

Un «insospettabile» nodulo tiroideo

Vincenzo Barbera¹, Marco Federici², Raffaella Mari¹, Giovanni Otranto¹, Luca Di Lullo¹, Fulvio Floccari³, Alberto Santoboni¹

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. Colferro, ASL Roma G, Colferro (RM)

²U.O. Diagnostica per Immagini, P.O. Colferro, ASL Roma G, Colferro (RM)

³U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. “San Paolo” Civitavecchia, ASL Roma F, Civitavecchia (RM)

AN UNSUSPECTED THYROID NODULE

Abstract. Very often patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis undergo neck ultrasonography to study parathyroid glands. Although diagnosis and treatment of secondary hyperparathyroidism (sHPT) is based on the serum levels of both the intact parathyroid hormone (iPTH) and the parameters of mineral metabolism (calcium, phosphorus), parathyroid ultrasound provides an important diagnostic tool in diagnosis, clinical follow-up, and therapeutic response of sHPT. Nevertheless there are limited data regarding the ultrasonographic evaluation of the thyroid gland, with only a few reports investigating thyroid nodules in hemodialyzed patients.

In the present paper we describe the case of a 37-year old male hemodialyzed patient in whom ultrasound examination of the neck revealed a solitary thyroid nodule, which turned out to be different from what was initially expected.

Key words: Secondary Hyperparathyroidism, Neck Ultrasound, Parathyroid Glands

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Ricevuto: 27 Novembre 2013; Accettato: 28 Novembre 2013



Vincenzo Barbera

Caso clinico

Notizie anamnestiche

Maschio caucasico, nato nel 1975 (37 anni all'epoca dello studio). Gentilizio positivo per ipertensione arteriosa e diabete mellito. Microematuria persistente dall'età di 15 anni; un isolato episodio macroematurico, in assenza di altri significativi reperti urinari. Ha sempre negato il consenso all'esecuzione della

biopsia renale. Seguito, periodicamente, presso l'ambulatorio nefrologico della nostra UOC. All'età di 23 anni (1998) CKD stadio 5d e inizio programmato di trattamento sostitutivo con emodialisi tri-settimanale. Dopo circa 1 anno (1999) sottoposto a trapianto renale da donatore cadavere. Nel 2009, ripresa della terapia emodialitica per «*chronic allograft nephropathy*».

Decorso clinico

Gli esami di laboratorio, relativamente ai parametri del metabolismo minerale, mostravano un severo iperparatiroidismo secondario (sHPT), il cui andamento, nel corso dell'intero anno 2012, è riportato nella Figura 1. Nel medesimo grafico

è, temporalmente, illustrata la terapia con farmaci chelanti del fosforo, paracalcitolo e cinacalcet.

Per un corretto inquadramento diagnostico del *Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD) il paziente veniva, pertanto, sottoposto a un'indagine ultrasonografica del collo e a una scintigrafia delle paratiroidi con doppio traccian-te (^{99m}Tc/^{99m}Tc-MIBI). L'*eco-color-Doppler* delle paratiroidi mostrava: «Tiroide in sede, di dimensioni conservate (diametro AP lobo destro: 18.0 mm; lobo sinistro: 18.7 mm; istmo tiroideo: 2.9 mm), a ecostruttura ghiandolare finemente disomogenea. In corrispondenza della regione istmica si apprezza una formazione rotondeggiante, ipoecogena, delle dimensioni massime di mm 7.1 e priva di «*halo sign*». L'indagine *color Doppler* (CDI) evidenzia un *pattern* vascolare di tipo I, con qualche raro *spot* colore intralesionale. Assenza di tumefazioni linfonodali di significato patologico a carico delle stazioni esplorate. Trachea in asse. Assenza di immagini riferibili a ghiandole paratiroidi iperplastiche» (Fig. 2).

La scintigrafia delle paratiroidi è stata eseguita mediante somministrazione ev di una dose di 15 mCi di ^{99m}Tc-MIBI (captato dal parenchima tiroideo e da eventuale parenchima paratiroideo iperfunzionante, con rapido *washout* del primo e lento *washout* del secondo), seguita da una dose di 15 mCi di ^{99m}Tc (captato dal solo parenchima ghiandolare tiroideo) e acquisizione di immagini dinamiche per 1 ora e statiche tardive. Tali immagini hanno documentato quanto segue: «Dopo la

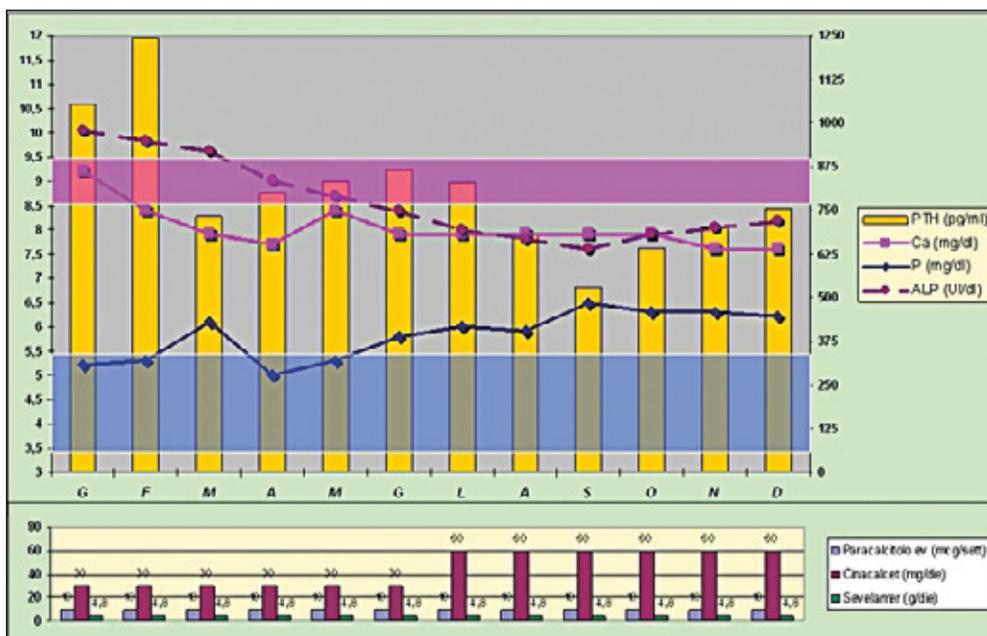


Fig. 1 - Correlazione tra parametri del metabolismo minerale e terapia dell'iperparatiroidismo secondario (v. Caso clinico).

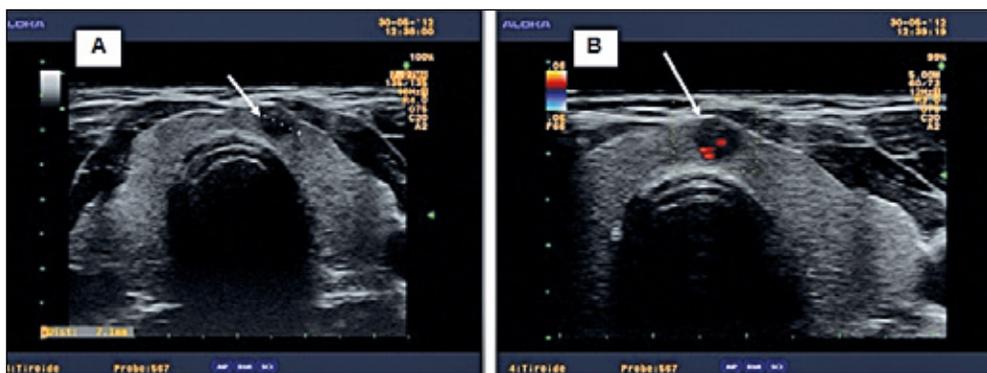


Fig. 2 - Immagini ecografiche caso clinico. A: Formazione rotondeggiante anecogena, localizzata in corrispondenza della regione istmica (v. descrizione nel testo). B: Evidenza, al CDI, di rari spot colore intralesionali (v. descrizione nel testo).

somministrazione di ^{99m}Tc-MIBI, al progressivo washout del tracciante dal parenchima ghiandolare tiroideo, non si evidenziano aree di persistente captazione riferibili alla presenza di parenchima paratiroideo iperfunzionante. Alla scintigrafia tiroidea (^{99m}Tc), si delimita una ghiandola di forma e dimensioni nei limiti, con captazione del tracciante finemente disomogenea».

Il riscontro US occasionale del nodulo tiroideo ha, di conseguenza, reindirizzato l'iter diagnostico successivo orientandolo verso la determinazione sierica degli ormoni tiroidei (FT₃, FT₄ e TSH), della tireoglobulina (TBG) e del panel autoanticorpale (Ab-TPO, Ab-TBG), dosaggi che hanno evidenziato, peraltro, valori nell'ambito della normalità. Sulla scorta delle Linee Guida dell'American Thyroid Association (ATA) (1), in considerazione dell'anamnesi del paziente (età, sesso maschile, prolungata terapia immunosoppressiva) e del mantenimento in lista attiva di trapianto renale, si è stabilito di praticare agoaspirato (FNAC) della nodularità descritta, sotto guida ecografica. Pertanto, utilizzando un ago sottile della lunghezza di 25 mm e del calibro di 23 G, è stato effettuato il prelievo e sono stati allestiti i citopreparati che, una volta processati

dal Servizio di Anatomia Patologica, hanno messo in evidenza: «... gruppi di elementi cellulari con nucleo caratterizzato da modesta anisonucleosi e con citoplasma granulare basofilo. Gli elementi descritti si dispongono in strutture microacinarri o in lembi di piccole e medie dimensioni. L'integrazione con le colorazioni specifiche immunohistochimiche effettuate suggeriscono, in prima ipotesi, una conclusione diagnostica di nodulo proliferativo a possibile pertinenza paratiroidea». Integrando tale reperto con i parametri emato-chimici e strumentali, è stato, dunque, possibile stabilire che la natura della formazione nodulare rinvenuta ecograficamente era quella di una ghiandola paratiroide ectopica intratiroidea (intraistmica).

Discussione

Il caso clinico descritto offre, indubbiamente, molteplici spunti di riflessione riguardanti diversi aspetti della patologia delle ghiandole endocrine branchiali. Tuttavia, la condizione morbosa di base (CKD in emodialisi) orienta, a nostro giudizio, la discussione su tre principali argomenti: 1) la patologia nodulare tiroidea, 2) l'iperparatiroidismo (HPT)

e 3) l'utilizzo degli ultrasuoni (US) nella diagnostica tiro-paratiroidica.

Il riscontro di nodularità tiroidee, singole o multiple, rappresenta una frequente evenienza nella pratica clinica quotidiana. Ciò è stato, per la più gran parte, reso possibile dalla penetrazione e dagli avanzamenti tecnologici in campo ecografico, che hanno portato allo sviluppo e all'utilizzo di trasduttori dotati di un'ottima risoluzione laterale (nominalmente 0.2-0.3 mm). Queste sonde ad «alta risoluzione» permettono un'eccellente valutazione del parenchima tiroideo, consentendo di rivelare noduli di dimensioni talmente piccole che, altrimenti, sarebbero passati inosservati. Essi sono presenti, nella popolazione generale, in una percentuale variabile dal 4% al 7% degli individui; di questi, il 4-8% è evidenziabile con la palpazione e il 10-41% con l'ecografia, mentre il restante 50% dei casi rappresenta un reperto autoptico casuale. La loro prevalenza dipende da diversi fattori, tra i quali: la familiarità per patologia tiroidea, l'età, il sesso (rapporto F/M ~ 4/1), la carenza ambientale, vale a dire un ridotto *intake* dietetico di iodio, e l'esposizione a radiazioni ionizzanti (nell'ambiente o per terapia radiante).

L'importanza della valutazione clinica dei noduli tiroidei risiede nella necessità di diagnosticare l'eventuale presenza di una neoplasia. I dati attualmente disponibili individuano le lesioni maligne in una percentuale variabile tra il 5% e il 20% dei casi, mentre il restante 80-95% sembra ascrivibile a lesioni iperplastiche benigne (2, 3). Negli Stati Uniti, vengono diagnosticati circa 12.000 nuovi casi/anno di carcinoma tiroideo: i noduli maligni sono più comuni nei soggetti di età inferiore ai 20 anni e superiore ai 60. Gli istotipi risultano così distribuiti: 1) carcinoma papillifero, 75-80%, 2) carcinoma follicolare, 10-20%, 3) carcinoma midollare, 3-5%, e 4) carcinoma anaplastico, 1-2% (4).

Le tecniche di «*imaging*» in generale e l'ecografia in particolare, integrata dal *color Doppler*, rivestono un ruolo fondamentale nell'identificare, nel delimitare e nel caratterizzare una neoplasia tiroidea, nell'individuare la presenza di eventuali stazioni linfonodali metastatiche cervicali, nel *follow-up* di pazienti con formazioni nodulari benigne e di quelli tiroidectomizzati, per il precoce riconoscimento, in questi ultimi, delle recidive locali o loco-regionali, e nella guida all'esecuzione della FNAC e della FNAB (*Fine Needle Ago Biopsy*).

La classificazione ecografica dei noduli tiroidei prevede che vengano definiti:

1. NUMERO (singolo o multipli);
2. CONSISTENZA (solido, liquido, misto);
3. ECOGENICITÀ (isoecogeno, iperecogeno, ipoecogeno);
4. VASCOLARIZZAZIONE (avascolare, ipovascolarizzato, ipervascolarizzato con prevalente distribuzione periferica o intranodulare).

Per quanto riguarda quest'ultimo punto, l'*imaging* CDI permette di riconoscere quattro *pattern* vascolari:

I TIPO: assenza di un apprezzabile segnale colore;

II TIPO: presenza di segnale colore alla periferia della lesione nodulare;

III TIPO: presenza di segnale colore all'interno della lesione nodulare (IIIa), il più delle volte coesistente con flusso marginale (IIIb);

IV TIPO: segnale colore presente e diffuso in tutto il nodulo. Fatte tali doverose premesse è possibile definire i criteri ecografici di sospetta malignità di una formazione nodulare tiroidea (Tab. I).

Le Linee Guida dell'ATA (1), già menzionate, riportano una tabella molto utile che stratifica il rischio di malignità in base alle caratteristiche ultrasonografiche dei noduli tiroidei e, nel contempo, definiscono quali necessitino di un'ulteriore FNAC. Esse sostengono che: «... generalmente, dovrebbero essere valutati solo i noduli di dimensioni > 1 cm, che hanno il maggior potenziale clinico per essere lesioni maligne. Occasionalmente, possono aversi noduli di dimensioni < 1 cm, che richiedono un ulteriore approfondimento diagnostico, qualora sussistano elementi di sospetto ecografico: associazione con linfadenopatie e storia clinica di pregressa irradiazione del capo o del collo, ovvero familiarità positiva per neoplasie della tiroide nei congiunti di primo grado».

Nel caso clinico che abbiamo descritto, la presenza di un nodulo solitario (anche se di dimensioni di 7 mm), le sue caratteristiche di ipoecogenicità, l'assenza di «*halo sign*», la prolungata terapia con farmaci immunosoppressori e il mantenimento in lista attiva di trapianto renale ci hanno indotti a eseguire la FNAC del nodulo tiroideo.

L'inaspettato referto istologico (paratiroide ectopica intratiroidica) offre lo spunto per alcune considerazioni relative alla diagnostica ultrasonografica dell'HPT.

È noto che la diagnosi di HPT è essenzialmente una diagnosi biochimica, basata sul rilievo di aumentati livelli sierici di iPTH e di alterazioni del metabolismo minerale. A tal proposito, il *3rd International Workshop on Hyperparathyroidism* (Orlando, Florida, 2008) ha ribadito che: «... sebbene le tecniche di *imaging* non siano raccomandate a scopo diagnostico, tuttavia esse sono routinariamente utilizzate per la localizzazione preoperatoria delle ghiandole paratiroidi» (5). Attualmente, nella pratica clinica vanno affermandosi due concetti principali:

1. l'*imaging* paratiroide può contribuire a una corretta diagnosi di HPT nei casi in cui il quadro clinico mostri delle incertezze sotto il profilo biochimico e/o sintomatologico (p. es., aumentato PTH con calcemia normale e/o assenza di segni e sintomi caratteristici);

2. l'*imaging* paratiroide può rivestire un ruolo determinante

TABELLA I - CRITERI ECOGRAFICI DI "SOSPETTA" MALIGNITÀ DEL NODULO TIROIDEO

- 1) Nodulo ipoecogeno (11% carcinoma v s 2.8% dei noduli isoecogeni e 1.8% dei noduli iperecogeni)
- 2) Nodulo singolo
- 3) Assenza di alone periferico («*halo sign*»)
- 4) Calcificazioni puntiformi intranodulari
- 5) Crescita più orizzontale che verticale («*more tall than wide*»)
- 6) Invasione della capsula
- 7) Dimensioni (> 3 cm)
- 8) Rapida crescita o aumento dimensionale dopo terapia soppressiva
- 9) Adenopatie regionali
- 10) Noduli ipervascolarizzati «freddi» alla scintigrafia

nell'indirizzare le strategie cliniche, farmacologiche e chirurgiche. La corretta esecuzione dell'esame ecografico per lo studio morfologico delle paratiroidi non può prescindere da un'approfondita conoscenza dell'anatomia e dello sviluppo embrionale di tali ghiandole. La particolarità della loro origine spiega, infatti, le diverse possibili localizzazioni anatomiche, presenti in una percentuale di individui variabile dal 2% al 5%. Intorno alla IV-V settimana di vita embrionale dal primitivo intestino cefalico si sviluppa l'apparato branchiale, costituito da una serie di archi separati da solchi che delimitano le cosiddette «tasche branchiali». L'embrione umano possiede generalmente cinque paia di tasche branchiali, anche se, talora, nei mammiferi, può esserne presente una sesta; tuttavia, le ultime due sono spesso vestigiali o assenti. Le paratiroidi originano dalla III e dalla IV tasca branchiale nel corso della V-VI settimana di vita. La paratiroide inferiore (Paratiroide III) ha origine dall'endoderma dorso-craniale della terza tasca faringea, mentre la restante porzione ventro-caudale si differenzia nell'epitelio timico (6-9); la paratiroide superiore (Paratiroide IV) deriva dalla IV tasca branchiale. La V tasca genera il corpo ultimo branchiale, da cui si svilupperanno le cellule secernenti calcitonina (cellule C). Secondo alcuni Autori, la V e la VI tasca sono spesso fuse tra loro e insieme alla IV, per dare origine al cosiddetto «complesso faringeo caudale». Nei mammiferi, una volta formati, il timo, le paratiroidi e il corpo ultimo branchiale migrano verso la linea mediana, al fine di raggiungere la definitiva sede anatomica. La posizione delle paratiroidi nell'adulto è estremamente variabile (10). Nell'uomo le paratiroidi inferiori sono situate generalmente tra il polo inferiore della tiroide e il timo; tuttavia, in una certa percentuale di casi, possono essere localizzate lateralmente alla porzione caudale della tiroide o nel mediastino (10). Le paratiroidi superiori, diversamente da quelle inferiori, hanno una sede più costante, come conseguenza del più breve tragitto che esse compiono nella loro migrazione. Esse si ritrovano, generalmente, in una zona circoscritta (circa 2 cm²), riconoscibile subito al di sopra dell'incrocio del nervo laringeo ricorrente con l'arteria tiroidea inferiore, strettamente addossate alla parete posteriore del lobo tiroideo omolaterale. Una localizzazione ectopica delle paratiroidi III e IV si riscontra in una percentuale di casi variabile tra il 2% e il 16%, a seconda dei vari studi (10, 11). Le paratiroidi inferiori ectopiche possono essere localizzate lungo il loro intero percorso migratorio, potendosi trovare dall'angolo della mandibola fino al sacco pericardico, talora strettamente adese al timo (10-12); quelle superiori si trovano più frequentemente nei pressi della faringe, della trachea o dell'esofago.

La singolare embriogenesi delle paratiroidi spiega, oltre che il riscontro di ectopia, anche la presenza di ghiandole soprannumerarie. Nello studio autoptico di Wang (10), l'Autore ha esaminato 645 paratiroidi provenienti da 160 soggetti che, in vita, non erano stati affetti da CKD né avevano assunto tiazidici per periodi prolungati. Di questi, 156 avevano 4 ghiandole, 3 ne avevano 5 e 1 soltanto ne possedeva 6. Una maggiore variabilità nella distribuzione numerica è emersa dallo studio di Gilmour (13), pubblicato circa 40 anni prima rispetto a quello di Wang. In tale studio, l'87% degli individui (372) possedeva 4 ghiandole paratiroidi mentre, nel 6.3% (27), ne sono state

rinvenute soltanto 3; 5 paratiroidi si sono ritrovate nel 5.8% (25) dei cadaveri; due individui (0.5%) avevano un numero eccezionalmente alto di ghiandole, 8 e 12 rispettivamente. Generalmente, il numero delle ghiandole soprannumerarie è variabile tra 5 e 8 (13-15); esse sono frequentemente associate al timo, suggerendo la comune origine embriologica dal medesimo primordio, e vanno incontro a ripetute divisioni nel corso della loro migrazione.

Una ghiandola paratiroide intratiroidea (vedi il caso clinico descritto), pur rappresentando una possibilità, costituisce una vera e propria rarità. Si tratta abitualmente di una paratiroide superiore (Paratiroide IV), il cui processo embriogenetico, a partire dalle cellule endodermiche della IV tasca branchiale, porta al suo intrappolamento tra l'abbozzo mediano e quello laterale della tiroide, prima della loro definitiva fusione. Per potersi definire «intratiroidea», una paratiroide deve essere completamente circondata dal parenchima tiroideo in tutti i suoi lati. Pertanto, una ghiandola affondata in un vallo di parenchima tiroideo, ovvero localizzata nella capsula chirurgica della tiroide, non può essere considerata una paratiroide intratiroidea.

Passiamo, infine, ad affrontare l'aspetto relativo alla diagnostica ultrasonografica delle paratiroidi, con particolare attenzione all'utilizzo di tale metodica nei soggetti con sHPT.

Gli avanzamenti tecnologici, in particolare l'utilizzo di sonde «small parts», ad alta risoluzione (12-15 MHz o a frequenza più elevata), e la posizione anatomica relativamente superficiale delle paratiroidi consentono un eccellente utilizzo degli US nella caratterizzazione delle lesioni ghiandolari. L'integrazione con la tecnologia CDI fornisce ulteriori elementi di specificità, in particolar modo relativi alla perfusione di eventuali lesioni presenti nel corso della progressione del sHPT, fornendo parametri di ordine semiquantitativo che ne consentono il confronto nel tempo.

In condizioni di normalità, le paratiroidi non sono visualizzabili con la metodica US, a causa delle loro piccole dimensioni (mm 5 x 3 x 1) e dell'insufficiente differenza acustica rispetto al parenchima tiroideo circostante. L'aumento di volume di una o più ghiandole (iperplasia-ipertrofia, angiogenesi), modificandone l'ecogenicità, ne permette un'accurata localizzazione. Nel contesto clinico di sHPT, gli US possiedono una sensibilità di circa il 60% e un'accuratezza diagnostica del 64% nell'identificare ghiandole paratiroidi iperplastiche (16, 17); tale specificità, come già accennato, aumenta sensibilmente con il ricorso alla tecnologia CDI. Il contemporaneo impiego di indagini funzionali (isonitrile marcato con ⁹⁹Tc, metossiisobutil isonitrile (MIBI) e tetrafosmina) consente di raggiungere una sensibilità di circa il 90%; l'ulteriore integrazione con SPECT e SPECT/TC eleva tale valore sino al 95% (18-20). In caso di concordanza tra SPECT/TC e US, il valore predittivo positivo si approssima al 99% (21). Per tali ragioni, nella pratica clinica corrente, la combinazione di ⁹⁹Tc-MIBI SPECT ed ecografia rappresenta il protocollo di *imaging* di scelta per la localizzazione preoperatoria di un adenoma paratiroide (20, 22, 23).

In corso di sHPT, le ghiandole paratiroidi eventualmente visualizzabili mostrano, agli US, un *pattern* relativamente ipoecogeno rispetto al parenchima tiroideo circostante, come con-

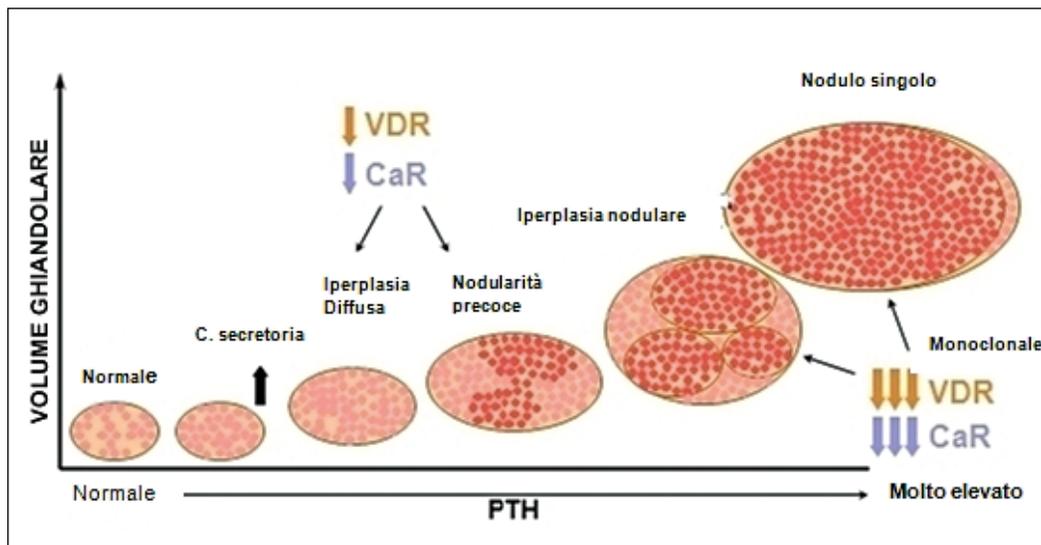


Fig. 3

sequenza della loro compatta cellularità (24); spesso, inoltre, risultano ben delimitate da un sottile orletto iperecogeno. Tale aspetto, più delle dimensioni ghiandolari, appare suggestivo di iperplasia delle paratiroidi. In un importante lavoro pubblicato su *Kidney International* nel 1997, Michael Parfitt descrisse come l'HPT rappresenti un disordine della crescita cellulare (25), in risposta alle modificazioni del metabolismo minerale indotte dalla CKD. Tale accrescimento si realizza attraverso varie tappe (Fig. 3). Il *primum movens* è rappresentato dall'ipocalcemia, che determina un'iperplasia diffusa policlonale; questa diviene più severa come conseguenza del prolungato deficit di calcitriolo. La ridotta espressione di recettori cellulari per il calcio, con il conseguente aumento del *set-point* secretorio, fa sì che l'iperplasia delle paratiroidi divenga nodulare e multiclonale, con un ingrandimento ghiandolare asimmetrico, spesso associato all'ipercalcemia. La tappa successiva consiste nello sviluppo di un adenoma, come espressione di mutazioni in una delle cellule costituenti il nodulo. Numerosi Autori hanno dimostrato, nei pazienti con sHPT, una stretta correlazione tra le dimensioni delle paratiroidi valutate ecograficamente e il *pattern* di iperplasia. Il volume ghiandolare può essere valutato mediante la formula dell'ellissoide imperfetto ($4/3\pi \times \frac{1}{2}$ diametro antero-posteriore $\times \frac{1}{2}$ diametro latero-laterale $\times \frac{1}{2}$ diametro cranio-caudale) ed espresso in mm^3 . Ghiandole con almeno due diametri maggiori di 5 mm e un volume minore di 500 mm^3 vengono considerate come una condizione di «iperplasia semplice» (iperplasia diffusa o policlonale), mentre quelle con un diametro superiore a 1 cm e con un volume maggiore di 500 mm^3 sono sede di degenerazione nodulare monoclonale in circa l'80% dei casi (26).

Le alterazioni dell'accrescimento cellulare che si realizzano in corso di sHPT sono, generalmente, associate a un riarrangiamento della vascolarizzazione svelabile con la tecnica CDI, utilizzando la quale è possibile identificare 3 *pattern* vascolari: 1) ghiandole con segnale *Doppler* assente, 2) ghiandole ipovascolarizzate, con scarso o debole segnale *Doppler* rappresentato da occasionali *spot* colore nella regione ilare/

endonodulare e 3) ghiandole ipervascolarizzate, in cui è riconoscibile una voluminosa arteria ilare afferente, con un arco vascolare periferico e/o vasi afferenti endonodulari (26). Come già accennato in precedenza, la metodica US/CDI riveste un ruolo importante, in corso di sHPT, nel predire e nel valutare la risposta terapeutica nonché nel *follow-up* clinico. Tuttavia, solo pochi studi hanno valutato questi ultimi aspetti. Fukagawa et al. hanno segnalato che pazienti con almeno una paratiroide avente un diametro maggiore di 1 cm o un volume maggiore di 500 mm^3 sono generalmente poco responsivi alla terapia con calcitriolo (27, 28). Vulpio et al. hanno dimostrato che il paracalcitolo risulta più efficace del calcitriolo nella terapia del sHPT, confermando che la responsività è intimamente correlata alle dimensioni ghiandolari (29). Risultati contrastanti sono stati ottenuti correlando le dimensioni ghiandolari all'utilizzo del cinacalcet (30-32). In un lavoro pubblicato nel 2009 su *Nephrology Dialysis Transplantation*, Meola et al. hanno valutato l'effetto dell'aggiunta del cinacalcet alla concomitante terapia per sHPT sul *pattern* strutturale di ghiandole paratiroidi iperplastiche in 9 pazienti, sottoposti a emodialisi di mantenimento (26). I parametri biochimici relativi al metabolismo minerale, nonché gli aspetti morfologici e il *pattern* vascolare delle paratiroidi iperplastiche, sono stati valutati al tempo zero e ogni sei mesi, per un *follow-up* clinico di 24-30 mesi. Gli Autori conclusero che il cinacalcet, in aggiunta alle terapie convenzionali, conduce a un miglioramento dei parametri biochimici e a una riduzione del volume ghiandolare nei pazienti con grave sHPT. Come regola generale, Vulpio suggerisce che le terapie mediche a lungo termine possono essere utili nei pazienti con paratiroidi aventi diametri ecografici minori di 10 mm, mentre risultano scarsamente efficaci in quelli con diametri maggiori (33).

Conclusioni

La diagnosi di iperparatiroidismo secondario (sHPT) è essenzialmente una diagnosi di natura biochimica. L'incremento

dei livelli sierici di paratormone rappresenta, infatti, una delle più precoci alterazioni svelabili del metabolismo minerale in corso di malattia renale cronica. L'ultrasonografia delle paratiroidi rappresenta un prezioso strumento nell'armamentario del nefrologo, in quanto, oltre a informazioni di carattere morfologico, fornisce elementi preziosi per indirizzare le strategie terapeutiche, per il *follow-up* clinico e per definire il «*timing*» chirurgico. L'integrazione con la tecnologia Doppler aggiunge elementi di specificità diagnostica e fornisce parametri semi-quantitativi, consentendo una valutazione della perfusione ghiandolare in corso di sHPT. Quest'ultima, unitamente al dosaggio sierico dei livelli di iPTH, consente il corretto monitoraggio dell'iperparatiroidismo anche in termini di risposta terapeutica. L'approfondita conoscenza anatomica ed embriologica delle ghiandole endocrine branchiali rappresenta un prerequisito indispensabile per una corretta esecuzione dell'indagine.

Riassunto

Frequentemente, i pazienti in trattamento emodialitico periodico vengono sottoposti a ecografia del collo per la valutazione delle ghiandole paratiroidi. Sebbene la diagnosi di iperparatiroidismo secondario (sHPT) sia essenzialmente basata sul riscontro di elevati livelli di paratormone circolante e di alterazioni dei parametri del metabolismo minerale (calcio, fosforo), l'ecografia rappresenta, indubbiamente, un prezioso strumento per la diagnosi, il *follow-up* clinico e la terapia del sHPT. Viceversa, vi sono una scarsità di

dati relativamente alla diagnostica ecografica della tiroide e solo pochi *report* riguardanti la patologia nodulare tiroidea nei pazienti emodializzati. Nel presente lavoro, riportiamo il caso clinico di un giovane di 37 anni, in cui l'ecografia del collo ha messo in evidenza la presenza di una nodularità tiroidea isolata. Descriveremo il percorso diagnostico intrapreso e le definitive conclusioni istopatologiche di questo «insospettabile» nodulo tiroideo.

Parole chiave: Iperparatiroidismo secondario, Ecografia del collo, Ghiandole paratiroidi

Dichiarazione di conflitto di interessi: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Contributi economici agli Autori: Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo Barbera
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
P.O. Colleferro
Piazza Aldo Moro 1
00034 Colleferro (RM)
docvic@tiscali.it

Bibliografia

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
2. Frates MC, Benson CB. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237 (3): 794-800.
3. Hegedus L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.
4. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 329: 553-9.
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94: 335-9.
6. Kingsbury BF. The development of the human pharynx, I. *Am J Anat* 1915; 18 (3): 329-97.
7. Gordon J, Bennet AR, Blackburn CC, Manley NR. Gcm2 and Foxn1 mark early parathyroid- and thymus-specific domains in the developing third pharyngeal pouch. *Mech Dev* 2001; 103 (1-2): 141-3.
8. Manley NR, Blackburn CC. A developmental look at thymus organogenesis: where do the non-hematopoietic cells in the thymus come from? *Curr Opin Immunol* 2003; 15 (2): 225-32.
9. Hilfer SR, Brown JW. The development of pharyngeal endocrine organs in mouse and chick embryos. *Scan Electron Microsc* 1984; (Pt. 4): 2009-22.
10. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1975; 183: 271-5.
11. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 19 (3): 418-23.
12. Edis AJ, Purnell DC, van Heerden JA. The undescended «parathymus». An occasional cause of failed neck exploration for hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1979; 190 (1): 64-8.
13. Gilmour JR. The gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol* 1938; 46: 133.
14. Norris EH. Parathyroid glands and lateral thyroid in man: their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wsh* 1937; 26:247-94.
15. Weller GL. Development of the thyroid, parathyroid, and thymus glands in man.
16. *Contrib Embryol Carnegie Inst Wsh* 1933; 24:93-143
17. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med* 2008; 22 (2): 123-31.
18. Bhansali A, Masoodi SR, Bhasada S, et al. Ultrasonography in

- detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery. *Clin Endocrinol* 2006; 65 (3): 340-5.
19. Kettle AG, O'Doherty MJ. Parathyroid imaging: How good is it and how should it be done? *Semin Nucl Med* 2006; 36: 206-11.
 20. Smith JR, Oates ME. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: Patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2004; 24: 1101-15.
 21. Patel CN, Salahuddin HM, Lansdown M, et al. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010; 65: 278-87.
 22. Leupe PK, Delaere PR, Vander Poorten VL, et al. Pre-operative imaging in primary hyperparathyroidism with ultrasonography and sestamibi scintigraphy. *B-ENT* 2011; 7: 173-80.
 23. Shah S, Win Z, Al-Nahhas A. Multimodality imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 193-202.
 24. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: Comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 755-60.
 25. Lee L, Steward DL. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Ultrasound Clin* 2012; 7: 211-18.
 26. Parfitt MA. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; (52): 3-9.
 27. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary Hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (3): 982-9.
 28. Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patient. *Nephron* 1994; 68: 221-8.
 29. Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K, et al. Ultrasonographic evaluation of parathyroid hyperplasia. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2461-3.
 30. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, et al. Switch from calcitriol to paracalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: responsiveness is related to parathyroid gland size. *Hemodial Int* 2011; 15: 69-78.
 31. Onoda N, Kurihara S, Sakurai Y, et al. Evaluation of blood supply of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared to histopathology. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 3): iii34-7.
 32. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2305-14.
 33. Yamamoto M, Ogata H, Mizobuchi M, et al. Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 292-9.
 34. Vulpio C, Bossola M, Magalini SC, et al. Parathyroid-gland ultrasonography in clinical and therapeutic evaluation of renal secondary hyperparathyroidism. *Radiol Med* 2013; 118: 707-22.

TEST di VERIFICA

1) Qual è l'incidenza riportata negli Stati Uniti di carcinoma tiroideo?

- a) 10.000 nuovi casi/anno
- b) 11.000 nuovi casi/ anno
- c) 12.000 nuovi casi/ anno
- d) 13.000 nuovi casi/anno

2) All'indagine eco-color-Doppler il pattern vascolare nodulare tiroideo di tipo IIIa identifica:

- a) Presenza di segnale colore alla periferia della lesione nodulare
- b) Presenza di segnale colore all'interno della lesione nodulare
- c) Presenza di segnale colore all'interno della lesione nodulare coesistente con flusso marginale
- d) Segnale colore presente e diffuso in tutto il nodulo

3) Nel contesto clinico di iperparatiroidismo secondario (sHPT), l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nell'identificare le ghiandole paratiroidi iperplasiche è:

- a) 60%
- b) 64%
- c) 68%
- d) 72%

4) In corso di sHPT, l'aspetto ecografico delle ghiandole paratiroidi visualizzabili è:

- a) Isoecogeno, rispetto al parenchima tiroideo circostante
- b) Anecogeno, rispetto al parenchima tiroideo circostante
- c) Iperecogeno, rispetto al parenchima tiroideo circostante
- d) Ipocogeno, rispetto al parenchima tiroideo circostante

Le risposte corrette alle domande sono pubblicate su questo numero del *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche* Vol. 25, no. 4, pag. 322.