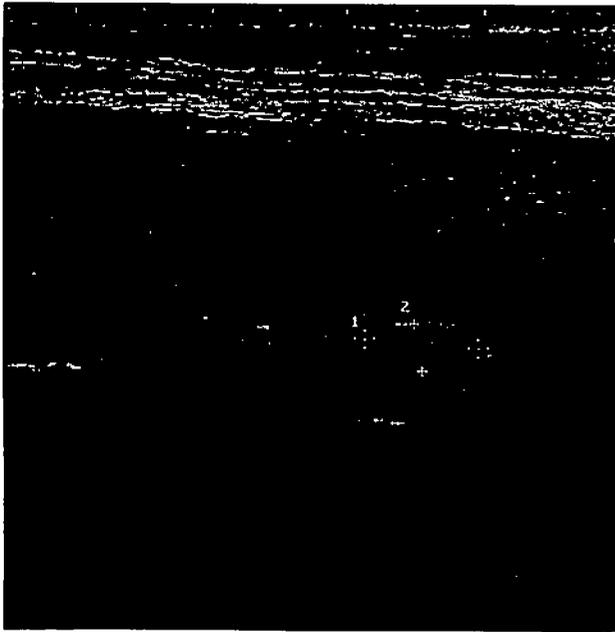


Fig. 15.4a-d. IPT-1° da iperplasia paratiroidi. Nella maggior parte dei casi l'IPT-1° è sostenuto da un singolo adenoma (85% dei casi). L'iperplasia ghiandolare multipla non è infrequente (15% dei casi) mentre il carcinoma è molto raro (0,6-1% dei casi di IPT-1°). Nel caso clinico riportato, il quadro biumorale (ipercalcemia, ipofosforemia, ipercalciuria, iperfosfaturia ed aumento del s-PTHi) era sostenuto da un'iperplasia multipla delle paratiroidi. Le ghiandole di piccole dimensioni sono chiaramente distinguibili dal tessuto tiroideo in B-mode nonostante le piccole dimensioni, 7 × 3 × 3 mm (a) e 3 × 4 × 4 (b) a causa dell'ipoecogenicità per la ricca cellularità. Il CD nelle ghiandole di queste dimensioni offre solo reperti aspecifici (c, d).

stimoli biumorali responsabili di questi eventi sono in varia proporzione:

1. **L'ipercalcemia** e l'aumento del "*set-point*" del calcio ionizzato (cioè della concentrazione media di calcio-ioni in grado di inibire del 50% la secrezione di PTH)^[15, 16];
2. La ridotta sintesi di 1-25 diidrossivitamina D (1-25D) a livello renale^[17];
3. **L'iperfosfatemia.** In accordo con la teoria del "*trade-off*", la ritenzione di fosfati induce

chimicamente, per la costanza del prodotto calcio/fosforo, una riduzione dei livelli sierici di calcio ionizzato. Studi sperimentali sugli animali hanno documentato anche un'azione diretta del fosforo sulle cellule paratiroidi^[18];

4. La ridotta densità di recettori (*calcium sensing receptors* CSR) di membrana per il calcio^[19];
5. La ridotta concentrazione di recettori di membrana per la 1-25D^[20].

La **tabella 15.1** riassume tutti i fattori che intervengono nella patogenesi dell'IPT-2° nel paziente uremico. In realtà, la patogenesi dell'IPT-2° è sicuramente multifattoriale. I polimorfismi genici per i CSR ed i recettori della 1-25D

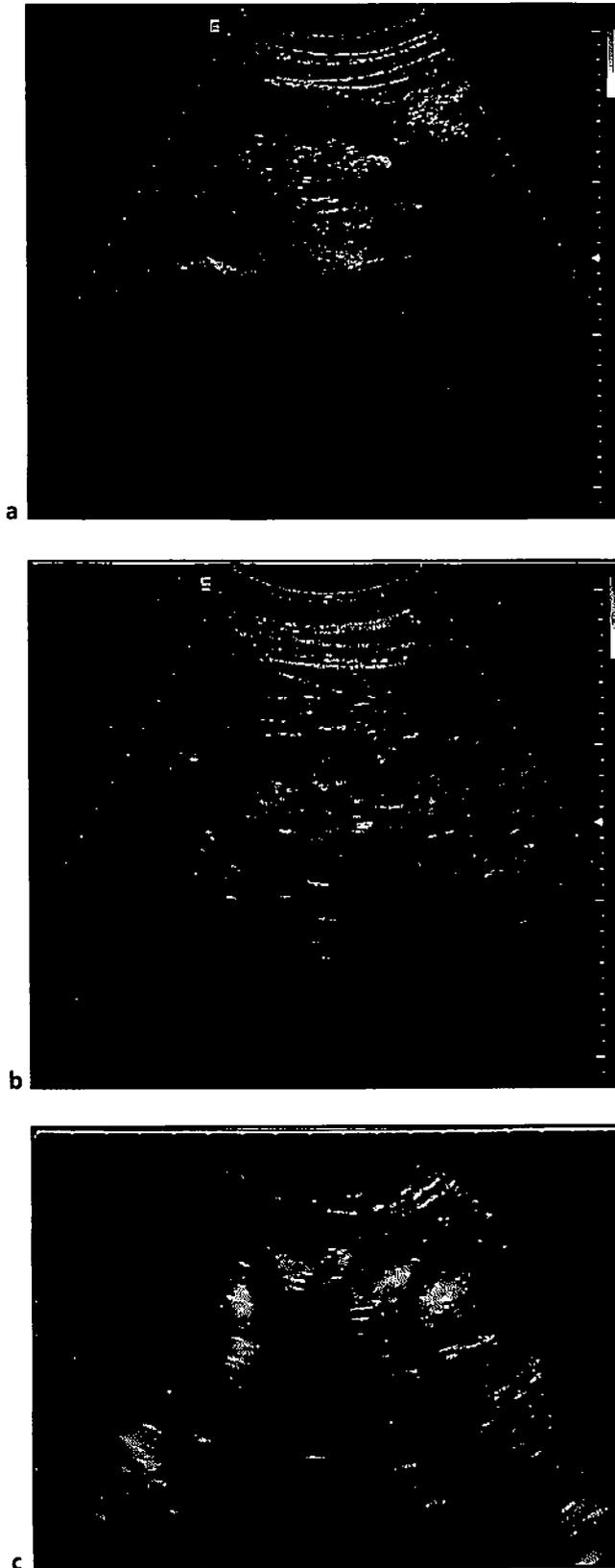


Fig. 15.5a-c. Nefrolitiasi da IPT-1°. Quando l'ipercalcemia è persistente, la nefrolitiasi calcica può manifestarsi con presenza di calcoli singoli (a, b) o multipli distribuiti "a corona" lungo il sistema caliciale minore ed una diffusa calcificazione delle piramidi del rene (nefrocalcinosi) (c).

ed altri fattori parzialmente conosciuti (mutazioni geniche) potrebbero svolgere un ruolo non marginale^[21].

Tab. 15.1. Fattori causali dell'IPT-2° nell'uremia cronica

- Ipocalcemia
- Variazioni del "set point" del Ca ionizzato
- Ritenzione dei fosfati
- Riduzione sintesi di 1-25D
- Riduzione recettori di membrana del calcio
- Riduzione recettori di membrana per la 1-25D

Il numero delle cellule paratiroidi è determinante per la sintesi di PTH^[22] ed esiste una chiara relazione fra il volume ghiandolare e gli indici di secrezione ormonale^[23]. Nelle fasi iniziali dell'uremia la proliferazione cellulare è diffusa, multiclonale, ed è sostenuta direttamente dalla ridotta concentrazione di Ca²⁺, calcitriolo e dalla ritenzione di fosfati^[24]. La persistenza dell'uremia induce nel tempo una selezione di cellularità monoclonale e la comparsa di noduli di iperplasia^[24, 25] (**fig. 15.7**). Infine, in relazione alla durata ed alla severità dell'uremia, un nodulo di iperplasia con cellularità monoclonale prende il sopravvento e sostituisce l'intera ghiandola^[24, 26]. Il viraggio biologico dell'iperplasia/ipertrofia diffusa verso l'iperplasia nodulare monoclonale con accrescimento autonomo, pseudotumorale (**iperparatiroidismo terziario**), si accompagna ad una riduzione della densità dei CSR e dei recettori per la 1-25 Vit. D ed è responsabile della resistenza alla terapia medica con calcitriolo^[27]. L'IPT-2° severo, nonostante le condizioni bio-umorali sovrapponibili in tutti i pazienti uremici, interessa solo il 50% delle ghiandole ed il 20%-30% circa degli uremici in emodialisi cronica^[26]. In altri termini, l'involuzione nodulare non si realizza in modo uniforme in tutte le ghiandole; per cui in una determinata fase dell'uremia, come è evidente nei pazienti sottoposti a paratiroidectomia, le paratiroidi mostrano una iperplasia marcata ma eterogenea e di grado variabile^[24, 28]. Infine, è importante ricordare che tutte le condizioni di accrescimento autonomo, pseudotumorale si associano ad un processo di neoangiogenesi "benigna", artero-venosa, con pattern endonodulari variabili, ma senza irregolarità o anomalie tipiche della neovascolarizzazione tumorale. Nelle paratiroidi iperplastiche, questo aspetto morfo-funzionale è documentabile con il color-power-doppler^[29].

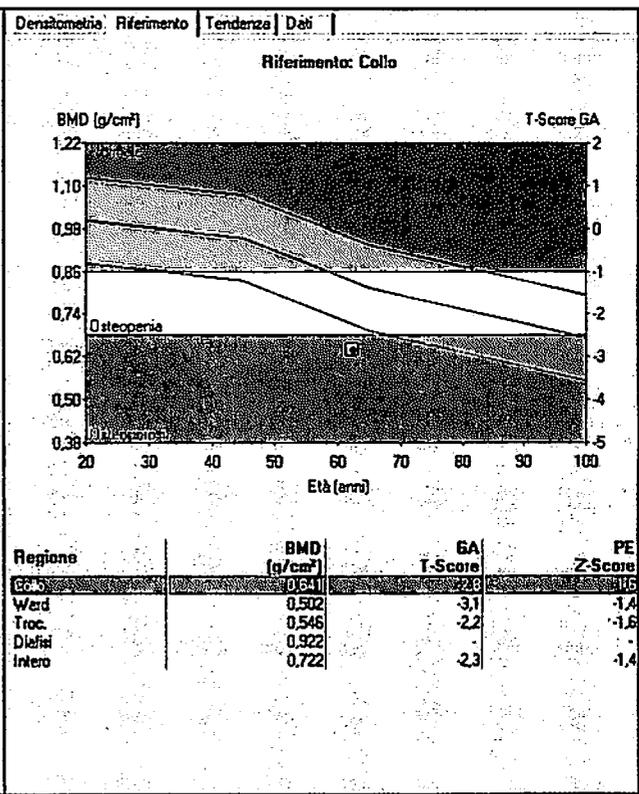
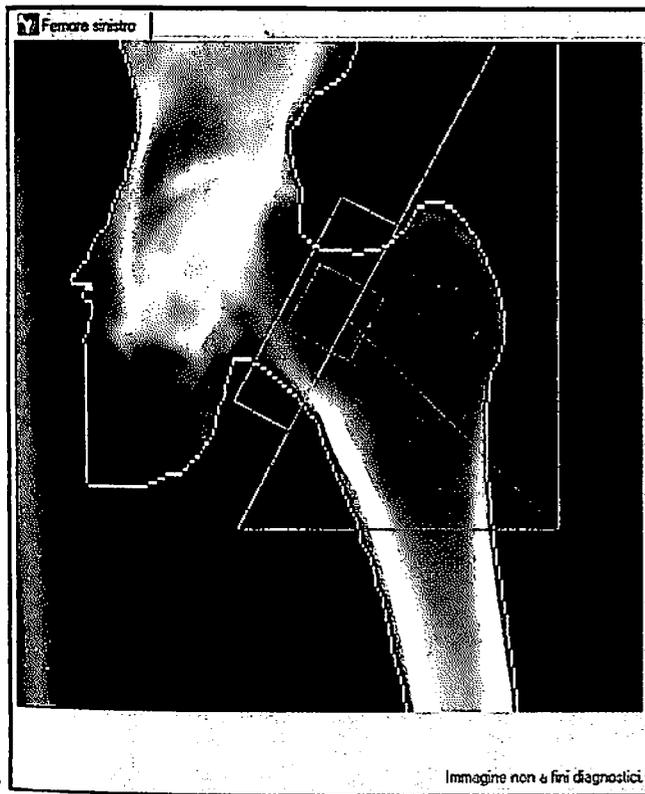
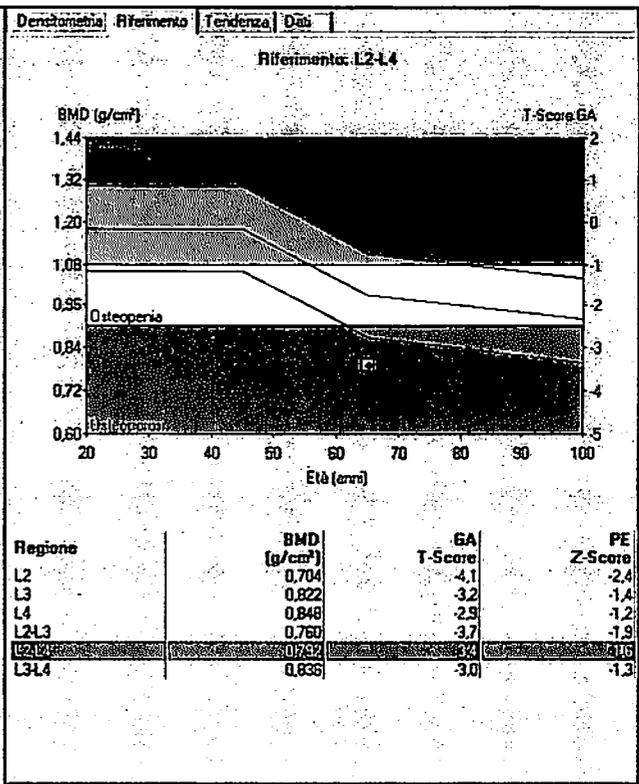
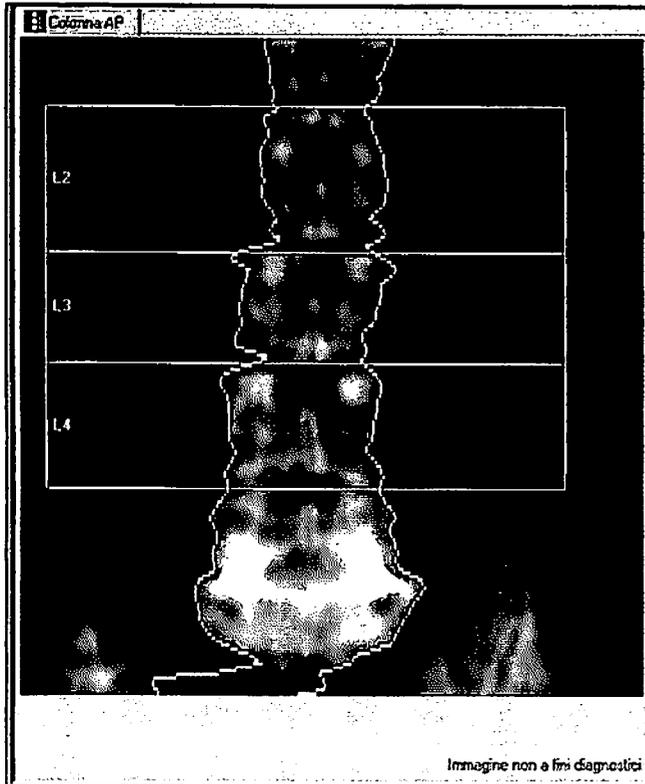


Fig. 15.6a-b. La mineralometria ossea può evidenziare, nei casi di IPT-1°, una grave perdita di osso con alterazione del T-score e dello Z-score sia a livello della colonna vertebrale (a) che del collo del femore (b).

La diagnosi di IPT-2° si basa sulle alterazioni biumorali del calcio-fosforo e quindi sulla presenza di ipocalcemia, iperfosfatemia, riduzione dei livelli sierici di 1-25D e sull'aumento della frazione intera del PTH. Il ruolo delle tecniche di imaging è quello di integrare la diagnosi biumorale documentando: 1) sede, numero e morfologia delle ghiandole iperplastiche;

2) effetti secondari della ipersecrezione ormonale, delle alterazioni del bilancio calcio-fosforo e della possibile calcifilassi ($\text{Ca} \times \text{PO}_4 > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$) su vari organi bersaglio (vasi, cuore, tessuto scheletrico, muscoli, cute (radiologia convenzionale, TC). Peraltro, la diagnosi d'iperplasia paratiroidea con le comuni tecniche di imaging (ecografia B-mode con color-

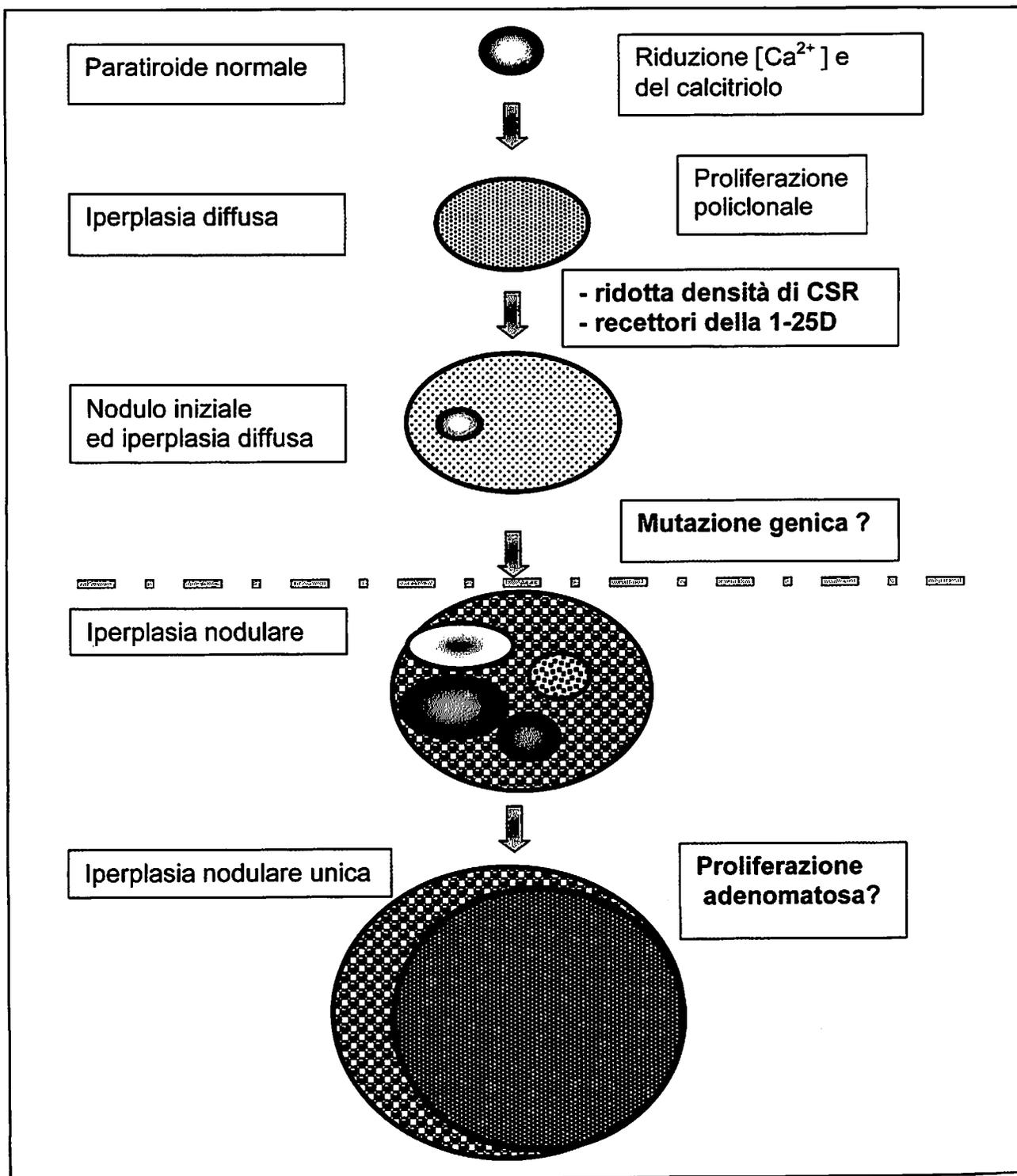


Fig. 15.7. Progressione dell'iperplasia delle paratiroidi nell'uremia. Modificata da Fukagawa AM J Medical Sciences, 1999. La linea rossa rappresenta la fase proliferativa in cui l'ecografia individua con maggior frequenza le ghiandole iperplastiche.

doppler, scintigrafia, TC e MRI) è difficoltosa in quanto l'aumento della secrezione di PTH non coincide sempre con un aumento di volume delle ghiandole paratiroidi e tutte queste tecniche individuano con difficoltà le ghiandole normali o modestamente aumentate di volume.

L'ecografia con color-Doppler è l'indagine di prima scelta per i costi contenuti, per 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 determinato con la formula dell'ellissoide $\frac{4}{3} \pi \times \frac{1}{2} \text{Ø longitudinale} \times \frac{1}{2} \text{Ø trasverso} \times \frac{1}{2} \text{Ø antero-posteriore}$) e le **variazioni funzionali** (pattern flussimetrico) delle ghiandole. La determinazione del volume ghiandolare è utile per valutare sia la validità della prevenzione farmacologica che la reversibilità dell'IPT-2^[30]. La presenza ecografica di una ghiandola iperplastica di diametro >1 cm è con-

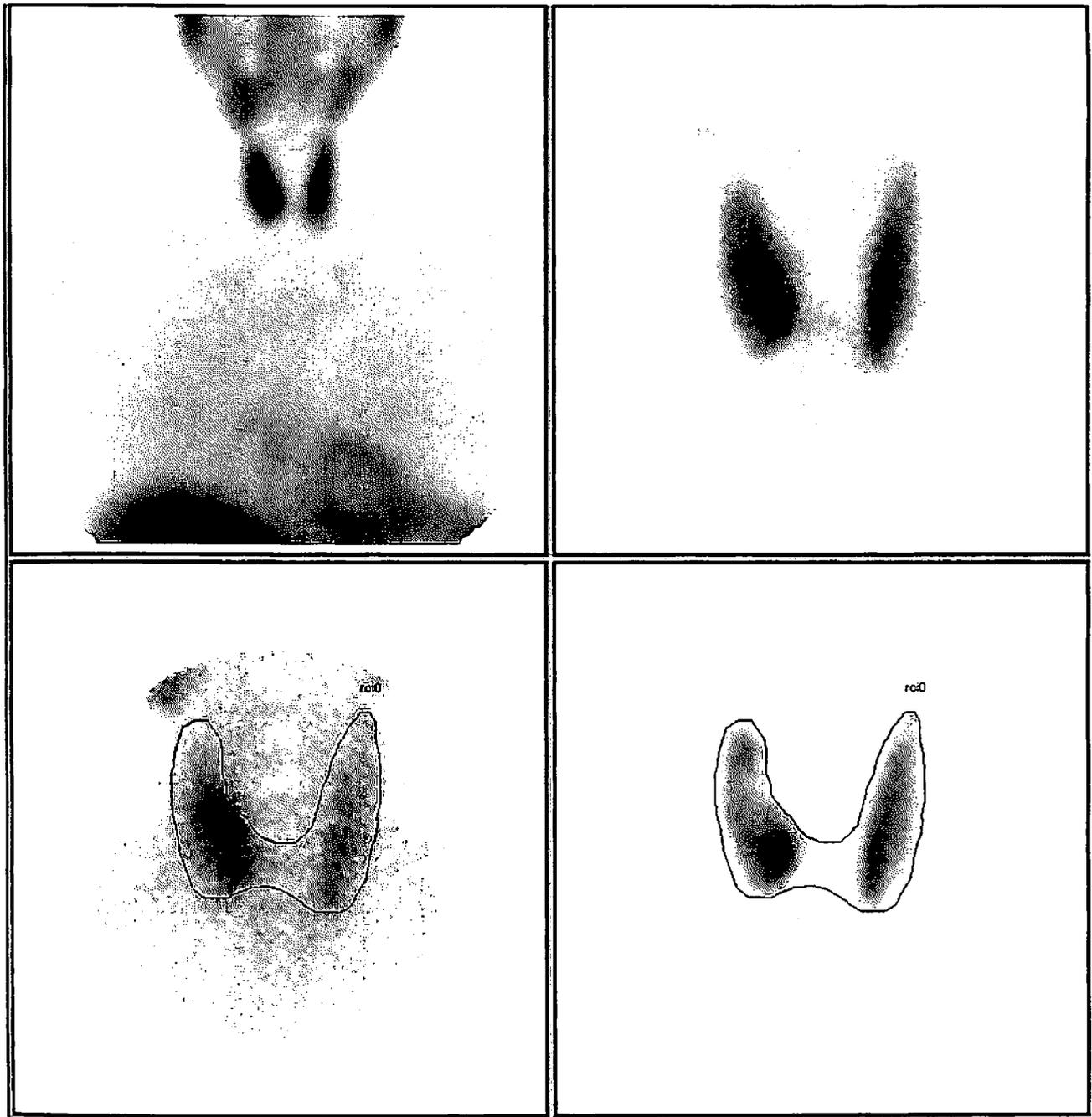


Fig. 15.8. Scintigrafia con ^{99m}Tc -Sestamibi. Il ^{99m}Tc -Sestamibi (6-mettossi-butyl-isonitrile) è un complesso cationico che mostra uno spiccato tropismo per le cellule e le ghiandole con alto turnover metabolico. Il radiofarmaco penetra rapidamente nel citoplasma delle cellule tiroidee e paratiroidi. Nelle prime subisce un rapido wash-out (dopo circa 15 min), nelle seconde penetra a livello mitocondriale, grazie ad una pompa protonica selettiva e viene convertito in un metabolita ineliminabile. Su questi presupposti di radiocinetica, la scintigrafia con ^{99m}Tc -Sestamibi si esegue infondendo 555 MBq di radiofarmaco ed acquisendo immagini planari LEGP e con collimatore PINHOLE a 15 min e 3 h dopo la somministrazione del radiofarmaco (studio in doppia fase). Nel caso riportato è ben evidente un'area di ipercaptazione alla base del lobo destro della tiroide riferibile ad un adenoma.

siderata parametro certo di crescita autonoma e di irreversibilità dell'IPT-2° e quindi una indicazione alla paratiroidectomia^[31]. Infine, l'ecografia con CD riveste un ruolo fondamentale in pratiche interventistiche marginali come l'alcoolizzazione ecoguidata^[32], l'iniezione intraghiandolare di calcitriolo, l'agoaspirazione tradizionale con dosaggio del PTH nel sovrantante e la termoblazione ecoguidata. Il ruolo dell'ecografia e delle varie tecniche di imaging nel bilancio prechi-

urgico dell'IPT-2° è dibattuto poiché sia la paratiroidectomia totale che subtotale con reimpianto impongono una cervicotomia esplorativa completa. Considerato che l'esame è operatore-dipendente e che i costi aggiuntivi dell'ecografia sono insignificanti, a nostro modo di vedere la ricerca delle paratiroidi in fase prechirurgica dipende solo dall'intesa fiduciaria fra chirurgo ed ecografista. A documentare la marcata dipendenza dall'esperienza dell'operatore, i dati di

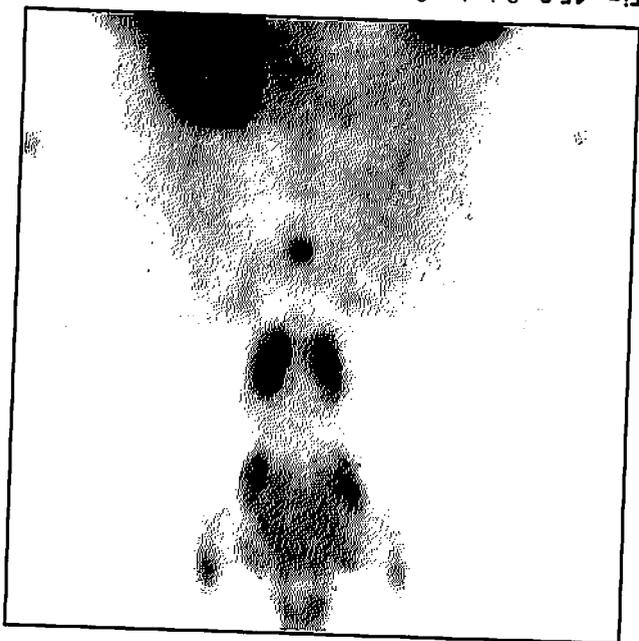
sensibilità presenti in letteratura sono controversi [33, 34]. In una coorte di 40 pazienti sottoposti a paratroidectomia per IPT-2° severo, Jeanquillaume et al. riportano una sensibilità del 54%. Dati in nostro possesso ed in corso di pubblicazione dimostrano, in una coorte di 78 pazienti sottoposti a paratroidectomia totale, una sensibilità del 76% se vengono considerate patologie che gliandole con diametro inferiore < 1 cm. Escludendo dall'analisi le paratroidi di diametro paranormale e quindi difficilmente evidenziabili con qualsiasi indagine di imaging, la sensibilità dell'ecografia ha raggiunto l'85%-90% (non dissimile dalla sensibilità dell'ecografia nell'IPT-1°).

Nella pratica clinica l'ecografia viene comunemente richiesta quando i valori di sPTH-1 circolanti sono >400 pg/mL sia in pazienti in terapia conservativa che dialitica. Comunemente questi valori di PTH o valori maggiori coesistono con tempi prolungati di uremia, di terapia dialitica o conservativa. Un punto sicuramente controverso ed oggetto di discussione è il ruolo che la dimostrazione ecografica di una ghiandola >1 cm o di 2 ghiandole rappresenti nel "timing" chirurgico dopo l'avvento terapeutico del calcimimetic. In proposito diversi autori [35] sono concordi nel ritenere che la presenza di una ghiandola di diametro >1 cm, dimostrata con ecografia, rappresenti un criterio di irreversibilità dell'IPT-2° e quindi potenzialmente un criterio di paratroidectomia.

La **scintigrafia** è un'indagine complementare, indispensabile in fase prechirurgica per la localizzazione delle ghiandole ectopiche [34, 36]. Nel recente passato la scintigrafia delle paratroidi veniva eseguita con la tecnica di sottrazione con doppio traccante (201Tallio-99mTecnecio). La recente introduzione nella pratica clinica di nuovi traccanti, più selettivi, come il 99m-Tc-Sestamibi e la 99m-Tc tetrafosmina e della tecnica scintigrafica SPECT-TC hanno indotto un notevole entusiasmo che non ha trovato, almeno nella diagnosi di IPT-2°, un grande riscontro in termini di sensibilità e specificità.

In particolare, il 99m-Tc-Sestamibi, (6metrossibutil-isonitrile) è un complesso cationico che mostra uno spiccato tropismo per le cellule e le ghiandole con alto turnover metabolico. Il radiofarmaco penetra rapidamente nel citoplasma delle cellule tiroidee e paratroidi. Nelle prime subisce un rapido wash-out (dopo circa 15 min), nelle seconde penetra a livello mitocondriale, grazie ad una pompa protonica selettiva e viene

Fig. 15.9. Scintigrafia SPECT. L'acquisizione in SPECT avviene a 45 minuti/1 ora e tardivamente a 2-3 ore. L'acquisizione planare anteriore in SPECT dovrebbe facilitare l'individuazione di foci paratroidi iperfunzionanti in sede ectopica medastinica.



convertito in un metabolita ineliminabile. Su questi presupposti di radiocinetica, la scintigrafia con 99m-Tc-Sestamibi si esegue infondendo 555 MBq di radiofarmaco ed acquisendo immagini planari LEGP e con collimatore PINHOLE a 15 min e 3 h dopo la somministrazione del radiofarmaco (studio in doppia fase) (fig. 15.8). L'acquisizione in SPECT avviene a 45 minuti/1 ora e tardivamente a 2-3 ore. Lesame scintigrafico dovrebbe essere completato con iniezione di 185 MBq di 99m-Tc-PO₄ per lo studio della tiroide. La sottrazione delle immagini acquisite in fase precoce e tardiva dovrebbe indicare la presenza di parenchima paratroidi iperfunzionante, mentre la scintigrafia con TC-percennetato dovrebbe aiutare nella definizione delle nodularità della tiroide. L'acquisizione planare anteriore in SPECT dovrebbe facilitare la individuazione di foci paratroidi iperfunzionanti in sede ectopica medastinica [37] (fig. 15.9).

Sindromi familiari con iperparatroidismo

Neoplasia Endocrina Multipla (MEN) tipo 1 o sindrome di Wermer. La MEN 1 è un raro tumore familiare, trasmesso per via autosomica dominante, con una prevalenza stimata fra 1/10.000 e 1/100.000. Il gene che provoca la MEN 1 è stato recentemente scoperto sul cro-

mosoma 11, e sembra funzionare come un gene oncosoppressore. I soggetti colpiti sviluppano varie combinazioni di tumori delle paratiroidi, del tessuto endocrino entero-pancreatico e dell'ipofisi, con una penetranza di circa il 94% in età >50 anni. L'IPT è la più comune manifestazione della MEN 1 con prevalenza autoptica di circa il 94% e si manifesta con ipercalcemia asintomatica. Contrariamente ai casi sporadici di IPT-1°, l'iperplasia diffusa o gli adenomi multipli sono molto più frequenti degli adenomi solitari. Circa il 25% dei pazienti mostra evidenza clinica di nefrolitiasi e/o nefrocalinosi. I tumori delle cellule insulari pancreatiche sono stati riscontrati in una percentuale variabile dal 30 al 75% dei pazienti affetti. Circa il 40% di questi tumori origina dalle cellule β secernenti insulina ed è associato ad ipoglicemia a digiuno. I tumori ipofisari sono stati osservati in una percentuale variabile dal 50 al 65% dei pazienti e nel 25% dei casi secernono, singolarmente o in associazione, ormone della crescita e prolattina. Gli adenomi e l'iperplasia adenomatosa della tiroide e dei surreni, i tumori carcinoidi ed i lipomi multipli, sottocutanei e viscerali, sono stati descritti meno frequentemente nei pazienti con sindrome MEN 1.

Neoplasia Endocrina Multipla 2A e 2B.

Studi genetici recenti hanno consentito di mappare anche i difetti genetici presenti nella Neoplasia Endocrina Multipla 2A e 2B. Il gene responsabile della malattia è un oncogene localizzato sul cromosoma 10. La MEN 2A (sindrome di Sipple) è una sindrome caratterizzata dalla presenza di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma ed IPT. Il tumore che caratterizza la sindrome, presente in più del 90% dei casi, è il carcinoma midollare della tiroide. Il feocromocitoma (in forma di iperplasia midollare multicentrica e bilaterale) è presente in circa il 50% dei pazienti nella linea familiare, ed in alcune famiglie è responsabile del 30% dei decessi. L'IPT è, invece, meno comune e colpisce circa il 25% dei pazienti con ipercalcemia, nefrolitiasi, nefrocalinosi ed insufficienza renale. Un ulteriore 25% di pazienti nella linea familiare non ha evidenza clinica o bioumorale di IPT, ma presenta iperplasia o adenomi multipli in corso di trattamento chirurgico del carcinoma midollare della tiroide. Al contrario, l'IPT è una rara manifestazione della sindrome MEN 2B, spesso associata ad habitus marfanoido, e caratterizzata da neurinomi mucosi multipli, carcinoma della tiroide e feocromocitoma.

Tecnica di esame e strumentazione

L'esecuzione corretta dell'ecografia e del color-Doppler impone una buona professionalità ed attitudine dell'operatore, una buona conoscenza dell'anatomia del collo e dell'anatomia comparata ecografica ed infine la disponibilità di un'apparecchiatura con sonde ad alta frequenza (sonde "small parts" da 7.5-15 MHz).

Le proprietà tecniche descritte sono in gran parte patrimonio delle nuove tecnologie digitali che dispongono di sonde a multifrequenza con "range dinamico" (risoluzione di contrasto) elevato e capaci di una risoluzione assiale e laterale nominale di 0.2 mm. Obiettivamente la disponibilità di queste piattaforme di lavoro limita notevolmente il ricorso e la necessità del mezzo di contrasto per l'amplificazione del segnale Doppler e color-Doppler. Pertanto, l'ecocontrasto trova nell'IPT-2° un'applicazione limitata ai casi più complessi e difficili.

Anatomia ecografica della regione sottoioidea

Raramente l'ecografia B-Mode è in grado di individuare le paratiroidi normali a causa delle dimensioni, dell'ecogenicità sovrapponibile al parenchima tiroideo e della sede profonda. In ogni caso, la ricerca delle paratiroidi si basa sul riconoscimento delle strutture anatomiche della regione sottoioidea. I lobi tiroidei, il muscolo lungo del collo, lo sternocleidomastoideo ed i muscoli pretiroidei, il fascio neurovascolare (arteria carotide, vena giugulare e nervo vago), l'esofago, la cartilagine tiroidea (scudo tiroideo) e la cartilagine cricoide hanno rapporti di contiguità con le ghiandole paratiroidi e ne costituiscono pertanto i punti di repere anatomici.

L'ecografia delle paratiroidi deve essere eseguita con il paziente in decubito supino, con collo iperesteso ed in modesta lateroversione destra o sinistra. Questa posizione è ideale per studiare le regioni posteromediali dei lobi tiroidei e le logge paratracheali. È opportuno iniziare l'esame con **scansioni trasversali** lungo la linea mediana del collo, nella regione sottoioidea e scendere progressivamente con la sonda in basso, verso il giugulo, per definire la gran parte delle strutture mediane del collo: la cartilagine tiroidea, o scudo tiroideo, la cartilagine cricoide e l'istmo tiroideo che sormonta la trachea ed unisce i due lobi tiroidei (**figg. 15.10a-b**).

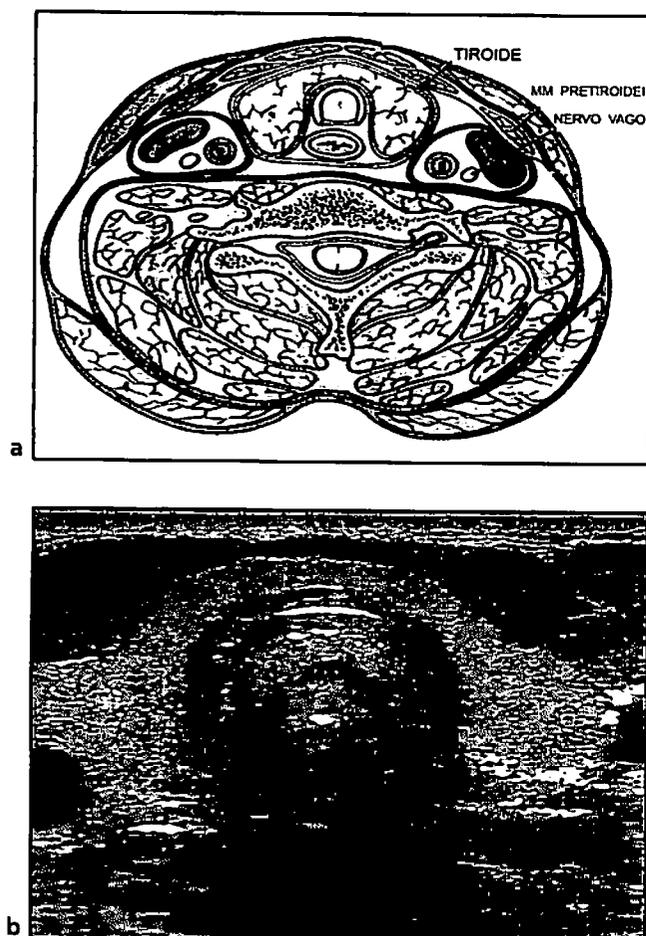


Fig. 15.10a-b. Anatomia della loggia tiroidea (a). Scansione trasversale mediocervicale sulla tiroide (b). Nella scansione sono ben evidenti i rapporti fra muscolo sternocleidomastoideo, muscoli pretiroidei, tiroide, trachea. L'istmo tiroideo sorregge la cartilagine cricoide.

I lobi della tiroide sono rivestiti antero-medialmente dai muscoli pretiroidei (sternotiroideo, sternoioideo, omoioideo). Questi a loro volta, nel settore laterale, sono ricoperti dal ventre dello sternocleidomastoideo con la sua caratteristica struttura fascicolare (**figg. 15.11a-b**).

Postero-lateralmente al ventre dello sternocleidomastoideo e lateralmente al lobo tiroideo decorre il fascio neurovascolare del collo con l'arteria carotide comune, la vena giugulare e, nell'angolo posteriore fra arteria e vena, il nervo vago ormai ben riconoscibile con le sonde "small parts" di ultima generazione (**figg. 15.10b, 15.11a-b**). La parete della carotide è spessa, ben delineata, difficilmente comprimibile, a differenza della vena giugulare che collabisce rapidamente con una modesta compressione della sonda.

Il muscolo sternocleidomastoideo, mentre la sonda scivola trasversalmente verso il giugulo, mostra una progressiva separazione dei due capi muscolari (capo sternale e capo clavicolare) e delimita con la clavicola il triangolo di Sedillot. A

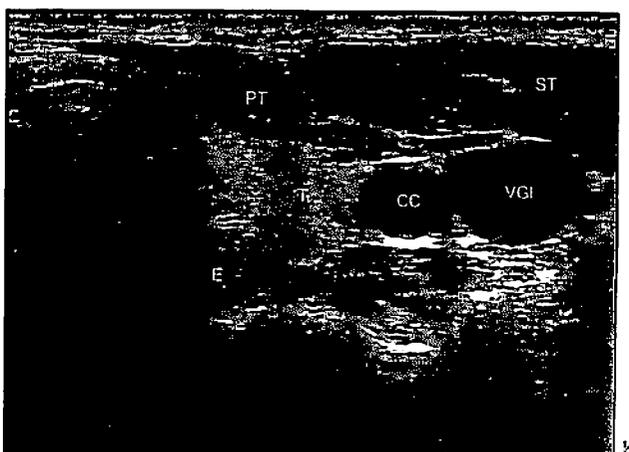
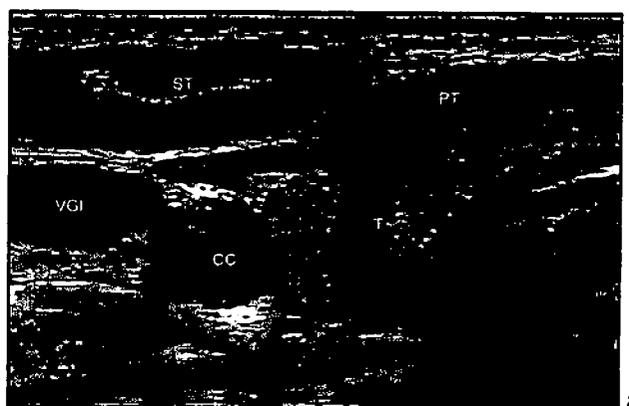


Fig. 15.11a-b. Anatomia ecografica della loggia tiroidea. (a) Scansione sul lobo tiroideo destro. ST: muscolo sternocleidomastoideo; CC, carotide comune; VGI, vena giugulare interna; PT muscoli pretiroidei; T lobo tiroideo. (b) Scansione traversa sul lobo tiroideo sinistro. E, esofago.

questo livello la vena giugulare tende a medializzare rispetto alla carotide comune e diviene estremamente superficiale. A destra, in prossimità del giugulo, le scansioni trasversali, mostrano la confluenza della vena giugulare e della vena succlavia nella vena anonima e la biforcazione dell'arteria anonima in carotide comune ed arteria succlavia. Nel paziente uremico con IPT-2° severo non è infrequente notare una marcata ateromasia degli speroni di divisione dell'arteria anonima, della carotide comune e del seno carotideo. Viceversa, a sinistra, l'affondamento dell'arteria succlavia e della carotide comune verso l'arco aortico è mal definibile. Solo in alcuni pazienti e con l'uso di sonde settoriali è possibile seguire la confluenza dei vasi arteriosi brachiocefalici nell'arco dell'aorta.

Il tessuto cellulare-adiposo che si interpone fra polo inferiore della tiroide e fossa giugulare (mediastino superiore) deve essere accuratamente studiato con scansioni trasversali e/o oblique in quanto sede frequente di localizzazione delle ghiandole paratiroidee inferiori e/o di ghiandole mediastiniche (**fig. 15.12**).



Fig. 15.12. Paratiroide nel mediastino superiore. Il tessuto cellulare-adiposo, che si interpone fra polo inferiore della tiroide e fossa giugulare (mediastino superiore), deve essere accuratamente studiato con scansioni trasversali e/o oblique per la frequente localizzazione delle ghiandole paratiroidi inferiori. Occasionalmente la paratiroide iperplastica può presentare, come nel caso riportato, un aspetto uniformemente iperecogeno (m. vert = muscoli paravertebrali, aanon = arteria anonima).

Posteriormente ai lobi tiroidei, il muscolo lungo del collo riposa sui processi trasversi delle vertebre cervicali. A sinistra, la simmetria dei rapporti ecografici è alterata dall'esofago che decorre posterolateralmente alla trachea. L'esofago è ben evidente sia nelle scansioni trasversali che longitudinali con il collo iperesteso e leggermente rotato a destra. Presenta una struttura a multistrati, tipica dei visceri cavi e delle anse intestinali e mostra il passaggio del bolo salivare con la deglutizione.

Nelle scansioni trasversali, considerando una tiroide priva di lesioni nodulari involutive e con struttura regolare ed omogenea, **le paratiroidi iperplastiche appaiono come immagini nodulari, ipoecogene, di varia forma, interposte fra le strutture anatomiche descritte.** La progressione morfologica dell'IPT-2° è strettamente legata alla durata della fase uremica predialitica e dialitica. Le ghiandole iperplastiche nelle fasi iniziali hanno diametri paranormali, ma appaiono nettamente ipoecogene e demarcate rispetto al parenchima tiroideo (**figg. 15.13a-b**). Solo occasionalmente la paratiroide iperplastica può presentare un aspetto uniformemente iperecogeno (**fig. 15.12**). La progressione morfologica dell'iperplasia diffusa multinodulare verso l'iperplasia mononodulare è segnata da un progressivo aumento dei diametri ghiandolari. L'iperplasia nodulare non interessa in modo uniforme le singole ghiandole (**figg. 15.14a-b**). Il viraggio biologico fra iperplasia diffusa ed iperplasia no-

dulare monoclonale interessa solo il 50% delle ghiandole e si manifesta nel 20-30% dei pazienti in emodialisi cronica.

L'esame deve essere completato con scansioni longitudinali ed oblique che, dalla regione mediana del collo, devono raggiungere il piano del fascio neuro-vascolare del collo. In queste scansioni si studia la morfologia dei lobi tiroidei e si colgono i rapporti fra il profilo posteriore del lobo, la cartilagine cricoide, la trachea e l'esofago. Nelle scansioni sagittali, la carotide comune e la vena giugulare appaiono come strutture tubuliformi anecogene. La carotide comune si distin-

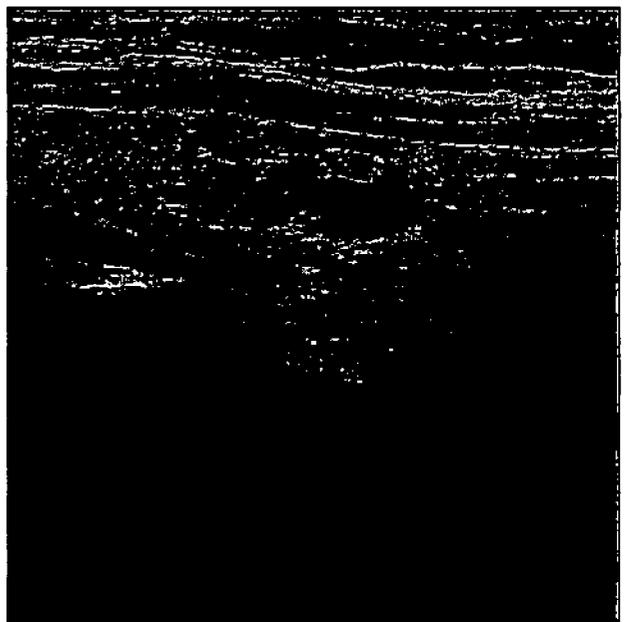
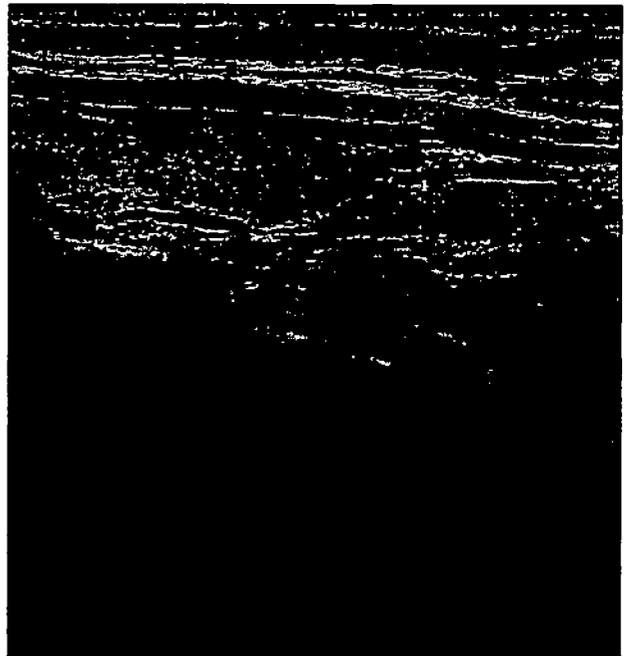


Fig. 15.13a-b. IPT-2° iniziale. La progressione morfologica dell'IPT-2° è strettamente legata alla durata della fase uremica predialitica e dialitica. Le ghiandole iperplastiche nelle fasi iniziali hanno diametri paranormali (a), ma appaiono nettamente ipoecogene e demarcate rispetto al parenchima tiroideo (b).

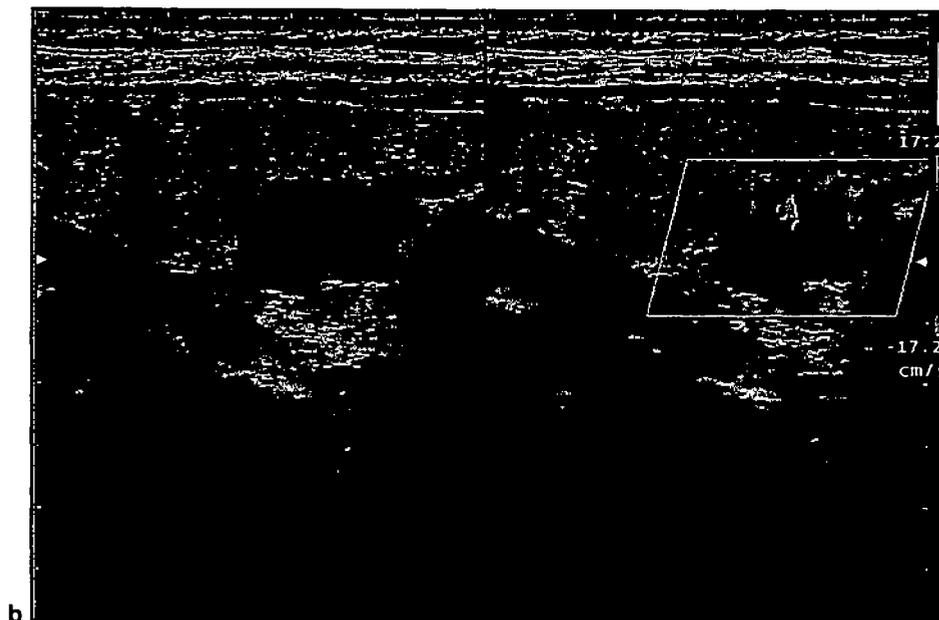
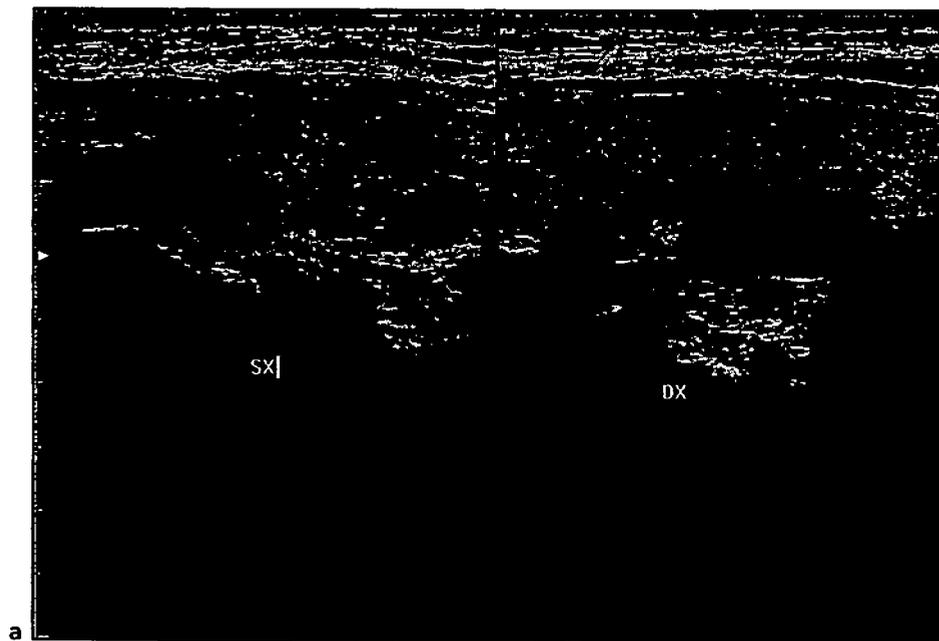


Fig. 15.14a-b. Iperplasia multinodulare nell'IPT-2°. L'iperplasia nodulare interessa in modo non uniforme le singole ghiandole. Il viraggio biologico fra iperplasia diffusa ed iperplasia nodulare monoclonale interessa solo il 50% delle ghiandole e si manifesta nel 20-30% dei pazienti in emodialisi cronica. Loggia tiroidea destra e sinistra di paziente uremico in terapia emodialitica cronica con IPT-2° (a). Morfologia B-mode e CD di ghiandola con iperplasia nodulare (b).

gue morfologicamente dalla giugulare per la stratificazione parietale e la chiara evidenza dello strato medio-intimale. Le scansioni sagittali sulla carotide comune consentono di individuare, con notevole frequenza, l'arteria **tiroidea inferiore** che incrocia posteriormente l'arteria carotide comune per raggiungere la superficie mediale del lobo tiroideo (**figg. 15.15a-c**).

Le paratiroidi sono ghiandole endocrine con una ricca rete di capillari. Le paratiroidi inferiori sono vascolarizzate dall'arteria tiroidea inferiore, mentre le paratiroidi superiori ricevono il sangue dall'arteria tiroidea superiore, da rami anastomatici, o dall'arteria tiroidea inferiore. Le **arterie e le vene tiroidee**, due per ogni lobo, una superiore ed una inferiore, sono ben riconoscibili con un esame ecografico accurato. L'**arteria tiroidea**

superiore è il primo collaterale della carotide esterna, ed è evidenziabile ecograficamente a livello del polo superiore del lobo tiroideo o all'origine dalla carotide esterna. Essa ha una scarsa rilevanza come punto di repere nello studio delle paratiroidi. L'**arteria tiroidea inferiore** dirama dal tronco tiro-cervicale dell'arteria succlavia ed è particolarmente importante nello studio delle paratiroidi. Dopo un breve tragitto verticale in senso craniale, l'arteria tiroidea inferiore, a livello del terzo inferiore del lobo tiroideo, assume un decorso orizzontale e si porta in senso latero-mediale verso la tiroide incrociando posteriormente ed ortogonalmente l'arteria carotide comune (**figg. 15.15b-c**). A questo livello l'arteria tiroidea inferiore è facilmente individuabile con scansioni sagittali sulla carotide comune.

In B-Mode si presenta come una piccola immagine rotondeggiante, ipoecogena che incrocia posteriormente il tronco carotideo comune. Se-

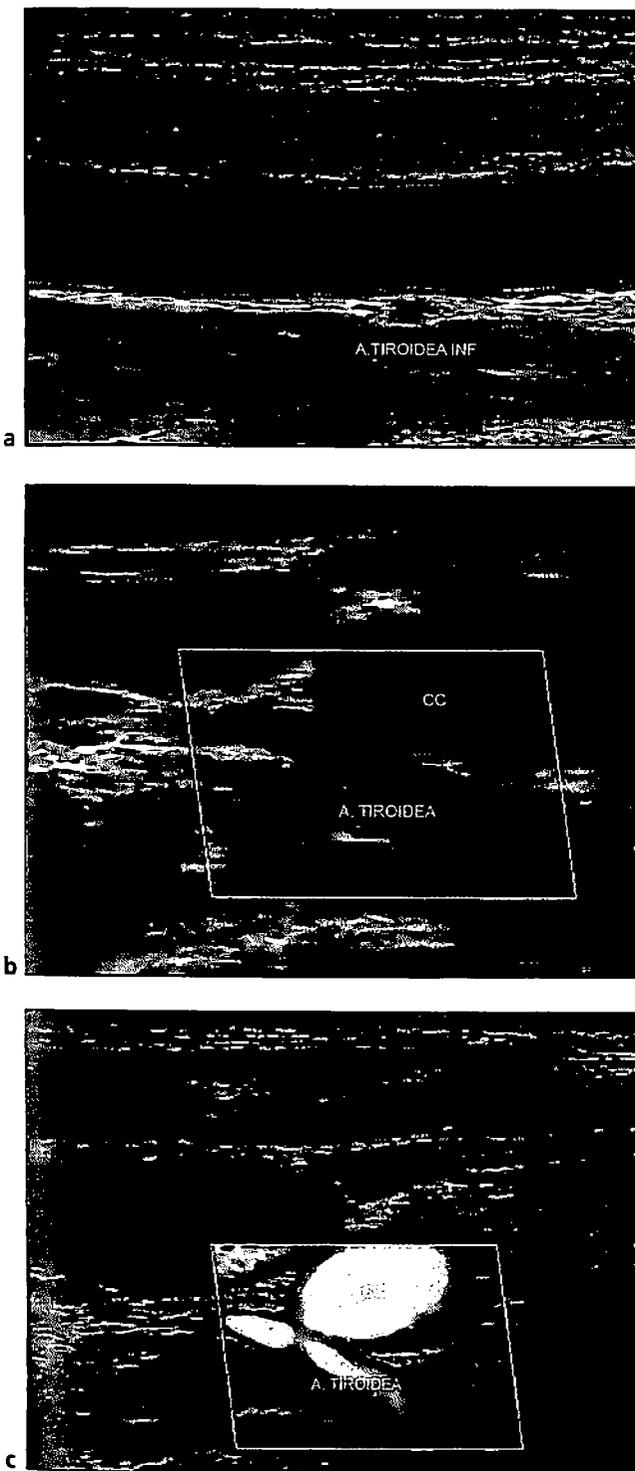


Fig. 15.15a-c. Arteria tiroidea inferiore. Le scansioni sagittali sulla carotide comune consentono di individuare, con notevole frequenza, l'arteria tiroidea inferiore che incrocia posteriormente l'arteria carotide comune per raggiungere la superficie mediale del lobo tiroideo (a). L'arteria tiroidea inferiore dirama dal tronco tiro-cervicale dell'arteria succlavia ed è particolarmente importante nello studio delle paratiroidi. Dopo un breve tragitto verticale in senso craniale, a livello del terzo inferiore del lobo tiroideo, assume un decorso orizzontale e si porta in senso latero-mediale verso la tiroide incrociando posteriormente ed ortogonalmente l'arteria carotide comune (b, c).

guendo il decorso orizzontale del vaso l'apertura del box colore disegna un vaso che decorre verso il profilo posteriore del lobo tiroideo omolaterale. A questo livello l'arteria è incrociata dal nervo laringeo ricorrente inferiore. Il calibro normale dell'arteria tiroidea inferiore è 1-2 mm; esso tende ad aumentare in presenza di iperplasia diffusa o multinodulare della tiroide^[38].

Il **nervo laringeo ricorrente** è ecograficamente evidenziabile quando decorre nell'angolo compreso tra trachea, esofago e lobo tiroideo; esso appare, nelle scansioni sagittali paramediane, come una sottile linea ipoecogena di 1-1,5 mm circondata da tessuto iperecogeno. Nel suo decorso all'interno della loggia tiroidea assume rapporti con l'arteria tiroidea inferiore (anteriormente a destra e posteriormente a sinistra). Anche se il nervo laringeo ricorrente non fosse riconoscibile, l'adiacenza di una paratiroide iperplastica con l'arteria tiroidea inferiore va riportata al chirurgo, poiché la ricerca delle paratiroidi inferiori espone con maggiore facilità alla lesione traumatica del nervo.

Il circolo venoso peritiroideo, in particolare le vene tiroidee superiori ed inferiori, ben evidenti a livello dei poli della ghiandola, possono porre dei problemi di diagnosi differenziale all'ecografista meno esperto. In alcuni casi la vena tiroidea inferiore ectasica può simulare ecograficamente una paratiroide iperplastica. La diagnosi differenziale in questi casi può essere posta facilmente cambiando scansione, facendo eseguire la manovra del Valsalva o utilizzando il CD. Dopo la loro emergenza, i vasi venosi incrociano anteriormente la carotide comune e sboccano nella giugulare interna.

Semeiotica B-mode delle paratiroidi

La prima segnalazione ecografica di un adenoma paratiroideo risale al 1975^[39]. Dagli anni '80, con l'introduzione in commercio di sonde ad alta frequenza, l'ecografia si è proposta come tecnica di prima scelta nella valutazione prechirurgica dei pazienti con iperparatiroidismo^[40, 41, 42]. Come detto, comunemente le paratiroidi normali non si individuano anche con sonde ad alta frequenza, a causa delle dimensioni e della somiglianza strutturale con il parenchima tiroideo. L'**aumento di volume** di una o più ghiandole (iperplasia-ipertrofia, angiogenesi) **modifica l'ecogenicità ghiandolare** e ne permette la localizzazione.

Non esiste un **diametro** preciso oltre il quale una paratiroide può essere considerata francamente patologica. In questo senso è sicuramente più importante la ipo-ecogenicità parenchimale. Tuttavia, una ghiandola con due diametri superiori a 5 mm, diffusamente ipoecogena e nettamente demarcata dal parenchima tiroideo deve essere considerata sicuramente patologica.

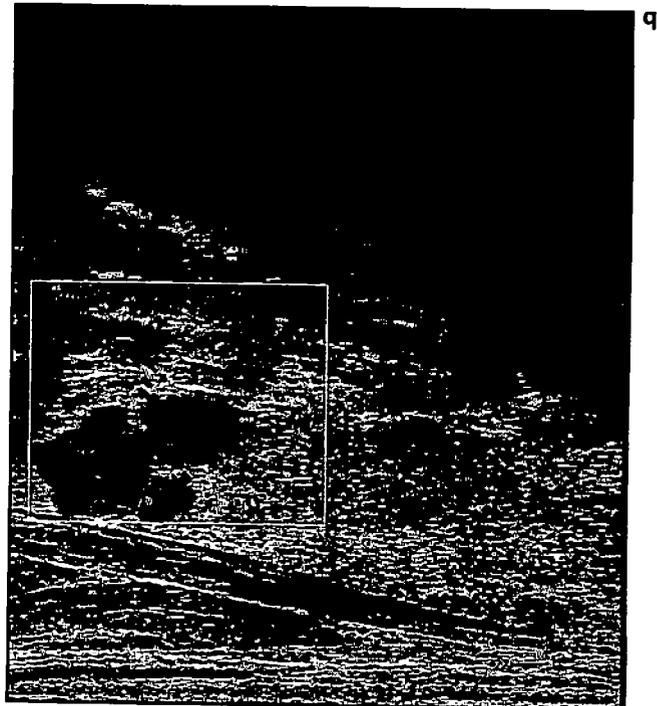
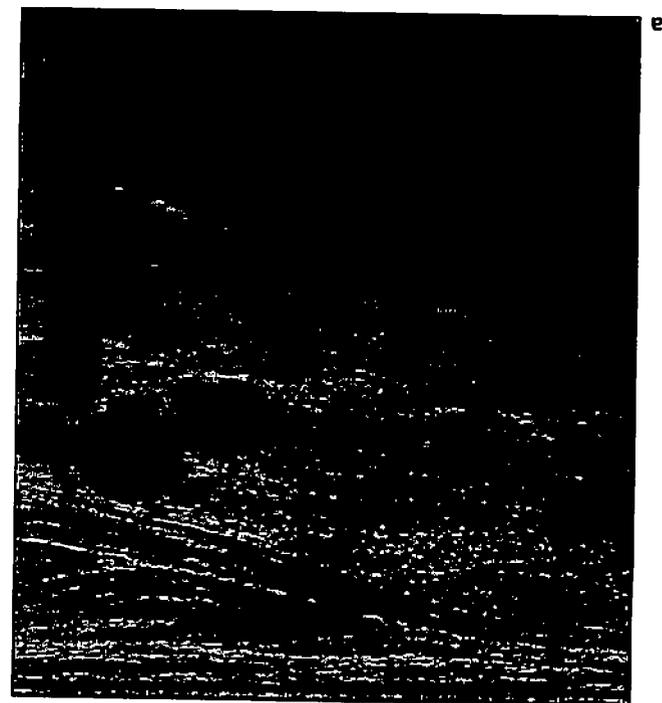


Fig. 15.16a-b. La forma delle paratroidi iperplastiche varia in relazione alle dimensioni ed ai rapporti con le strutture circostanti. Raramente, le paratroidi appaiono come fuse ed addossate all'arteria tiroidea inferiore ("kissing-pair") (a, b).

Nella maggior parte dei casi, strutture circostanti. Non esistono particolari differenze ecografiche fra una ghiandola paratiroide con iperplasia diffusa o nodulare ed un adenoma primario. In entrambi i casi, la ghiandola si presenta come una **formazione nodulare, solida, fortemente ipoecogena rispetto al parenchima tiroideo, con struttura omogenea**. I margini sono comunemente netti, regolari o polidrici, ma in ogni caso delimitati da un esile vallo-orletto iperecogeno che corrisponde alla capsula propria (fig. 15.17). L'ipoecogenicità delle paratroidi patologiche dovuta all'uniforme ipercellularità, all'assenza di tessuto adiposo ed alla ricca vascolarizzazione è un elemento semiologico fondamentale nella diagnosi differenziale. Talora l'ipoecogenicità può rendere difficile la differenziazione delle paratroidi

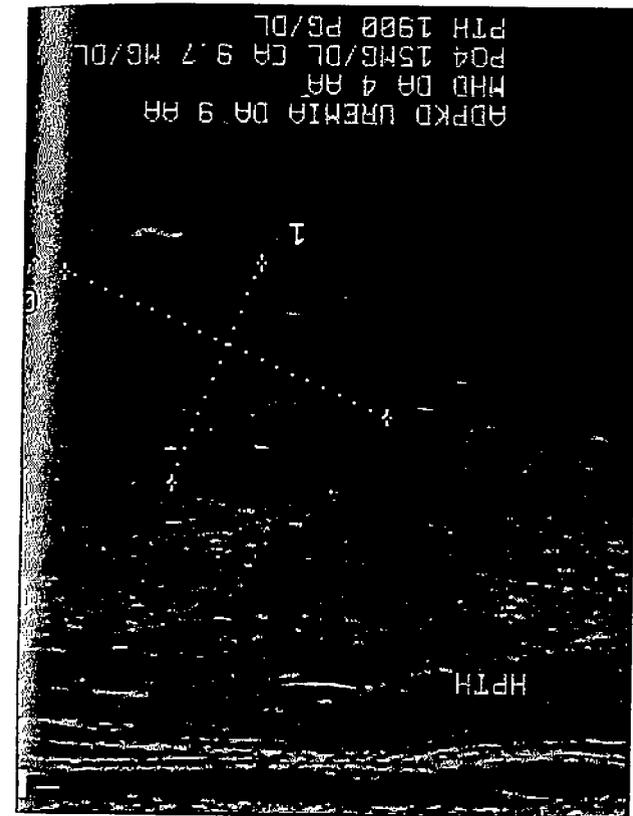


Fig. 15.17. Morfologia iperplasia nodulare. Non esistono particolari differenze ecografiche fra una ghiandola paratiroide con iperplasia diffusa o nodulare ed un adenoma primario. I margini sono comunemente netti, regolari o polidrici, ma in ogni caso delimitati da un esile vallo-orletto iperecogeno che corrisponde alla capsula propria. L'aumento volumetrico può associarsi a comparsa di microarree contestuali, simmetriche, di varia ecogenicità.

di da aree colloidali o da lesioni nodulari ipoecogene della tiroide. In questi casi, il principale criterio diagnostico nella semeiologia ecografica B-Mode è rappresentato dalla marginalità del nodu-

lo rispetto al parenchima tiroideo (sensazione visiva di lesione extratiroidea) e dalla presenza della capsula iperecogena che, nella maggior parte dei casi, delimita la paratiroide patologica. Nei noduli tiroidei solidi è invece frequente la presenza di un sottile alone ipoecogeno, ("segno dell'alone") derivante dall'affastellamento marginale dei vasi venosi (figg. 15.18a-b). In questi casi il CD introduce sicuramente elementi di semeiotica fondamentali nella diagnosi differenziale. Diventa ben più difficile differenziare le paratiroidi iperplastiche dai linfonodi ipertrofici/infiltrati presenti nella loggia paratracheale. Il riscontro di un seno linfatico non è sempre evidente ed il linfonodo patologico tende ad assumere un aspetto uniformemente ipoecogeno al pari della paratiroide. In queste condizioni è il contesto clinico ad indirizzare verso la diagnosi: la presenza di noduli paratracheali multipli, a catena, coesistenti con un quadro di tiroidite acuta (figg. 15.19a-b) orienta verso la diagnosi di linfopatia reattiva; la presenza di noduli multipli nel paziente uremico con iperparatiroidismo bioumorale indirizza la diagnosi verso una forma di IPT-2°; la presenza di noduli in un paziente con carcinoma midollare indirizza la diagnosi verso una ripetizione. I problemi diagnostici diventano irrisolvibili di fronte a noduli ipoecogeni paratracheali nel paziente uremico già trattato chirurgicamente per carcinoma tiroideo ed affetto di IPT-2°. In tutti questi casi diventa indispensabile, se praticabile, l'agoaspirazione con esame citologico e dosaggio del PTH nel sovrinatante.

In alcuni casi le ghiandole iperplastiche possono presentare una struttura solida, finemente disomogenea ed isoecogena rispetto alla tiroide. Nell'IPT-2° il rapido accrescimento o l'uso di terapie mediche possono favorire la comparsa di eventi involutivi endoghiandolari: aree anecogene di degenerazione cistica od emorragica, calcificazioni capsulari ed intraparenchimali (figg. 15.20a-b). Le paratiroidi raggiungono sempre più raramente grosse dimensioni ed una ecogenicità similtiroidea, grazie alla diagnosi precoce. Le paratiroidi inferiori, indovate nel grasso del mediastino superiore o nel legamento timico, possono presentare una struttura diffusamente iperecogena. Il prolungamento fibroso ed involuto del corno timico superiore può simulare una nodulazione paratiroidea. In questi casi la citoaspirazione con dosaggio del PTH nel sovrinatante è fondamentale per la diagnosi differenziale.

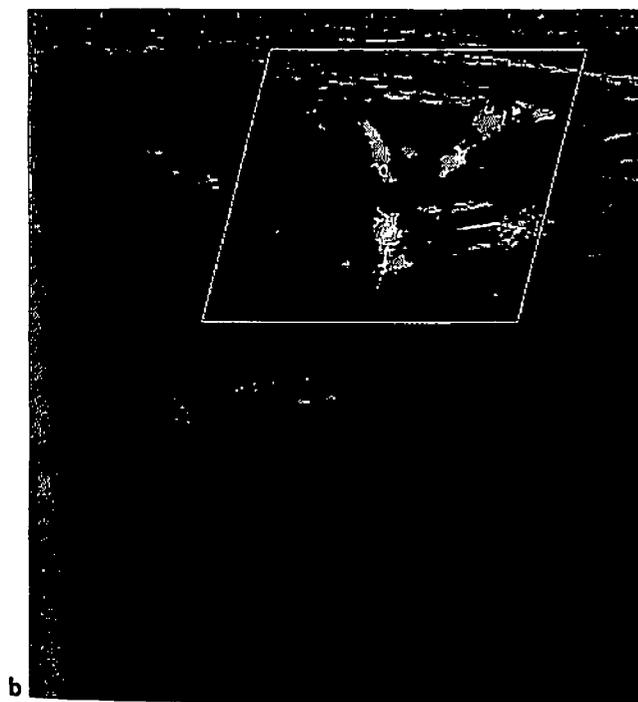
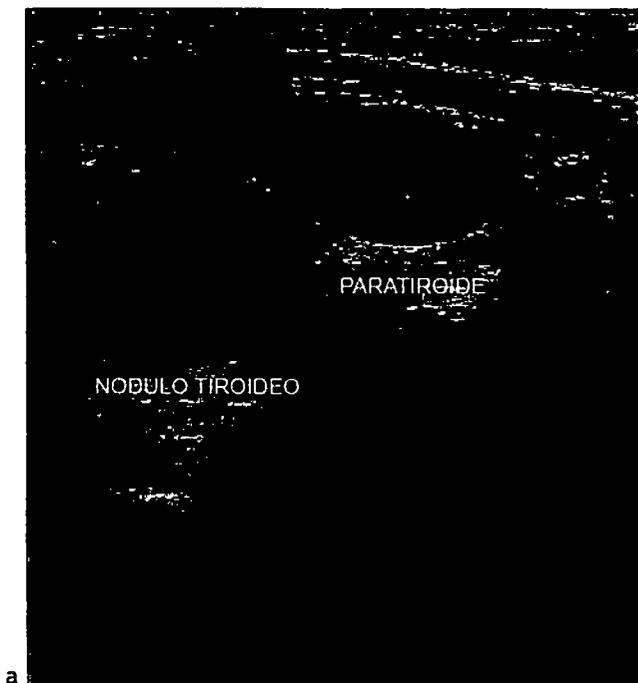
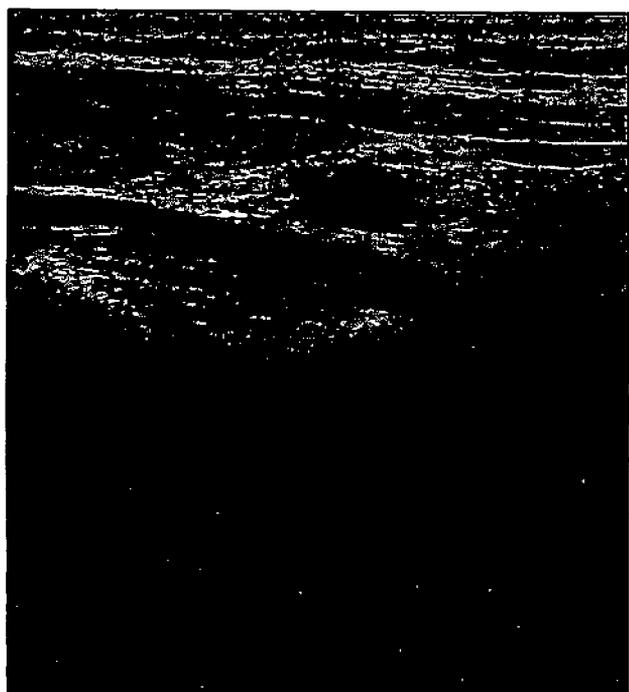


Fig. 15.18a-b. Diagnosi differenziale noduli tiroidei e paratiroidi. L'ipoecogenicità può rendere difficile la differenziazione delle paratiroidi da aree colloidali o da lesioni nodulari ipoecogene della tiroide. In questi casi, il principale criterio diagnostico nella semeiologia ecografica B-Mode è rappresentato dalla marginalità del nodulo rispetto al parenchima tiroideo (sensazione visiva di lesione extratiroidea) e dalla presenza della capsula iperecogena che, nella maggior parte dei casi, delimita la paratiroide patologica (a). Nel caso riportato la paratiroide inferiore sinistra viene discriminata al campionamento CD dal nodulo tiroideo per la presenza di un ilo vascolare. Il profilo inferiore del nodulo mostra il classico alone da affastellamento venoso marginale (b).



a



b

Fig. 15.19a-b. Paziente uremico in terapia sostitutiva emodialitica. Quadro di tiroidite acuta associato a iperplasia nodulare delle paratiroidi. (a) Scansione trasversale sulla tiroide che presenta un aspetto miliariforme per infiltrazione nodulare infiammatoria. (b) Iperplasia nodulare paratiroidea.

Il Color-Doppler

La diagnosi ecografica delle paratiroidi è notevolmente migliorata negli ultimi anni con la tecnologia Color-power-Doppler. La vascolarizzazione ghiandolare introduce nuovi elementi di semeiotica utili sia per l'identificazione, sia per la diagnosi differenziale. Il metodo di studio color-Doppler delle paratiroidi non è diverso da quello di qualsiasi



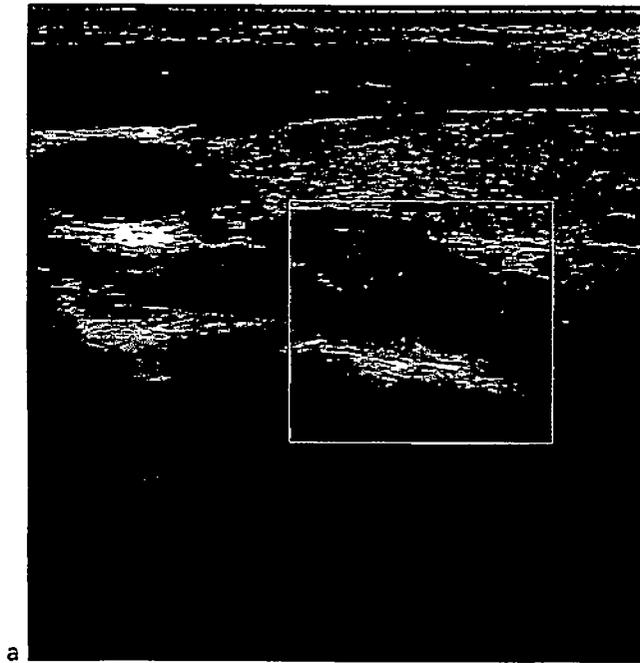
a



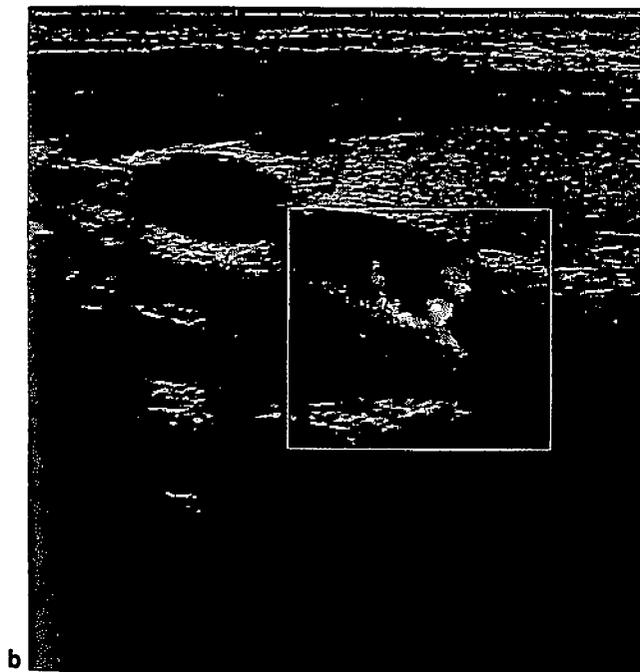
b

Fig. 15.20a-b. Nell'IPT-2° il rapido accrescimento o l'uso di terapie mediche possono favorire la comparsa di eventi involutivi endoghiandolari: aree anecogene di degenerazione cistica od emorragica, calcificazioni capsulari ed intraparenchimali. In (a) la morfologia B-Mode evidenzia la presenza di aree endoghiandolari colliquate. Il diametro massimo della ghiandola raggiunge i 2 cm. Il campionamento Power-Doppler mostra la caratteristica vascolarizzazione raggiata a partenza dall'ilo vascolare (b).

struttura parenchimale superficiale. Tecnicamente, è opportuno utilizzare bassi valori di PRF per bruciare i segnali vascolari più elevati ed evitare gli artefatti di trasmissione dovuti alla deglutizione ed alla pulsatilità delle arterie. Il "box colore" deve avere un'apertura sufficientemente ampia e si devono utilizzare filtri (100 Hz) che consentano di evidenziare i flussi parenchimali lenti. Sull'argomento, in letteratura prevalgono lavori sull'IPT-1° e solo pochi lavori trattano l'IPT-2°. Il pattern vascolare delle paratiroidi iperplastiche è caratteristico. Trattandosi di lesioni espansive benigne (iperplasia semplice o



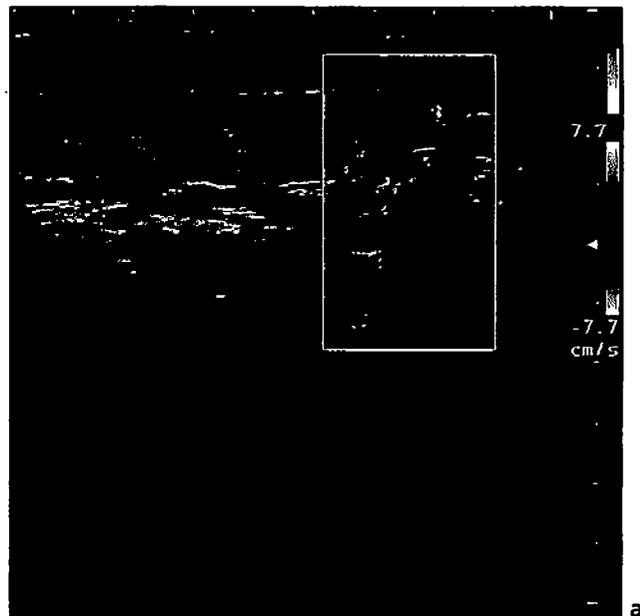
a



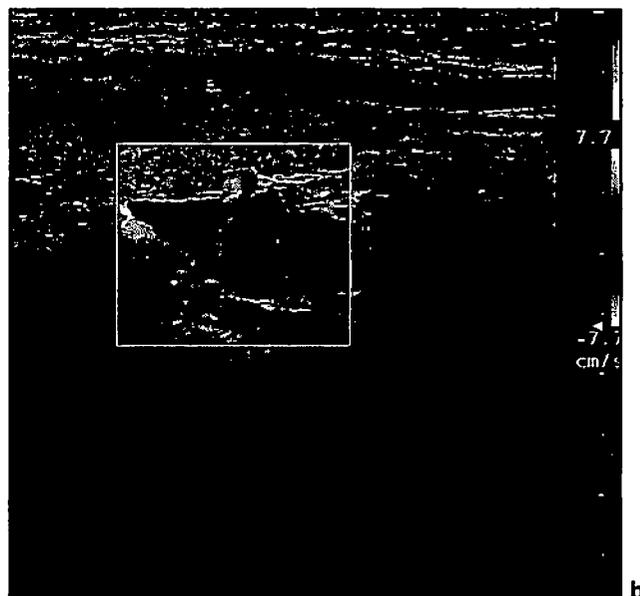
b

Fig. 15.21a-b. Il pattern vascolare delle paratiroidi iperplastiche è caratteristico. Trattandosi di lesioni espansive benigne (iperplasia semplice o nodulare) il circolo artero-venoso mantiene un caratteristico aspetto raggiato (a) e tende ad irradiare dall'ilo vascolare verso l'area centrale della ghiandola (b).

nodulare) il circolo artero-venoso mantiene un caratteristico aspetto raggiato e tende ad irradiare dall'ilo vascolare verso l'area centrale della ghiandola (figg. 15.21a-b). I flussi intraparenchimali, a decorso piuttosto regolare, sono numerosi in rapporto al volume ghiandolare (figg. 15.22a-b). Non è invece mai presente una vascolarizzazione marginale, periferica "a canestro", con segnale arterioso o venoso^[43] come accade di osservare frequentemente nei noduli tiroidei benigni o maligni^[44].



a



b

Fig. 15.22a-b. I flussi intraparenchimali, a decorso piuttosto regolare, sono numerosi in rapporto al volume ghiandolare.

L'ilo vascolare nelle ghiandole superiori ha solitamente sede craniale, mentre in quelle inferiori ha sede caudale. Comunemente i vasi delle paratiroidi originano da rami dell'arteria tiroidea inferiore. L'evidenza al color-power-Doppler di grossi vasi extratiroidei, tortuosi e prominenti rispetto alla comune vascolarizzazione rappresenta una traccia per individuare eventuali paratiroidi iperplastiche^[45]. Il campionamento spettrale dell'ilo vascolare permette di registrare sia segnali venosi con flusso continuo, sia segnali arteriosi a bassa resistenza (fig. 15.23). Come in tutti gli organi pieni, parenchimatosi, anche nelle paratiroidi iperplastiche il velocitogramma mostra una modulazione bifasica ed una ricca componente diastolica espressione di flusso continuo e basse resistenze parenchimali. Le velocità di picco

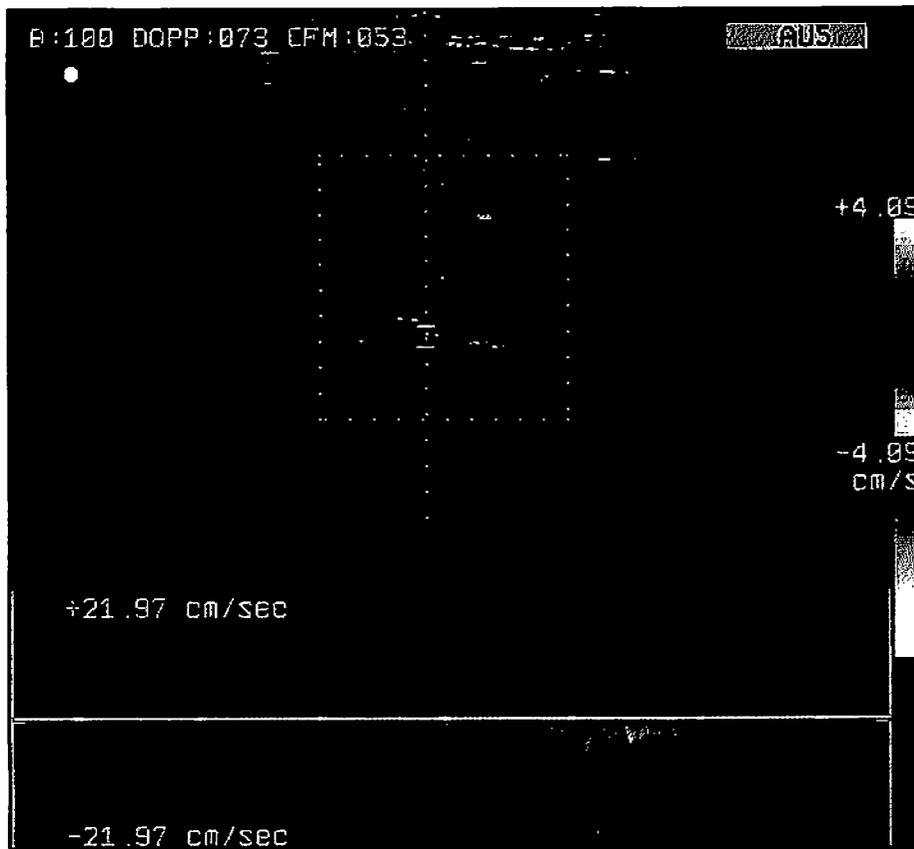


Fig. 15.23. Iperplasia nodulare. La curva V/t a livello ilare mostra complessi bifasici con flusso a bassa resistenza. La V tende ad aumentare in relazione al diametro della ghiandola e può superare 0.20-0.30 m/sec.

sistolico sono comunemente comprese tra 15 e 30 cm/sec.^[29, 46]. Comunemente il volume delle paratiroidi iperplastiche è direttamente proporzionale ai valori di PTH circolante^[23]. Questo non è altrettanto vero per la perfusione Color-Doppler che non correla qualitativamente e quantitativamente con lo stato di iperfunzione ghiandolare. I dati presenti in letteratura riportano una notevole variabilità del *pattern* vascolare delle paratiroidi^[38, 47]. Nel 57% dei casi, il pattern CD è rappresentato da tralci vascolari numerosi ed irregolari. Una vascolarizzazione ricca ed uniformemente distribuita è presente nel 25% dei casi, mentre nell'8-12% dei casi il segnale CD è rappresentato da piccoli spot vascolari. Nel 6-10% dei casi si osserva assenza completa di segnale color-doppler. Gooding et al invece riporta una mancata visualizzazione del segnale vascolare in una percentuale molto maggiore (70% delle ghiandole esaminate) e riporta una assenza completa di segnale vascolare anche in paratiroidi di diametro inferiore a 2 cm^[48]. La nostra esperienza personale nell'IPT-2° è in accordo con quanto rilevato dagli autori italiani. Dati personali mostrano come il pattern vascolare della paratiroide sia strettamente correlato con il volume/diametro ghiandolare. Mentre è frequente l'assenza di segnale vascolare nelle ghiandole di diametro <5 mm (80% dei casi), nelle ghiandole di diametro >1 cm (ipertrofia nodulare autonoma) il pattern vascolare tende ad essere progressivamente più

tipico, ricco, "raggiato", con un ilo vascolare ben definito in circa l'85% dei casi. Tuttavia, non sono infrequenti i casi in cui sia per la profondità rispetto al piano cutaneo che per i rapporti anatomici o la presenza di aree necrotiche, il segnale sia assente anche in ghiandole di diametro >1 cm. Pertanto l'esame CD non è risolutivo ai fini della diagnosi, ma va interpretato nel contesto di una strategia diagnostica.

1. La situazione ideale è rappresentata dal caso di una paratiroide che presenta aspetto nodulare, struttura ipoecogena, cercine marginale iperecogena, polo vascolare che origina dall'arteria tiroidea inferiore ed irradia regolarmente nella ghiandola.
2. La situazione più difficile da un punto di vista diagnostico è rappresentata da una lesione nodulare di piccole dimensioni, addossata alla cricoide o all'esofago, o indovata nel cellulare lasso interposto fra tiroide e mediastino superiore, senza segnale CD né chiaro vallo marginale iperecogeno.

La correlazione fra clinica e reperti ecografici diventa indispensabile per una corretta valutazione dell'immagine. In questi casi, l'ecografista deve limitarsi a segnalare l'immagine nodulare e, specialmente nell'IPT-2°, monitorarla nel tempo (1 volta/anno), rilevando eventuali variazioni volumetriche o di flussimetria CD che vengano a chiarire la diagnosi.

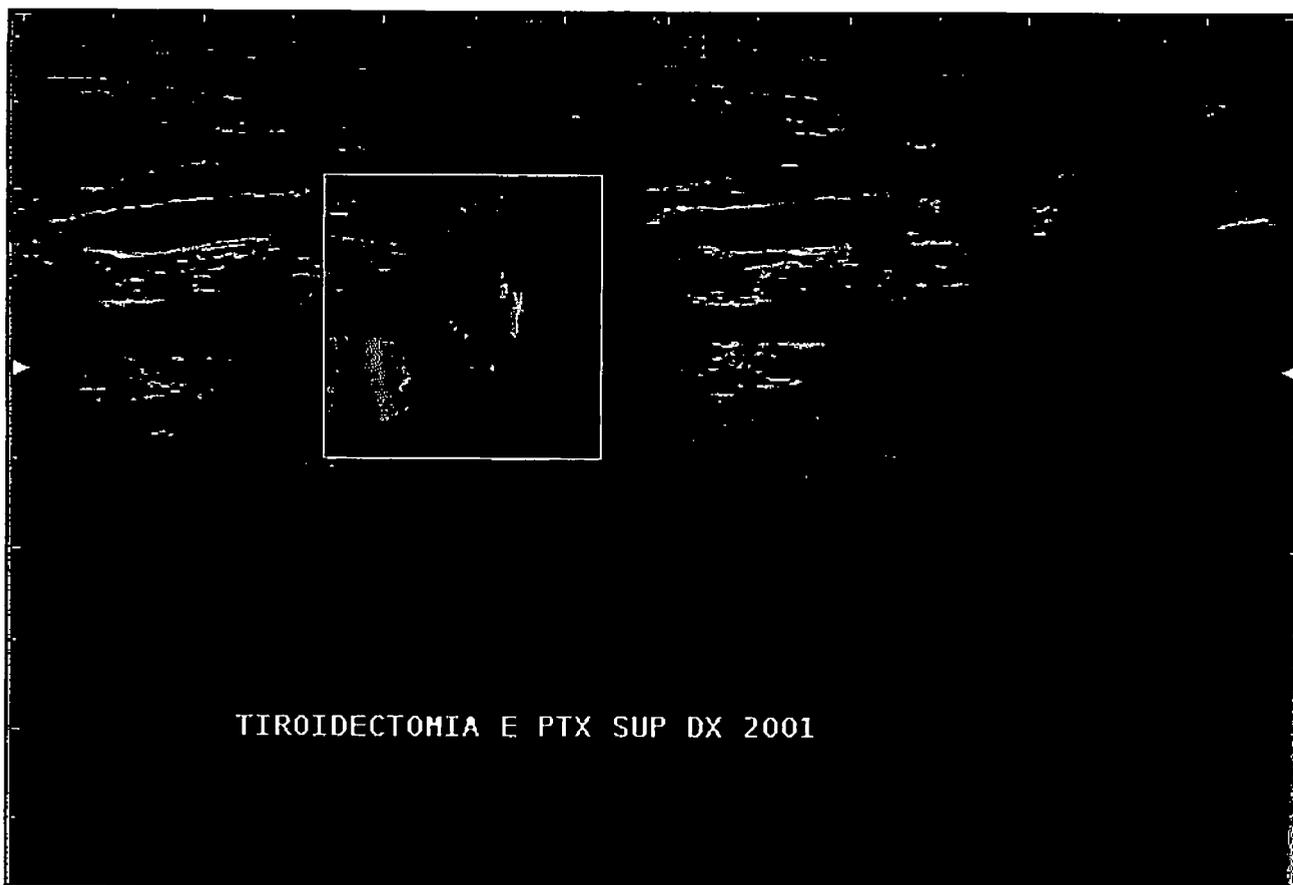
Diagnosi differenziale

La diagnosi di iperparatiroidismo si pone sulla base del quadro biumorale. La diagnosi differenziale riguarda esclusivamente l'imaging ed i limiti diagnostici dell'ecografia, del color-Doppler, della TC e della MRI. La causa principale di falsi positivi deriva dalla somiglianza strutturale delle paratiroidi con strutture, normali o patologiche, quali noduli tiroidei colloidocistici, noduli iperfunzionanti o in fase pretossica, linfonodi peritracheali e paraesofagei.

1. Le **strutture vascolari** (ectasie venose della tiroidea inferiore o superiore) possono essere facilmente differenziate da una paratiroide cambiando il piano di scansione, ricorrendo al CD, invitando il paziente ad eseguire una manovra di Valsalva.
2. L'**esofago**, talvolta, sporgendo dal contorno posterolaterale della trachea può simulare un grosso adenoma paratiroideo. La stratificazione ad anelli concentrici ed il passaggio del bolo dopo deglutizione consentono facilmente la diagnosi differenziale.
3. Nelle scansioni trasversali il **muscolo lungo del collo** appare come una massa ipoecogena triangolare che può simulare una ghiandola paratiroidea. Anche in questo caso il ricorso alle scansioni longitudinali può essere dirimente evidenziando la struttura allungata e piatta tipica del muscolo striato.
4. Nel 40-48% dei pazienti con iperparatiroidismo è presente iperplasia nodulare o multinodulare della tiroide⁽⁴⁹⁾. I noduli tiroidei possono spesso presentare analogie, sia ecostrutturali che anatomiche, con le paratiroidi. Il margine iperecogeno periferico, tipico delle paratiroidi ed assente nei noduli tiroidei, può essere utile, quando presente, nella diagnosi differenziale. Tuttavia, l'ausilio maggiore è fornito da color-Doppler che evidenzierà una vascolarizzazione venosa periferica nei noduli tiroidei ed una vascolarizzazione prevalentemente intraparenchimale nel caso delle paratiroidi. Esistono alcune condizioni in cui il CD può non essere dirimente. L'**adenoma di Plummer**, infatti, presenta una vascolarizzazione parenchimale diffusa che il CD può non essere in grado di differenziare da una paratiroide ingrandita. In questo caso comunque la diagnosi differenziale è possibile mediante la misurazione della velocità di flusso in arteria tiroidea inferiore che nel Plummer sono molto più elevate



Fig. 15.24a-c. Progressiva tiroidectomia da carcinoma midollare della tiroide. Iperplasia multinodulare paratiroidi (a, b, c) nel cellulare amorfo della loggia tiroidea disabitata. La diagnosi poggia esclusivamente sul quadro biumorale e sul contesto clinico in quanto l'aspetto morfofunzionale del linfonodo patologico è assolutamente sovrapponibile a quella della paratiroide con iperplasia nodulare.



TIROIDECTOMIA E PTX SUP DX 2001

Fig. 15.25. Tiroidectomia e paratiroidectomia subtotale in paziente con IPT severo. Recidiva di iperplasia nodulare paratiroidea nella loggia disabitata ed occupata da tessuto amorfo.

(fino a 70 cm/sec). Anche i **tumori tiroidei** possono presentare un quadro ecostrutturale e di vascolarizzazione sovrapponibile alla paratiroide; in questi casi è necessario ricorrere alla biopsia con ago sottile.

5. I **linfonodi patologici reattivi**, soprattutto quelli localizzati in sede ricorrentiale, possono rendere difficile la diagnosi differenziale con le paratiroidi iperplastiche. Normalmente il linfonodo reattivo presenta una struttura ilare iperecogena ed un mantello ipoecogeno. Il problema maggiore è costituito dai linfonodi patologici (linfopatia o metastasi), in cui la struttura ilare non è più riconoscibile ed il linfonodo appare uniformemente ipoecogeno. In realtà, la diagnosi differenziale è relativamente difficoltosa nei disordini linfoproliferativi che interessano i linfonodi della catena laterocervicale anteriore e posteriore mentre, come già detto, si pone per i linfonodi metastatici peritracheali o ricorrentiali da tumore tiroideo. Il CD può essere di ausilio in queste situazioni in quanto i linfonodi reattivi sono comunemente avascolari, mentre i linfonodi metastatici presentano tralci vascolari periferici con scarsa vascolarizzazione parenchimale. Quando la semeiotica

ecografica ed i dati forniti dal Color-Doppler non permettono una differenziazione affidabile, bisogna ricorrere alla scintigrafia. Il ruolo della citologia per agoaspirazione è discutibile, in quanto la diagnosi di iperparatiroidismo è legata al bilancio biumorale del calcio/fosforo ed al dosaggio del PTH.

6. In caso di tiroidectomia per carcinoma tiroideo, la perdita dei comuni rapporti anatomici introduce elementi di grande difficoltà nella diagnosi di un IPT-2°. In questi casi, il riscontro ecografico di lesioni nodulari nel cellulare amorfo della loggia disabitata impone una diagnosi differenziale fra iperplasia multinodulare delle paratiroidi o recidiva tumorale per infiltrazione linfonodale (**figg. 15.24a-c**). La diagnosi poggia esclusivamente sul quadro biumorale e sul contesto clinico, in quanto l'aspetto morfofunzionale del linfonodo patologico è assolutamente sovrapponibile a quello della paratiroide con iperplasia nodulare. Ancora più difficile è la diagnosi di recidiva di iperplasia nodulare paratiroidea nei rari casi di tiroidectomia da carcinoma tiroideo e pregressa paratiroidectomia (**fig. 15.25**). In questi casi l'agoaspirazione ha un ruolo essenziale.

Sommario

L'iperparatiroidismo primario, considerato a lungo una malattia rara, è in realtà un disordine endocrino relativamente frequente. L'iperparatiroidismo secondario è una delle complicanze più comuni e gravi dello stato uremico. È responsabile dell'osteodistrofia ad alto turnover e della calcificassi cardiovascolare che aumenta significativamente il rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. In entrambe le condizioni cliniche, la biologia e la funzione della cellula paratiroidea mutano radicalmente con la degenerazione adenomatosa o l'ipertrofia nodulare autonoma.

La diagnosi morfologica di IPT-1° e 2° si avvale di due tecniche fondamentali e complementari: l'ecografia con sonda ad alta risoluzione e la scintigrafia planare con Sestamibi o SPECT.

La paratiroidectomia resta il trattamento di prima scelta nell'IPT-1°. La paratiroidectomia totale o subtotale con o senza reimpianto di paratiroide rappresenta un intervento obbligato nel 20-30% dei pazienti uremici con IPT severo.

L'introduzione in commercio di nuovi farmaci (come gli analoghi della Vitamina D, i chelanti del fosfato, ed in ultimo, i calciomimetici), il crescente numero di pazienti avviato al trapianto renale ed il sostanziale mutamento epidemiologico della popolazione dialitica negli ultimi venti anni hanno contribuito e contribuiranno plausibilmente al mutamento della storia clinica e naturale dell'IPT-2° e forse della paratiroidectomia. L'ecografia con CD seguirà questi mutamenti valutando le variazioni morfologiche e vascolari delle ghiandole e condizionando la strategia terapeutica e interventistica.

Bibliografia

1. McGEOWN MG, MORRISON E: Hyperparathyroidism. *Postgrad Med J*; 35: 330-337, 1959.
2. MELTON-III LJ: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res*; 6(S2): S25-S30, 1991.
3. *Grays Anatomy*. BANNISTER LH, BERRY MM, COLLINS P et eds.: New York: Churchill Livingstone; 17, 1995.
4. SANDERS LE, CADY B: Embriology and developmental abnormalities. In Cady B and Rossi RL Eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Third edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 5-12, 1991.
5. MIHAI R, FARNDON JR: Familial endocrine disease - Genetics and early treatment. In Farndon JR Ed *A companion to specialist surgical practice: Breast and endocrine surgery*. London: Saunders: 113-42, 1997.
6. GILMOUR JR: The normal histology of the parathyroid glands. *Pathos Bacteriol*; 45: 507-22 and 48: 187-222, 1937.
7. WANG CA: The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg*; 183: 271-275, 1976.
8. AKERSTROM G, MALMAEUS J, BERGSTROM R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*; 95: 14-21, 1984.
9. THOMPSON NW, ECKHAUSER FE, HARNESS J: The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery*; 92: 814-821, 1982.
10. WANG CA: Parathyroid re-exploration: a clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg*; 186: 140-145, 1977.
11. KAPLAN EL, TANAKA R, YOUNE N: Primary hyperparathyroidism. In: "Kidney stones: medical and surgical management". Eds. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, et al. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; pp 803-20, 1996.
12. ARICI C, CHEAH WK, ITUARTE PH et al: Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery*; 129: 720-9, 2001.
13. LUMACHI F, ERMANI M, BASSO S et al: Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: which technique should be chosen? Population-based analysis of 253 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland detection. *Endocr Relat Cancer*; 8: 63-9, 2001.
14. PARFITT AM: Parathyroid growth: normal and abnormal. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levin MA editors. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. New York: Raven Press. 373-406; 1994.
15. BROWN EM: Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*; 71: 371-411 1991.
16. KUROKAWA K: Calcium regulating hormones and the Kidney. *Kidney Int*; 32: 760-71, 1987.
17. SLATOPOLSKY EA, WEERTS C, THIELAN J et al: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest*; 74: 2136-43, 1984.
18. SLATOPOLSKY E, DELMEZ JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. Feb; 23(2): 229-36, 1994.
19. KORKOR AB: Reduced binding of [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure *N Engl J Med*; 316: 1573-7, 1987.

20. KIFOR O, MOORE FDJR, WANG P et al: Reduced immunoassay staining for the extracellular Ca²⁺ sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol Metab*; 81: 1598-606, 1996.
21. DRUEKE TB: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure, *Nephrology Forum. Kidney Intern*; 48: 259-272, 1995.
22. PARFITT AM: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab.*; 8: 92-112, 1982.
23. INDRIDASON OS, HEATH H 3rd, KHOSLA S et al: Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*; 50: 1663-71, 1996.
24. FUKAGAWA M: Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *AM J Med Sciences*; 317: 377-382, 1999.
25. KAWAGISHI T, NISHIZAWA Y, EMOTO M, KAWASAKI K et al: Growth of parathyroid gland in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Miner Electrolyte Metab*; 21: 104-108, 1995.
26. ARNOLD A, BROWN MF, URENA P et al: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest*; 95: 2047-53, 1995.
27. FUKUDA N, TANAKA H, TOMINAGA Y et al: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*; 92: 1436-43, 1993.
28. GAGNÉ ER, URÉNA P, LEIT-SILVA S et al: Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients *J Am Soc Nephrol*; 3: 1008-1013, 1992.
29. MEOLA M, BARSOTTI M, LENTI C et al: Color-doppler in the imaging work-up of primary hyperparathyroidism. *J Nephrol*; 12: 270-74, 1999.
30. 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.*; 35: 465-8, 2000.
31. SCHOMIG M, RITZ E: Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*; 15(S5): 25-29, 2000.
32. GIANGRANDE A, CASTIGLIONI A, SOLBIATI L, ALLARIA P: US-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 7: 412-420, 1992.
33. JEANGUILLAUME C, URENA P, HINDIE E et al: Secondary hyperparathyroidism: detection with I-¹²³Tc-^{99m}Sestamibi subtraction scintigraphy versus US. *Radiology*; 207: 207-13, 1998.
34. ISHIBASHI M, NISHIDA H, KUMABE T, MORITA S et al: Tc-^{99m} Tetrofosmin, a new diagnostic tracer for parathyroid imaging. *Clin Nuclear Med*; 20: 902-05, 1995.
35. TOMINAGA Y, TAKAGI H: Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 5: 336-41, 1996.
36. PONS F, TORREGROSA JV, VIDAL-SICART S, SABATER L, FUSTER D, FERNANDEZ-CRUZ L, HERRANZ R: Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med.*; 24: 1494-8, 1997.
37. SMITH JR, OATES ME: Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics*; 24: 1101-115, 2004.
38. SOLBIATI L, BALLARATI E, CIOFFI V: Contribution of color-flow mapping to the differential diagnosis of thyroid nodules. *Radiology*; 181: 177-81, 1991.
39. M. YOKOI H, SONODA T: Preoperative identification of tumors of parathyroids by ultrasonic tomography. *Surg. Gynec Obstet*; 141: 241-44, 1975.
40. READING CC, CHARBONEAU JW, JAMES EM et al: High-resolution parathyroid sonography. *AJR*; 139: 539-546, 1982.
41. SOLBIATI L, RIZZATO G, BALLARATI E et al: Practical implications of color-doppler sonography of parathyroid glands: study of 203 tumors. *Radiology*; 210-25, 1993.
42. GIRON J, OUHAYOUN E, DAHAN M, BERJAUD J et al: Imaging of hyperparathyroidism: US, CT, MRI and MIBI scintigraphy. *European J Radiology*; 21: 167-73, 1996.
43. WOLF RJ, CRONAN JJ, MONCHIK JM: Color-Doppler sonography: an adjunctive technique in assessment of parathyroid adenomas. *J Ultrasound Med*; 13: 303-8, 1994.
44. SHIMAMOTO K, ENDO T, ISHIGAKI T, SAKUMA S, MARINO N: Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*; 12: 673-8, 1993.
45. LANE MJ, DESSER TS, WEIGEL RJ, JEFFREY RB: Use of colour and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *AJR*; 171: 819-23.
46. MAZZEO S, CARAMELLA D, LENCIONI R, DE LIPE-RI A, FALASCHI F et al: Imaging preoperatorio nella ricerca di una tumefazione paratiroidea nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo. *Radiol Medica*; 90: 747-55, 1995.
47. CALLIADA F, SALA G, CONTI MP et al: Clinical applications of color-Doppler: the parathyroid glands. *Radiol Med*; 85(S5): 114-9, 1993.

48. GOODING GAW, CLARK OH: Use of color Doppler imaging in the distinction between thyroid and parathyroid lesions. *Am J Surgery*; 164: 51-56, 1992.

49. FUNARI M, CAMROS Z, GOODING GAW et al: MRI and ultrasound detection of asymptomatic thyroid nodules in hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr*; 16: 615-19, 1992.