

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

***INDICAȚIA CHIRURGICALĂ ȘI CORELAȚII
ANATOMO-PATOLOGICE ÎN
HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR***

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. FLORIAN POPA

DOCTORAND

Dr. DUMITRAȘ MARINA

BUCUREȘTI 2017

CUPRINS

INTRODUCERE	4
PARTEA GENERALĂ	5
1. EMBRIOLOGIE, ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE	5
1.1 Embriologie	5
1.2 Anatomie	5
1.3 Histologie	6
2. FIZIOLOGIE	7
2.1 Fiziologia calciului	7
2.2 PTH-ul	7
2.3 Vitamina D	8
3. HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR	9
3.1 Definiția bolii	9
3.2 Etiopatogenie	9
3.3 Anatomie patologică	9
4. DIAGNOSTICUL HPS	10
4.1 Tablou clinic	10
4.2 Diagnostic paraclinic	11
4.3 Diagnostic diferențial	13
5. TRATAMENT	14
5.1 Tratament medicamentos	14
5.2 Tratament chirurgical	15
5.3 Complicații ale intervențiilor chirurgicale	16

6. EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII	18
6.1 Management și evoluție postoperatorie	18
6.2 Evoluție în lipsa tratamentului	18
PARTEA SPECIALĂ	19
7. SCOP ȘI OBIECTIVE	19
8. MATERIAL ȘI METODE	20
9. REZULTATE	21
10. DISCUȚII	40
CONCLUZII	45

INTRODUCERE

Tema hiperparatiroidismul secundar insuficienței renale cronice rămâne în actualitate, subiect de interes și preocupare pentru chirurgii generaliști pasionați de chirurgia endocrină, endocrinologi și pentru reanimatorii din întreaga lume.

Hiperparatiroidismul secundar (HPS) apare predominant la pacienții cu boală cronică de rinichi (IRC) reprezentând o afectare a homeostaziei minerale. Insuficiența renală, retenția de fosfat, deficiența de vitamina D și hipocalcemia determină o creștere patologică a secreției de PTH, însă patogeniza hiperparatiroidismului secundar nu este încă pe deplin înțeleasă.

Această teză de doctorat prezintă un studiu descriptiv retrospectiv pe 292 de pacienți dializați cronic și diagnosticați cu hiperparatiroidism secundar, ce au suferit o intervenție chirurgicală de tip paratiroidectomie în perioada octombrie 2011 – septembrie 2016 în cadrul Secției de Chirurgie Generală din cadrul Spitalului de Nefrologie “Dr. Carol Davila”.

Lucrarea prezintă 10 capitole grupate în două părți: generală și specială.

Studiul urmărește prezentarea unui tratament chirurgical eficient în ceea ce privește managementul pacienților dializați cronic care au dezvoltat hiperparatiroidism secundar.

Cu satisfacție îmi rezerv plăcerea de a mulțumi tuturor celor care au fost alături de mine în această întreprindere, colegilor cu care am colaborat la Spitalul Clinic de Nefrologie Carol Davila, care m-au înconjurat cu prietenie și sfaturile lor oferite necondiționat.

Profunde mulțumiri Dlui. Conf. Dr. Victor Strâmbu pentru sprijinul acordat permanent și pentru maniera elegantă în care conduce echipa chirurgicală din Spitalul de Nefrologie, din care am făcut și eu parte până de curând.

Toata gratitudinea Dlui. Prof. Florian Popa pentru căldura și atenția cu care m-a îndrumat constant în scurtul meu drum profesional și științific de până acum.

PARTEA GENERALĂ

1. EMBRIOLOGIE, ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE

Glandele paratiroide au fost descrise pentru prima dată de către Sir Richard Owen în 1850, în urma disecării unui rinocer care murise la Grădina Zoologică din Londra.

1.1 Embriologie

Glandele paratiroide superioare, se dezvoltă din porțiunea dorsală a pungii branhiale IV, în cursul săptămânii șase de viața embrionară, împreună cu glanda tiroidă, apoi în săptămânile 5-7 migrează inferior odată cu dezvoltarea lobilor tiroidieni, determinând poziționarea lor relativ constantă, la nivelul porțiunii superioare a lobilor tiroidieni.

Glandele paratiroide inferioare provin din punga brahială III, aceasta având în porțiunea sa distală două aripi: una dorsală și una ventrală. În săptămâna a cincea, epiteliul regiunii sale dorsale se diferențiază în paratiroidele inferioare, iar cea ventrală formează timusul. Apoi paratiroidele inferioare se separă de timusul ce continuă să migreze inferior, această separare explicând existența lor la nivelul polului inferior al tiroidei, ligamentului tireo-timic sau a coarnelor timice. Originea comună a glandelor paratiroide inferioare și a timusului în procesul comun de coborâre poate explica variabilitatea poziției anatomice a acestor glande, precum și existența glandelor ectopice și supranumerare situate de obicei de-a lungul traseului de coborâre.

1.2 Anatomie

Paratiroidele sunt glande mici, având formă ovalară, alungită, reniformă, cel mai frecvent ca un bob de grâu, cu dimensiuni ce nu depășesc înălțimea de 4-8 mm, lățimea de 2-4 mm și grosimea de 1-2 mm, greutate de 25-50 mg fiecare. Suprafața este netedă, cu o capsulă fină, de consistență renitentă, mai moale decât a tiroidei, culoarea normală este brun-gălbuie și prezintă un hil vascular propriu. Culoarea paratiroidelor diferă și de cea a grăsimii din vecinătate: grăsimea e galbenă, iar paratiroidele sunt de aspect brun închis. Paratiroidele sunt în număr de patru, dar pot exista și glandele supranumerare care pot fi în număr de 5, 6, sau 7.

Vascularizația este bogată, fiecare glandă având ramura arterială proprie care provine fie din artera tiroidiană inferioară, fie din anastomoza dintre cele două artere tiroidiene

superioară și inferioară. Venele se formează dintr-o rețea subcapsulară, sunt unice pentru fiecare glandă paratiroidă și se varsă în venele tiroidiene. Limfaticile sunt numeroase și se varsă în ganglionii cervicali profunzi. Inervația este simpatică, nervii pornesc din lanțul simpatic cervical, formează plexuri perivascularare și apoi pătrund în glandă.

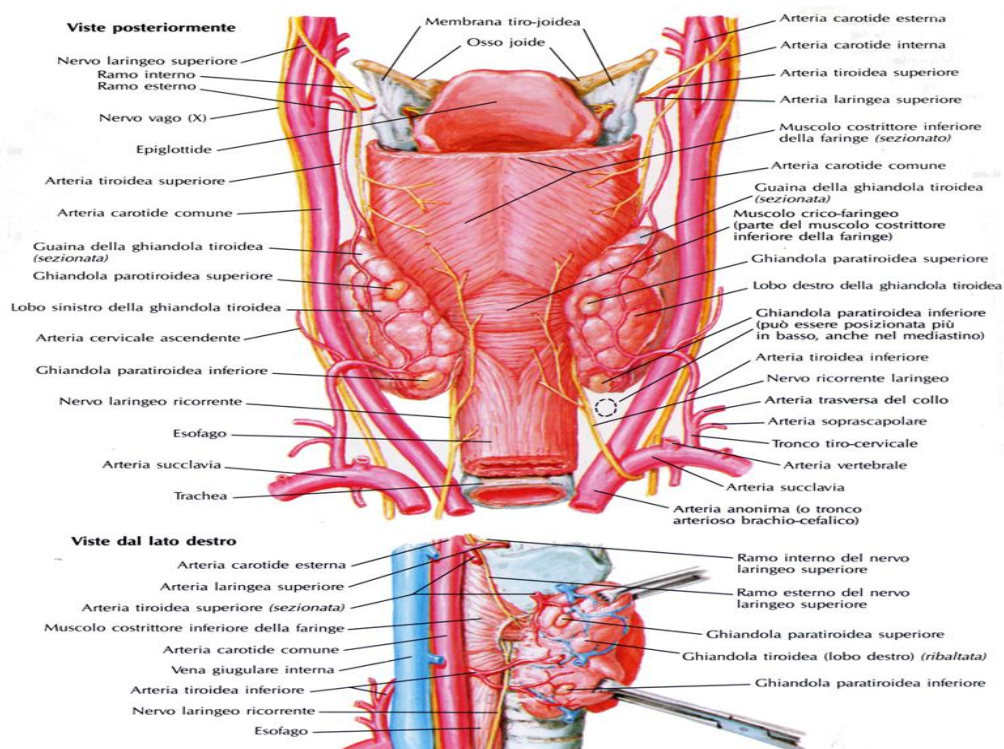


Fig. 1 Glandele paratiroide (preluat din Netter, Frank H.)

1.3 Histologie

Glandele paratiroide sunt învelite la exterior de câte o capsulă conjunctivă proprie, de unde pleacă septuri intraglandulare ce o vor împărți în mici lobuli. Paratiroidele conțin celule și țesut adipos. Celulele paratiroidelor sunt de două tipuri: principale și oxifile, însă funcția lor nu este bine cunoscută.

Celulele principale sunt poligonale și de mici dimensiuni, au rol în sinteza și secreția PTH-ului la nivelul reticulului endoplasmic și la nivelul aparatului Golgi, au dimensiuni de 4-8 μm ca diametru. Celulele principale paratiroidiene sunt organizate în cordoane celulare.

Celulele oxifile sunt poligonale, au dimensiuni mai mari și sunt în număr mai redus în comparație cu celulele principale paratiroidiene.

2. FIZIOLOGIE

Afectarea glandelor paratiroide determină un dezechilibru la nivelul calciului seric, cea mai evidentă manifestare clinică fiind hipercalcemia.

2.1 Fiziologia calciului

Ionii de calciu sunt cele mai importante molecule de semnalizare celulară, responsabile de controlul unui număr mare de procese celulare. Printre acestea se numără: diferențierea celulară, apoptoza, transmitia neuro-musculară, contracția musculară, secreția hormonală endocrină, neurocrină și exocrină, glicogenoliza și neoglucogeneza.

Calciul este implicat atât în procesele extracelulare cât și în cele intracelulare. Ambele tipuri de procese se bazează pe o concentrație constantă, riguros controlată, a calciului ionic. Influxul de calciu în celulă este utilizat ca sistem de semnalizare. Acest sistem de semnalizare conține un număr limitat de canale-transportor care permit ionilor de calciu să circule prin membranele celulare. Set point-ul reprezintă valoarea calcemiei în care secreția de PTH este redusă la jumătate.

2.2 PTH

Hormonul paratiroidian (PTH) este un hormon polipeptidic cu 84 de aminoacizi, fiind produs de celulele principale ale glandelor paratiroide.

Glandele paratiroide au un rol important în producerea și eliberarea PTH-ului. Formarea PTH-ului în glandele paratiroide se produce în urma a două clivări proteice succesive din precursori biologici de dimensiuni mai mari. În urma eliberării în circulație, PTH-ul este metabolizat la nivel hepatic (70%) și renal (20%), precum și în sânge, iar eliminarea sa se produce la nivel renal.

PTH-ul permite eliberarea calciului din oase. Reabsorbția osoasă reprezintă distrucția normală a oaselor de către osteoclaste. Acestea sunt indirect stimulate de către PTH, deoarece nu prezintă receptori pentru acest hormon. PTH-ul se leagă de osteoblaste, celulele responsabile de crearea osului și va determina creșterea activității acestora, inducând un efect indirect de stimulare a sintezei de IGF₁ și a altor factori de creștere, accelerând formarea osoasă.

2.3 Vitamina D

Vitamina D este un alt element esențial implicat în reglarea metabolismului fosfocalcic. Sinteza vitaminei D începe cu producția de previtamină D3 sub acțiunea razelor ultraviolete din 7-dehidrocolesterol din piele. Previtamina D3 este convertită în vitamina D3 (colecalfiferol) care este hidrolizată la rândul ei, în ficat pentru a produce 25-OH vitamina D3 (calcifediol). În rinichi, sub acțiunea α_1 -hidroxilazei se produce 1,25 (OH)₂-vitamina D3 (calcitriol) din calcifediol. Calcitriolul reprezintă forma activă a vitaminei D.

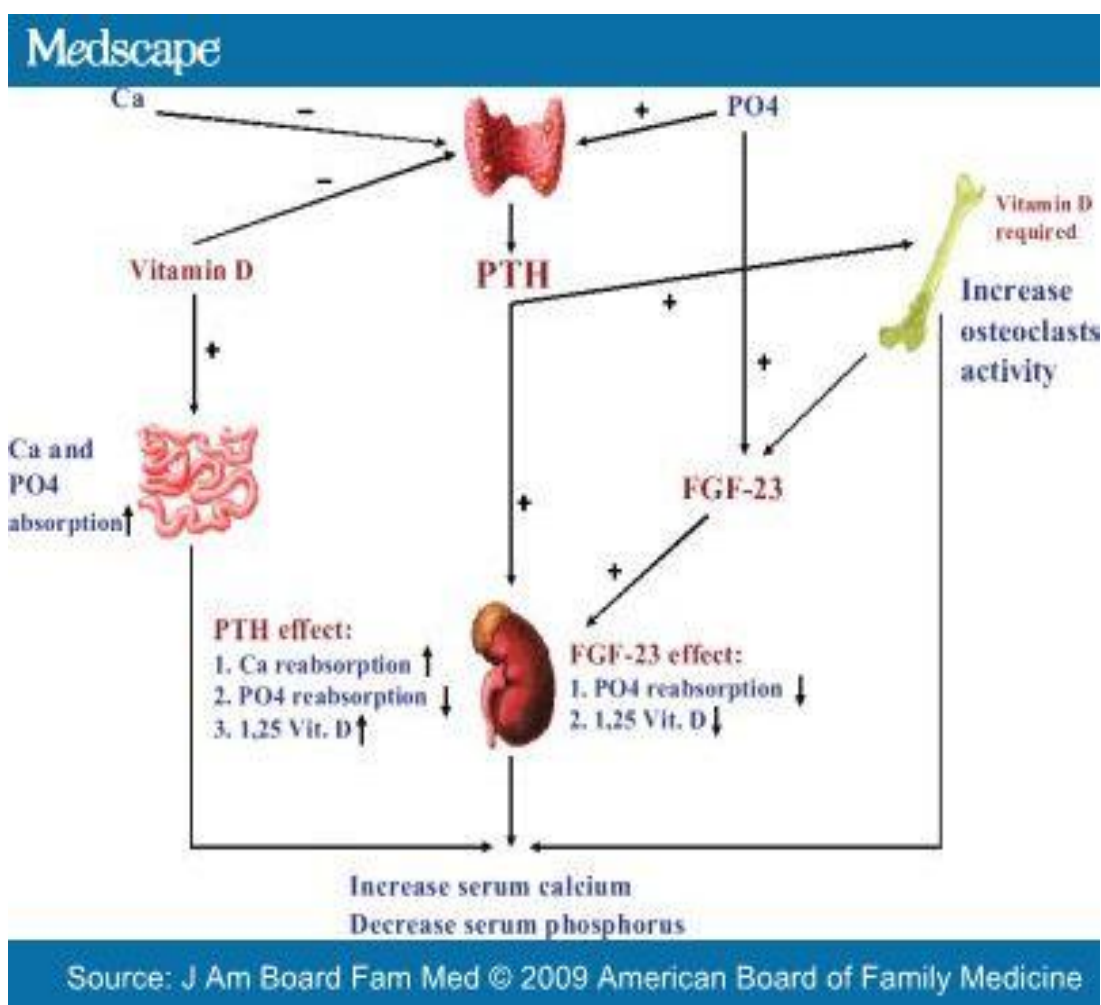


Fig. 2 Homeostazia calciului.

3. HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR

Boala cronică de rinichi (BCR) a fost definită ca afectare renală (modificări în testele sanguine sau urinare sau în investigațiile imagistice) independent de rata de filtrare glomerulară sau rata de filtrare glomerulară $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ pentru o perioadă mai lungă de 3 luni.

3.1 Definiția bolii

Hiperparatiroidismul secundar (HPS) este o afecțiune în cadrul căreia este tulburat echilibrul fosfo-calcic, cu scăderea concentrației serice a calciului și creșterea fosfatului, stimulând astfel o secreție crescută de PTH, remarcată aproape la toți pacienții dializați cronic. Prognosticul HPS este bun, dacă este diagnosticat precoce și este indicat un tratament adecvat gradului de severitate. Cele două variante de tratament recomandate sunt cel medicamentos și cel chirurgical, rezervat cazurilor refractare și cu simptomatologie severă.

3.2 Etiopatogenie

Din punct de vedere al etiologiei, există mulți factori etiopatogenici implicați:

- ✓ Alterarea producției renale de $1,25 (\text{OH})_2 \text{ D}$
- ✓ Hipocalcemia datorată ingestiei insuficiente și absorbției reduse
- ✓ Hiperfosfatemia datorată reducerii numărului de nefroni funcționali

3.3 Anatomie patologică

Din punct de vedere anatomo-patologic, în cadrul HPS s-a observat apariția hiperplaziei și a fost împărțită în două categorii: hiperplazie difuză și nodulară. În urma studiilor, s-a descoperit un număr mult mai mare de celule dezorganizate în cazul hiperplaziei nodulare decât în cea difuză, precum și valoarea set-point-ului calciului mult mai mare. Hiperplazia nodulară are o proliferare mult mai agresivă și prezintă o reglare anormală a secreției de PTH iar pacienții pot fi refractari la tratamentul medicamentos, paratiroidectomia fiind singurul tratament eficient.

4. DIAGNOSTICUL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

4.1 Tabloul clinic

Expresia clinică a hiperparatiroidismului secundar este extrem de variată și cuprinde manifestări renale, osoase, digestive, cardiovasculare și nervoase. Acestea apar încă din stadiile incipiente ale insuficienței renale cronice.

4.1.1 *Osteodistrofia renală*

Osteodistrofia renală cuprinde următoarele patologii: osteita fibrochistică, osteomalacia și boala oaselor adinamice, iar uneori se pot asocia.

Osteita fibrochistică este o afecțiune cu turn-over osos crescut. În stadiul V al BCR rinichii nu mai pot produce calcitriol, urmat de scăderea valorilor lui și determină stimularea secreției de PTH, care la rândul ei stimulează activitatea osteoblastelor și osteoclastelor și implicit, fenomenele de resorbție osoasă, rezultând o pierdere de masă osoasă și o înlocuire a acesteia cu țesut fibros.

Osteomalacia este caracterizată de un turn-over osos scăzut și de o mineralizare deficitară, fiind determinat de toxicitatea aluminiului, din punct de vedere histologic fiind caracterizată de oase cu conținut crescut în aluminiu și mineralizare defectuoasă.

4.1.2 *Manifestări cardiovasculare*

Un nivel seric crescut de PTH va stimula creșterea cantității de calciu necesară miocardului, pacienții cu un nivel al PTH > 495 pg/ml având un risc crescut de moarte subită. Un procent semnificativ de pacienți, care urmează ca și tratament hemodializa, prezintă modificări cardiovasculare, cele mai frecvente fiind hipertensiunea arterială (apare ca urmare a calcificărilor vasculare din tunica medie), valvulopatiile, hipertrofia ventriculară stângă (ca urmare a efectului trofic direct asupra miocitului), tulburările de ritm și de conducere.

4.1.3 *Alte tipuri de manifestări*

Pruritul este indus în principal de valorile crescute ale fosforului din boala cronică de rinichi și apare la nivelul pielii extremităților fiind rebel la tratamente locale și sistemice. În urma tratamentului chirurgical (paratiroidectomiei totale) s-a observat dispariția acestuia, fapt ce pare a sugera și implicarea secreției crescute a PTH-ului în etiologia sa.

Calcifilaxia este o manifestare excepțională, dar de o gravitate extremă și se caracterizează prin calcificare vasculară și necroză cutanată rapid progresivă a tegumentului abdomenului inferior, coapselor și feselor.

Anemia este o manifestare constantă la pacienții cu boală cronică de rinichi, cu o incidență crescută la cei hemodializați. Aparent, există o corelație între gradul de severitate al HPS și anemie. Un nivel crescut de PTH determină fibroza măduvei osoase, inhibând formarea eritropoietinei, care împreună cu hemodializa duc la scăderea numărului de hematii.

4.2 Diagnostic paraclinic

4.2.1 Teste de laborator

4.2.1.1 Dozare calciu și fosfor

Valorile normale la adult sunt: Ca ionic = 4-5.2 mg/dl și Ca total = 8.6-10 mg/dl;

P seric = 2.5-4.5 mg/dl. (27)

În cadrul hiperparatiroidismului secundar, valorile calciului sunt normale sau chiar scăzute, iar cele ale fosforului crescute.

4.2.1.2 Dozare PTH

Nivelul PTH-ului reprezintă gold-standardul în diagnosticul hiperparatiroidismului secundar. Există trei metode de dozare a PTH-ului: imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscentă (ECLIA), imunoenzimatică (EIA) și radioimunometrică, cea din urmă dovedindu-se a avea cea mai mare sensibilitate. Valorile normale pentru PTH-ul intact sunt de 17-73 pg/ml.

4.2.1.3 Dozarea vitaminei D

La pacienții cu boală cronică de rinichi apare o scădere a secreției de vitamina D datorită modificării abilității rinichiului de a produce, sub acțiunea enzimei numită α_1 -hidroxilaza, 1.25-(OH)₂ vitamina D (calcitriol) din calcifediol. S-a demonstrat că există o corelație între progresia bolii cronice de rinichi și gradul de hipovitaminoză D.

Se preferă în ultima perioadă, testarea 25-OH vitaminei D sau a calcitriolului deoarece reflectă rezervele organismului.

4.2.1.4 Markeri de turn-over osos

Cei doi markeri de turn-over osos crescut sunt reprezentați de nivelul de hidroxiprolină (marker al resorbției osoase) excretată urinar și de nivelul de fosfatază alcalină serică (marker al formării osoase).

4.2.2 Investigații imagistice

4.2.2.1 Examen radiologic

Se pot observa la pacienții cu HPS, prin examenul radiologic subțierea corticalei datorată resorbției osoase, precum și zone învecinate cu formare de os nou. În stadiile incipiente, resorbția este localizată la nivelul falangelor distale, porțiunii externe a claviculei și calotei craniene cu aspect de “sare și piper”.

4.2.2.2 Ecografia

Ecografia este cea mai puțin costisitoare, cea mai puțin invazivă și cea mai non iradiantă tehnică utilizată pentru a evidenția glandele paratiroide anormale, fiind un examen de primă intenție în HPS. Ecografia cervicală se realizează în teritoriul cuprins între unghiul mandibular și stern. La pacienții cu HPS toate glandele pot fi mărite (hipertrofiate) și similare ca mărime. Această metodă este foarte eficientă în vederea localizării glandelor paratiroide hipertrofiate și poate fi folosită pentru a identifica între 30-60% dintre glandele anormale la pacienții ce trebuie operați.

4.2.2.3 Scintigrafia

Sestamibi marcat la ^{99m}Tc este traserul utilizat la examenul scintigrafic, pentru a identifica glandele paratiroide hiperfuncționale. În zona tiroidiană, orice focar rezidual după evidențierea imaginilor, trebuie să fie considerat ca fiind paratiroidă, iar în afara zonei tiroidiene, orice imagine focalizată la gât, sau mediastin, în locațiile posibile ale glandelor paratiroide va fi considerat ca fiind o glandă paratiroidă ectopică sau supranumerară.

4.2.2.4 Tomografia computerizată (CT)

CT-ul cervico-mediastinal reprezintă examenul morfologic de rezervă, fiind indicat în cazul unui diagnostic neclar sau în caz de disconcordanță între imagistica funcțională și ecografie. Tomografia computerizată poate evidenția glandele paratiroidiene hiperplaziate situate în zona traheo-esofagiană și este foarte utilă în vederea depistării glandelor

ectopice din mediastinul anterior, unde ecografia nu reușește vizualizarea țesutului paratiroidian.

4.2.2.5 Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

Glandele paratiroide ce prezintă hiperfuncție apar la examenul RMN cervico-mediastinal ca fiind izo-intense în secvența T1 și cu hipersemnal în secvența T2. În cazul leziunilor degenerative sau fibroase apare hiposemnalul atât în T1, cât și în T2. Dezavantajele RMN-ului sunt reprezentate de costuri, claustrofobia pacientului și durata crescută a examinării.

4.3 Diagnostic diferențial

În cadrul hiperparatiroidismului secundar diagnosticul diferențial se poate face cu o gamă variată de afecțiuni, cum ar fi: boala celiacă, hipovitaminoza D, afecțiuni pancreatice ce asociază malabsorbție, aport insuficient de calciu, intoleranță la lactoză, pseudohipoparatiroidism, rabdomioliză, sepsis, etc.

5. TRATAMENT

5.1 Tratament medicamentos

Se urmărește administrarea unui tratament de prevenție în ceea ce privește hiperparatiroidismul secundar, preferabil înainte ca pacienții să fie înscriși în programul de dializă cronică, deoarece s-a observat că hiperplazia glandelor paratiroide apare cu mult timp înaintea inițierii dializei. Tratamentul medicamentos se poate iniția din momentul în care se decelează o valoare a PTH-ului superioară celei menționate în ghiduri.

5.1.1 *Scăderea aportului de fosfați din dietă*

Unul dintre factorii majori implicați în apariția hiperparatiroidismului secundar o reprezintă retenția de fosfați, astfel că un control riguros al nivelului de fosfat seric este foarte important în profilaxia și tratamentul HPS. Scăderea aportului de fosfați din dietă este prima măsură de profilaxie.

5.1.2 *Chelatori de fosfați*

În prezent sunt utilizați chelatorii de fosfați de tipul: carbonat de calciu, acetat de calciu, sevelamerul, care sunt administrați aproape tuturor pacienților, în mod special celor aflați în programul de dializă cronică.

5.1.3 *Preparate de vitamina D*

O altă cauză de persistență a simptomatologiei HPS o reprezintă deficitul de vitamina D. Calcitriolul, cel mai activ metabolit al vitaminei D, are un rol important în controlul sintezei și secreției de PTH.

Analogii de vitamina D cei mai utilizați în prezent sunt pericalcitolul și doxercalciferol cu efect inhibitor asupra secreției de PTH, a hiperplaziei glandelor paratiroide, și care asigură un nivel normal al calcemiei și fosfatemiei.

5.1.4 *Agenți calcimimetici*

Calcimimeticele acționează prin realizarea supresiei secreției de PTH fără a produce o creștere semnificativă a calcemiei și fosfatemiei. Calcimimeticele administrate încă din stadiile incipiente ale bolii cronice de rinichi pot duce la o apariție tardivă a hiperplaziei glandelor paratiroidiene, cel mai utilizat fiind Cinacalcetol.

5.2 Tratament chirurgical

În hiperparatiroidismul secundar, obiectivele tratamentului chirurgical sunt de a ameliora simptomele datorate secreției crescute de PTH, precum și de a evita hipoparatiroidismul manifestat prin hipocalcemie postoperatorie.

ALGORITM PENTRU STABILIREA INDICAȚIEI CHIRURGICALE:

- ✓ Hipercalcemie >12 mg/dl, rezistentă la tratament medicamentos și dializă.
- ✓ Normocalcemie cu:
 - Modificări radiologice sau histomorfologice specifice osteodistrofiei renale severe (rupturi tendinoase, resorbție subperiostală, osteoliza extremităților falangelor, corticala osoasă subțiată cu aspect striat, osul trabecular cu aspect flu, transparent)
 - Fracturi spontane în os patologic
 - Dureri osteo-articulare (zone solicate mecanic: durerea la nivelul călcâiului; aspect de pseudo-gută pentru articulații)
 - Fosfataza alcalină crescută
 - Hiperfosfatemie (cu valoarea produsului fosfo-calcic > 70) refractară la tratament medicamentos (chelatori de fosfat) și dializă.
 - Prurit sever rezistent la tratamente locale și sistemice.
 - Hipertrofie a glandelor paratiroide (imagistic confirmată)
 - Calcifilaxia (calcificări de țesuturi moi: periarticulare, vasculare, viscereale, cutanate)
 - Anemie rezistentă la eritropoietină
 - $PTH > 800$ pg/ml.

Exista trei tehnici chirurgicale de bază în tratamentul hiperparatiroidismului secundar:

- ✓ Paratiroidectomia totală
- ✓ Paratiroidectomia totală cu autotransplant imediat
- ✓ Paratiroidectomia subtotală

5.2.1 Paratiroidectomia totală

Intervenția trebuie planificată la o zi după ce pacientul a făcut ședința de dializă. În prima etapă se obține accesul la nivelul lojei tiroidiene printr-o incizie cervicală anterioară de tip Kocher. După realizarea inciziei tegumentare, subcutanate și controlul hemostazei se vor decola platisma și mușchii situați sub ea: sternohioid și sternotiroid, urmată de expunerea glandei tiroide. Locul de intersecție al nervului laringeu recurent cu artera

tiroidiană inferioară reprezintă un reper important pentru chirurgii pasionați de chirurgia endocrină, pentru că, glandele paratiroide superioare și inferioare se găsesc în vecinătatea acestei zone. Este imperios necesară identificarea a cel puțin patru glande paratiroide. Dacă se găsesc mai puțin de patru atunci trebuie verificate situsurile ectopice ale glandelor paratiroide. După excizia a cel puțin patru glande paratiroide, se realizează inserția tubului de dren la nivelul lojei tiroidiene, capitonajul plăgii, sutura cu fire separate sau cu agrafe metalice.

5.2.2 Paratiroidectomia totală cu autotransplant imediat

Etapele paratiroidectomiei sunt identice, se excizează toate cele patru glande paratiroide, plus cele supranumerare în cazul în care sunt identificate. Avantajele metodei sunt: eficientă, sigură, iar în caz de recurență se poate extrage țesutul paratiroidian implantat sub anestezie locală. Se autotransplantează aproximativ 50 mg țesut paratiroidian la nivelul țesutului subcutanat al antebrațului, presternal, abdominal, în mușchiul sternocleidomastoidian.

5.2.3 Paratiroidectomia subtotală

În paratiroidectomia subtotală are loc excizia totală a trei glande, cea de-a patra fiind rezecată subtotal. Etapele intervenției sunt identice cu cele ale paratiroidectomiei totale, cea mai mică fiind excizată astfel încât să rămână in situ circa 30-50 mg de țesut paratiroidian vascularizat pentru a preveni hipocalcemia postoperatorie.

5.3 Complicații ale intervențiilor chirurgicale

5.3.1 Complicații imediate

5.3.1.1 Infecția

Apariția unei infecții este destul de rară în cadrul primei sau celei de-a doua intervenții chirurgicale la nivelul gâtului, iar profilaxia antibiotică nu este recomandată, chiar și în cazul inciziilor mari lăsând o cicatrice acceptabilă din punct de vedere estetic.

5.3.1.2 Hematomul acut

Hematomul acut are drept cauză lezarea unui vas mediu sau mare ce determină acumularea unei cantități de sânge în spațiul subcutanat și la nivelul lojei tiroidiene. Debutul este brutal, cu fenomene de compresie a traheei și hipotensiune marcată. Pentru

evitarea acestei complicații postoperatorii, hemostaza trebuie să fie realizată extrem de minuțios.

5.3.1.3 Dispneea acută inspiratorie

Poate fi de cauză:

- ✓ Chirurgicală: lezarea ambilor nervi laringei recurenți cu pareza acestora
- ✓ Anestezică: edem glotic
- ✓ Mixtă: lezarea unui nerv laringeu recurent combinată cu edem glotic.

Nervul laringeu recurent este cel mai expus riscului de lezare în chirurgia paratiroidiană.

5.3.1.4 Criza de tetanie

Hipocalcemia postoperatorie apare la majoritatea pacienților care au suferit o paratiroidectomie totală, fiind determinată de hipoparatiroidismul secundar intervenției chirurgicale. Tratamentul crizei de tetanie constă în administrarea parenterală de preparate de calciu și vitamina D.

5.3.1.5 Emfizem subcutanat

Emfizemul subcutanat apare în caz de lezare minoră a traheei și necesită o reintervenție rapidă pentru sutură sau aplicarea unui patch la nivelul zonei de continuitate, evitând crearea unei fistule traheo-cutanate.

5.3.2 Complicații tardive

5.3.2.1 Hipoparatiroidism cronic

Hipoparatiroidismul cronic survine de obicei la pacienții supuși paratiroidectomiei totale și vor necesita tratament cronic cu vitamina D și preparate de calciu.

5.3.2.2 Hipoparatiroidism persistent

Hipoparatiroidismul persistent se caracterizează prin persistența hipercalcemiei imediat postoperator, sau în primele 6 luni după paratiroidectomie, fiind determinat de existența glandelor supranumerare neidentificate sau de lipsa exciziei tuturor celor patru glande paratiroide la prima intervenție. Tratamentul este reprezentat de reintervenție chirurgicală.

5.3.2.3 Hipoparatiroidism recurent

Hipoparatiroidismul recurent reprezintă reapariția hipercalcemiei la un pacient care a prezentat postoperator valori normale ale calcemiei sau în primele 6 luni după intervenție. Se poate datora: lipsei extirpării celor patru glande paratiroide la prima intervenție sau existenței glandelor supranumerare, reintervenția fiind absolut necesară.

6. EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

După diagnosticarea hiperparatiroidismului secundar la un pacient dializat cronic, următorul pas este reprezentat de inițierea cât mai precoce a tratamentului medicamentos. În caz de neresponsivitate la terapia medicamentoasă, pacientului îi va fi recomandat tratamentul chirurgical.

6.1 Management și evoluție postoperatorie

Scăderea concentrației de PTH după o paratiroidectomie efectuată cu succes este de obicei însoțită de un declin rapid al nivelului de calciu. Pacienții cu turn-over osos crescut prezintă riscul unei hipocalcemii severe persistente, cunoscută sub numele de “hungry bone syndrome”.

6.2 Evoluție în lipsa tratamentului

Hiperparatiroidismul secundar este o boală progresivă, iar în cazul în care nu este controlată prin tratament fie medicamentos, fie chirurgical va produce complicații ce vor crește mortalitatea și morbiditatea.

PARTEA SPECIALĂ

7. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectivele acestui studiu sunt de a prezenta cele mai bune soluții în ceea ce privește managementul pacienților cu boală cronică renală stadiul V și hiperparatiroidism secundar, de a stabili indicația chirurgicală standardizată la acești pacienți, a evidenția importanța și eficiența paratiroidectomiei totale în cadrul tratamentului chirurgical, a evidenția diferitele forme anatomo-patologice întâlnite și existența unor corelații între valoarea PTH-ului preoperator și forma anatomo-patologică întâlnită.

8. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul realizat este de tip descriptiv, retrospectiv, a fost efectuat la Spitalul Clinic de Nefrologie "Carol Davila" București, pe secția de Chirurgie Generală și a inclus 292 de pacienți cu dializă cronică și hiperparatiroidism secundar, care au suferit o intervenție chirurgicală de tipul paratiroidectomie, în perioada octombrie 2011 - septembrie 2016.

Pentru selecția pacienților au fost elaborate criterii de includere și de excludere.

Criterii de includere:

- ✓ Pacientul a fost supus intervenției chirurgicale (paratiroidectomie totală cu/fără autotransplant sau subtotală).
- ✓ Pacientul să fie dializat de cel puțin un an.
- ✓ Prezența simptomelor: osteo-musculo-articulare, neuropsihice, a pruritului și a calcifilaxiei.
- ✓ Glandele paratiroide mărite de volum (confirmare prin imagistică) și hiperplaziate (confirmare prin examenul anatomo-patologic).
- ✓ Valoarea PTH-ului mai mare de 800 pg/ml.

Criterii de excludere:

- ✓ Pacienții care au fost diagnosticați cu hiperparatiroidism primar în urma investigațiilor imagistice preoperatorii și a examenului anatomo-patologic postoperator.
- ✓ Pacienții nedializați.

Informațiile au fost preluate din baza de date a secției de chirurgie generală, foile de observație ale pacienților, programul Hipocrate și protocolul operator.

Pacienții incluși în lotul de studiu au fost analizați statistic în funcție de următorii parametri: vârstă, sex, simptome, comorbidități asociate, prezența virusurilor hepatice, tipul de dializă urmat, durata perioadei de dializă, fosfataza alcalină, transferina serică, PTH preoperator, calciu preoperator, explorări imagistice, tipul intervenției chirurgicale, PTH postoperator, calciu postoperator, examen anatomo-patologic, complicații postoperatorii

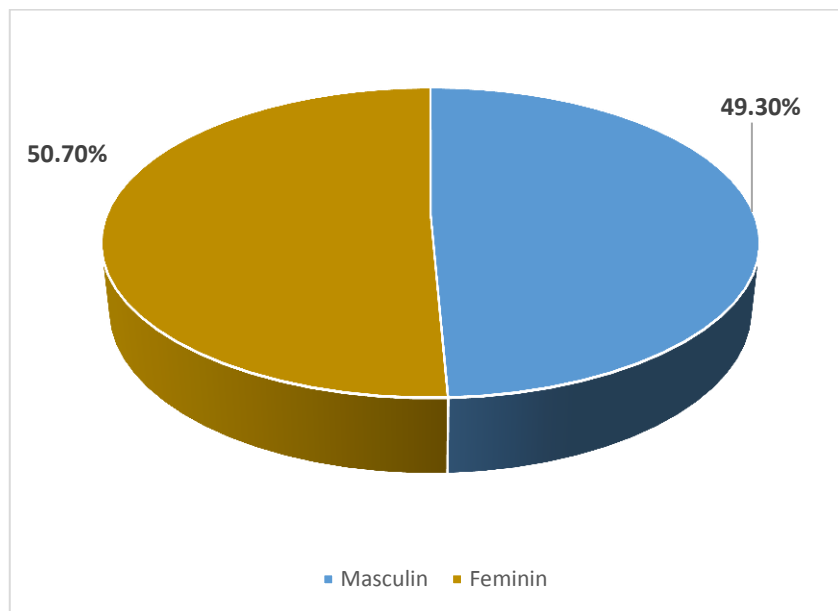
Pentru prelucrare statistică s-a folosit programul IBMSPSS STATISTICS 21.

Toate informațiile din baza de date a secției de Chirurgie Generală, din programul Hipocrate și din protocolul operator au fost stocate electronic într-un fișier Excel și apoi prelucrate statistic.

9. REZULTATE

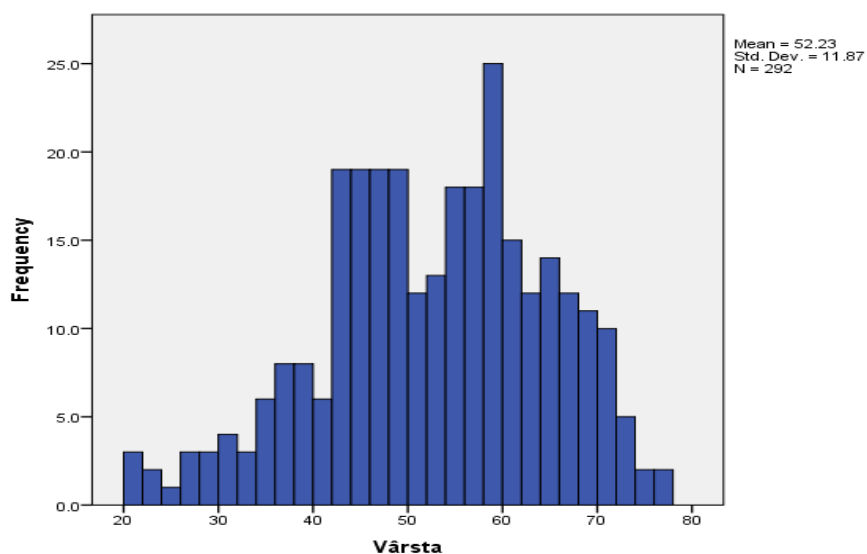
9.1 CARACTERISTICILE LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE SEX ȘI VÂRSTĂ.

În lotul studiat au fost incluși 292 de pacienți dintre care 49.3% bărbați (144) și 50.7% (148) femei supuși intervenției de paratiroidectomie cu vârste cuprinse între 21-77 ani.

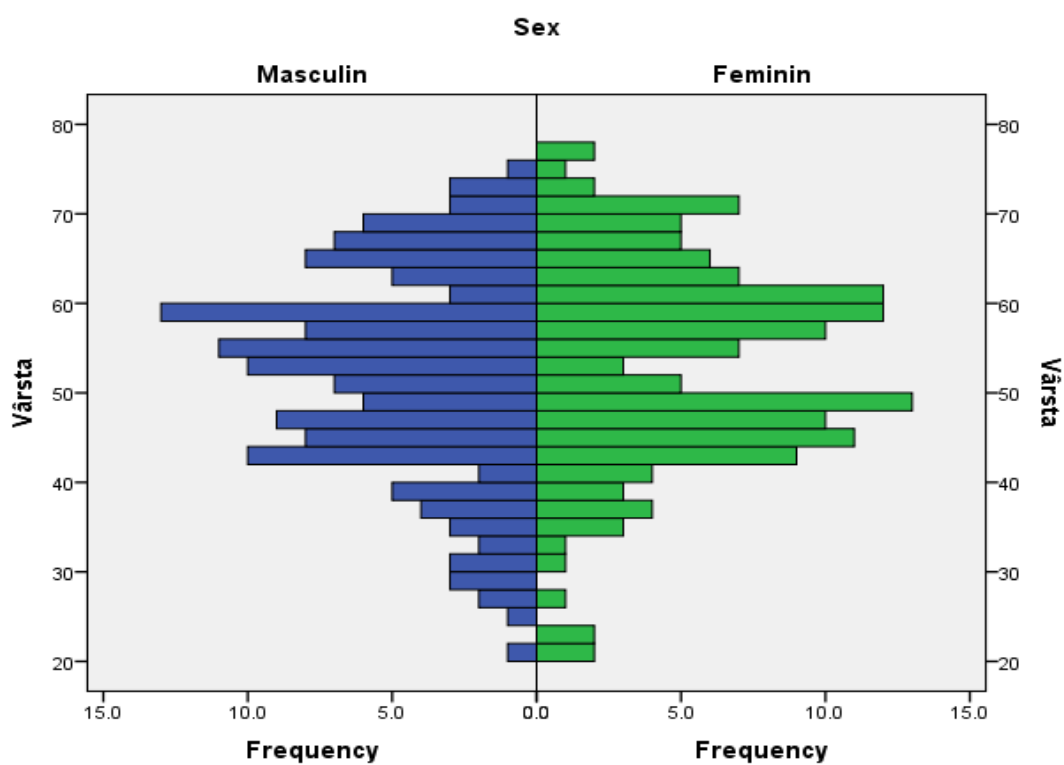


9.1 A – Distribuția lotului în funcție de sex

Vârsta medie pe lotul studiat a fost de 52.23 ani - aproximativ 52 ani și 3 luni – (deviația standard 11.87; CI: [50.86; 53.60]), fără a se înregistra diferențe majore între sexe. Vârsta medie a pacienților de sex masculin a fost de 51.58 ani (deviație standard 11.940, CI: [49.62; 53.55]), iar cea a pacienților de sex feminin a fost 52.86 ani (deviație standard 11.809, CI: [50.94; 54.78]).

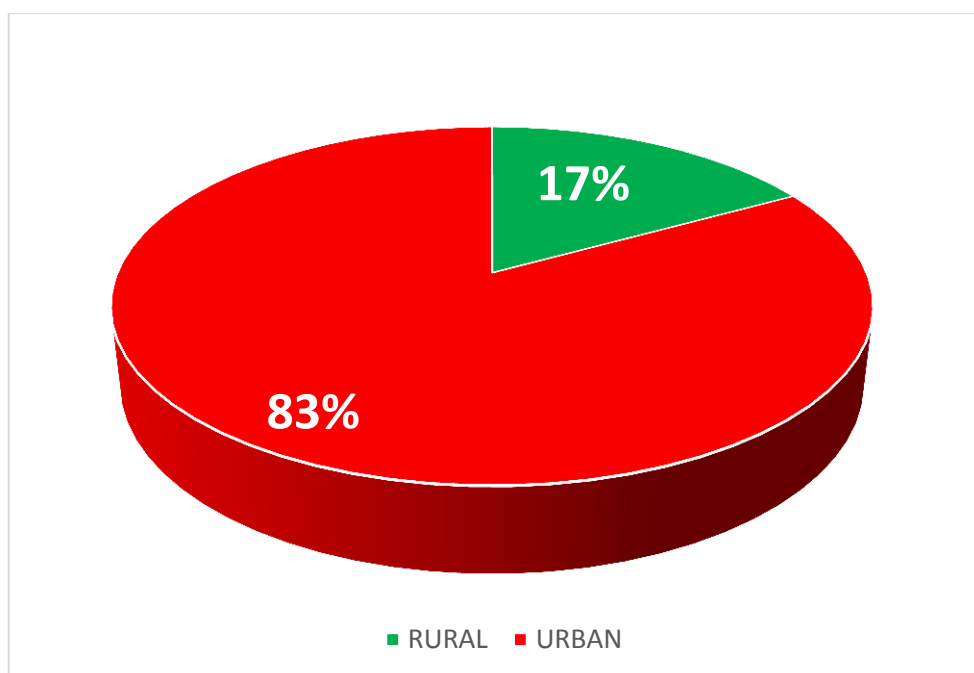


9.1 B - Distribuția grafică a lotului în funcție de vârsta pacientului.



9.1 C - Distribuția grafică a lotului în funcție de sex și vârstă.

Din punct de vedere al mediului de viață, 83% dintre pacienți provin din mediul urban și 17% din mediul rural, majoritatea pacienților fiind dispensarizați teritorial.



9.1 D - Distribuția grafică a lotului în funcție de caracteristicile demografice

9.2 DISTRIBUȚIA LOTULUI

9.2.1 Tipul de dializă

Hiperparatiroidismul secundar apare la aproximativ 40% dintre bolnavii cu insuficiență renală cronică stadiul V, în program de hemodializă sau dializă peritoneală. Dintre cei 292 de pacienți, 16 pacienți adică 5.5% urmează dializă peritoneală și 276 pacienți, adică 94.5% hemodializă. Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta medie sau sexul între pacienții care fac un tip de dializă sau altul.

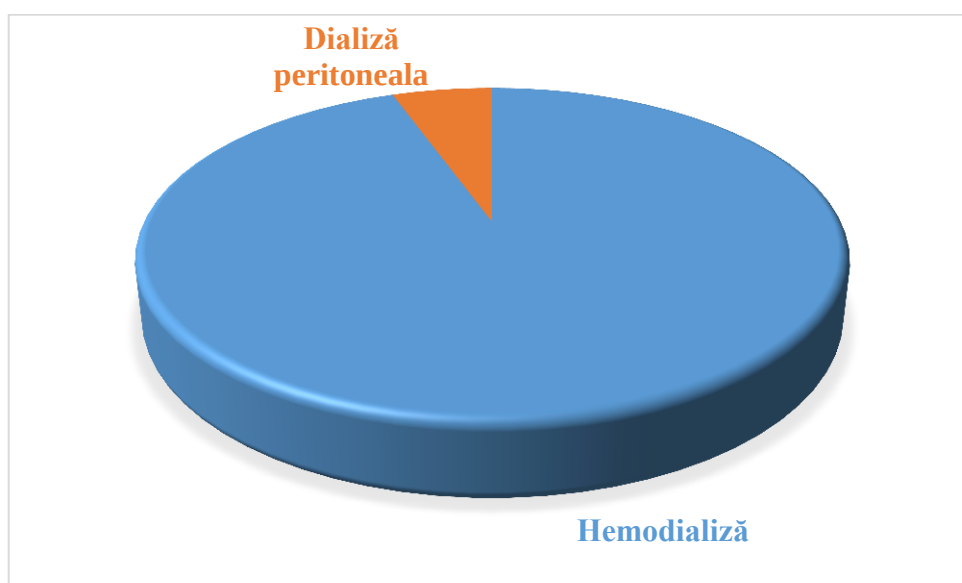
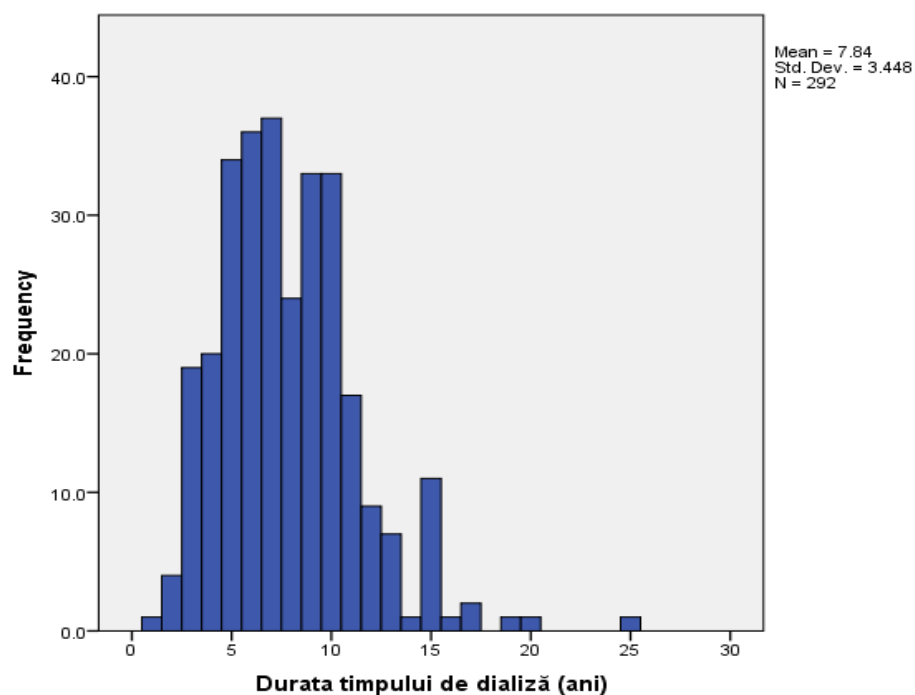


Figura 9.2.1 - Distribuția grafică a lotului în funcție de tipul de dializă.

9.2.2 Durata timpului de dializă

Pentru lotul de pacienți incluși în studiu, durata timpului de dializă a luat valori cuprinse în intervalul: 1 și 25 de ani, cu o durată medie de 7.84 ani – aproximativ 7 ani și 10 luni - (deviație standard 3.448; CI: [7.44; 8.24]), fără a se înregistra diferențe majore între sexe sau în funcție de prezența virusurilor hepatice. Cu cât durata perioadei de dializă este mai lungă cu atât pacientul are mai multe șanse să dezvolte hiperparatiroidism secundar. În cadrul lotului studiat, majoritatea pacienților au dezvoltat HPS după o perioadă de minim un an.



9.2.2- Distribuția grafică a lotului în funcție de durata timpului de dializă

9.2.3 Simptome

Prezența simptomelor reprezintă unul dintre criteriile necesare efectuării paratiroidectomiei, cele mai frecvente fiind cele osteo-musculo-articulare după cum se poate observa în tabelul 9.2.4.

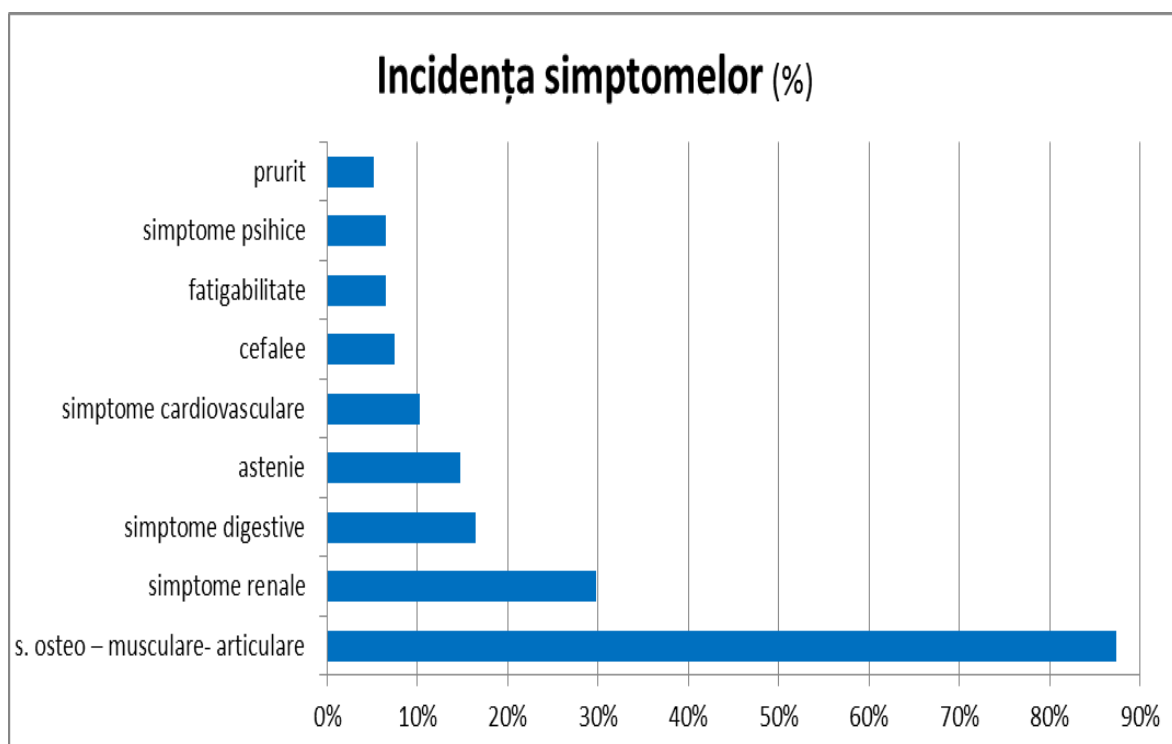


Figura 9.2.3 - Distribuția grafică a lotului în funcție de simptome.

Dintre simptomele raportate la cei 292 de pacienți studiați, se remarcă:

- Simptome osteo – musculo – articulare: la 255 pacienți (87.33%), iar defalcăt:
 - ✓ Simptome osoase (resorbție subperiostală la 243 pacienți (adică 83.2%)
 - ✓ Simptome articulare (dureri articulare, rupturi tendinoase, tendinite): la 211 pacienți (72.3%)
 - ✓ Simptome musculare (fasciculații, contracturi musculare, parestezii musculare): la 36 pacienți (12.3%)
- Simptome renale (dureri în lombă, suprapubian, la pacienții cu o diureză prezentă de circa 100 ml/24 de ore): la 87 pacienți (29.8%)
- Simptome digestive (sindrom dispeptic): la 48 pacienți (16.4%)
- Astenie: la 43 pacienți (14.7%)
- Simptome cardiovasculare (palpitații): la 30 pacienți (10.3%)
- Cefalee: la 22 pacienți (7.5%)
- Fatigabilitate: la 19 pacienți (6.5%)
- Simptome psihice: la 19 pacienți (6.5%)
- Prurit: la 15 pacienți (5.1%)

Au fost raportate și alte simptome precum: fracturi în os patologic, parestezii, simptome oculare, genitale, hepatice, pulmonare, tiroidiene, fiecare cu o incidență mică, întâlnite la 1-3 pacienți (fiecare reprezentând între 0.34% și 1.03% din totalul pacienților). În general, incidența simptomelor este echilibrată pe sexe. Singura asociere semnificativă statistic dintre sexul pacienților și incidența simptomelor se remarcă în cazul fatigabilității, unde dintre cei 19 pacienți la care a fost raportată, 14 au fost bărbați (73.7%). Testarea asocierii a fost realizată cu testul Chi-pătrat, intensitatea legăturii dintre variabilele testate fiind slabă. Aceasta înseamnă că există o ușoară tendință de asociere a fatigabilității cu sexul masculin ($\phi = -0.129$, $p = 0.28$).

Deși incidența anumitor simptome este ușor mai crescută în rândul femeilor (cefalee, simptome psihice, renale, articulare și osoase), asocierea acestora cu sexul nu este semnificativă din punct de vedere statistic.

9.3 COMORBIDITĂȚI

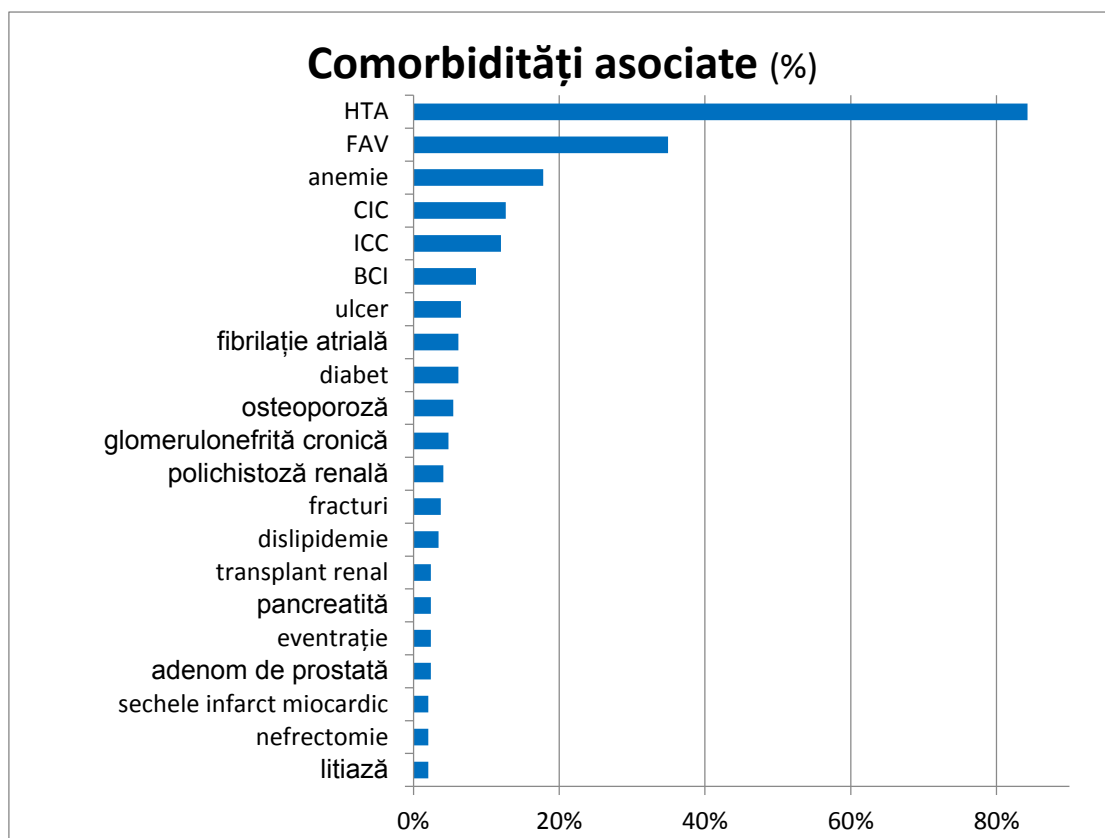


Figura 9.3 - Distribuția lotului în funcție de comorbidități.

Între comorbiditățile raportate, se remarcă:

- HTA, la 246 pacienți (84.2%), cea mai frecventă în lotul de studiu, în concordanță cu literatura de specialitate.
- FAV dobândită funcțională sau trombozată la 102 pacienți (34.9%), a doua ca frecvență, cei mai mulți pacienți dintre cei incluși în lotul de studiu, fiind hemodializați pe fistulă arterio-venoasă, sau pe cateter de hemodializă inserat pe vena jugulară internă.
- Anemie secundară bolii cronice renale la 52 pacienți (17.8%), dintre care cu formă severă de anemie doar 2 pacienți.
- CIC la 37 pacienți (12.7%)
- ICC la 35 pacienți (12%)
- BCI la 25 pacienți (8.6%)
- Ulcer (gastric și duodenal), la 19 pacienți (6.5%)
- Diabet (tip I și II), fibrilație atrială la 18 pacienți (6.2%)

- Osteoporoză la 16 pacienți (5.5%)
- Glomerulonefrită cronică, la 14 pacienți (4.8%)
- Polichistoză renală, la 12 pacienți (4.1%)
- Fracturi (de col femural, bazin, claviculă, calcaneu, pe os patologic), la 11 pacienți (3.8%)
- Dislipidemie la 10 pacienți (3.4%)
- Adenom de prostată, eventrație postoperatorie, transplant renal nefuncțional în antecedente, pancreatită (acută și cronică), la 7 pacienți (2.4%)
- Litiază (renală și reno-ureterală), nefrectomie în antecedente, sechele infarct miocardic, la 6 pacienți (2.1%)
- Obezitate (gradul II și III), trombocitopenie, stenoza mitrală, BAV, hernie inghinală, hernie ombilicală, tulburare depresivă, la 5 pacienți (1.7%)
- Gastrită cronică, tulburare anxioasă, la 4 pacienți (1.4%)

În cadrul lotului studiat, au fost identificate și alte comorbidități într-un procent de 1%: infarct miocardic, hipotiroidism, sechele AVC, sechele TBC, BRD, astm bronșic, etc.

Deși majoritatea comorbidităților tind să aibă o incidență similară pe sexe, există câteva care din punct de vedere statistic sunt asociate cu sexul pacientului. De exemplu, incidența ICC (insuficiență cardiacă cronică) tinde să fie mai mare în rândul bărbaților, însă asocierea dintre ICC și sexul masculin este una slabă ($\phi = -0.121$, $p = 0.039$). Altă afecțiune întâlnită mai des în rândul bărbaților decât al femeilor a fost fibrilația atrială, asocierea nefiind însă semnificativă statistic. De asemenea, între BCI (boala cardiacă ischemică) și sexul feminin există din punct de vedere statistic o tendință ușoară de asociere ($\phi = 0.155$, $p = 0.007$). Afecțiuni cu o incidență mai mare în rândul femeilor au fost anemia, hipertensiunea arterială și osteoporoza, dar asocierea cu sexul feminin nu este semnificativă statistic în lotul studiat.

9.4 PREZENȚĂ VIRUS B și C

Un parametru foarte important ce trebuie evaluat în cazul efectuării oricarui tip de intervenție chirurgicală la pacientul cu hiperparatiroidism secundar și dializat cronic este reprezentat de prezența virusurilor hepatice B și C. Virusul B a fost depistat la 22 de pacienți, reprezentând 7.5% din totalul pacienților studiați, virusul C a fost depistat la 41 de pacienți, reprezentând 14% din totalul pacienților, prezența ambelor virusuri a fost înregistrată la 8 pacienți, adică la 2.7% din pacienții incluși în studiu. Incidența virusurilor

pe sexe tinde să fie similară – 10 bărbați, respectiv 12 femei cu virusul B; 21 bărbați, respectiv 20 femei cu virusul C. Prezența concomitentă a ambelor tipuri de virusuri este de 3 ori mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor – 75% dintre pacienții care prezintă ambele virusuri sunt bărbați. Se remarcă o vârstă medie mai scăzută în rândul pacienților la care virusurile B și C sunt prezente concomitent. Aceștia sunt mai tineri cu aproximativ 7.5 ani comparativ cu cei la care a fost depistat un singur tip de virus sau nici unul.

Vârsta medie a pacienților cu virusul B este 52.45 ani (deviație standard 11.998, CI: [46.72; 58.19]).

Vârsta medie a pacienților cu virusul C este 53.17 ani (deviație standard 11.013, CI: [49.69; 56.65]).

Vârsta medie a pacienților cu virusurile B și C este 45 ani (deviație standard 9.134, CI: [37.36; 52.64]).

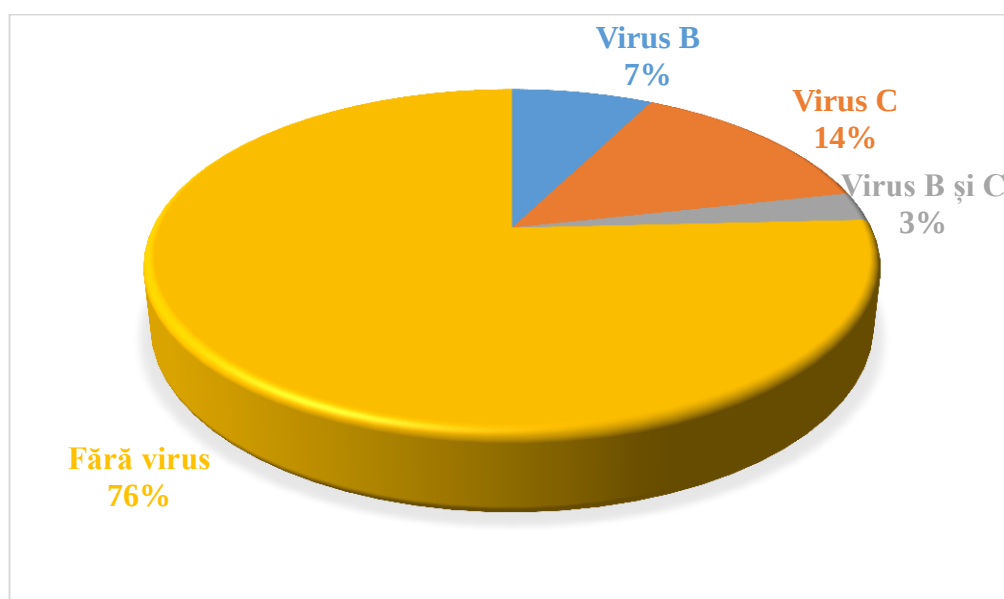


Figura 9.4 A - Distribuția grafică a lotului în funcție de prezența virusurilor hepatice B și C

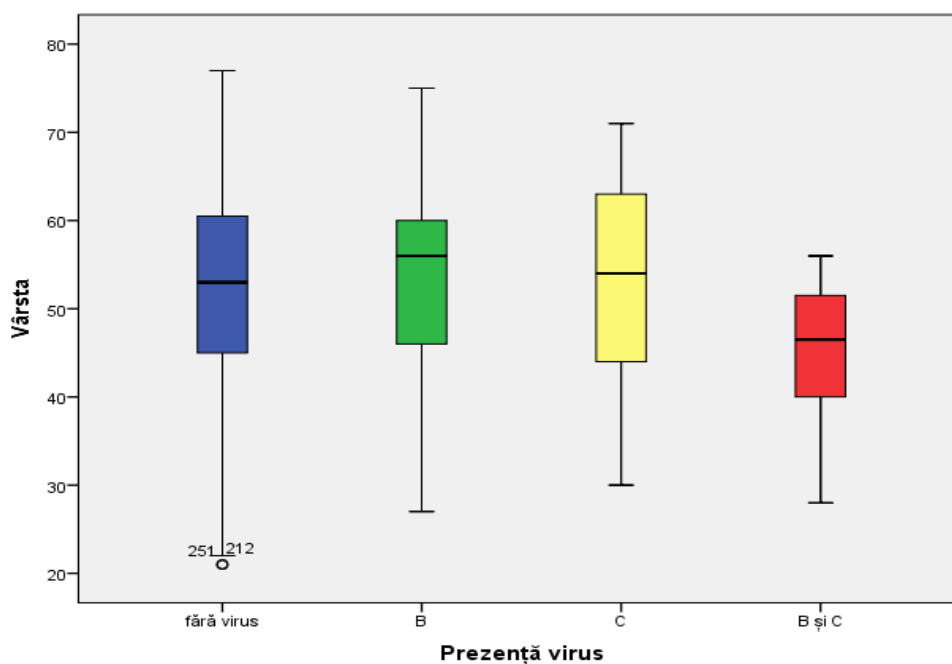


Figura 9.4 B - Distribuția grafică a lotului în funcție de vârstă și prezența virusurilor hepatice

9.5 TABLOU BIOLOGIC

Diagnosticul pozitiv de hiperparatiroidism secundar a fost susținut prin dozarea parathormonului, a fosfatazei alcaline și a transferinei serice. PTH-ul a avut o valoare medie de 1655 pg/ml (valori normale: 17.3-73 pg/ml). Fosfataza alcalină și transferina au avut valori medii de 248.5 UI/l, respectiv 151.95 mg/dl.

Fosfataza alcalină

Fosfataza alcalină în lotul de studiu acoperă o plajă de valori cuprinsă în intervalul 26 -1616 U/l, jumătate dintre pacienții studiați înregistrând valori ale acesteia sub 189 U/l.

Un număr de 52 pacienți (17.8%) au înregistrat valori normale ale fosfatazei alcaline cuprinse în intervalul 30 – 120 U/l, în timp ce la 239 pacienți, adică la 81.8%, au fost înregistrate valori peste normal. Un singur pacient (0.3%) a avut fosfataza alcalină sub limita normală. Din aceste date statistice concluzionăm că majoritatea pacienților prezentau deja preoperator semne clinice severe de osteodistrofie renală. Valoarea medie a fosfatazei alcaline pentru lotul de pacienți studiați a fost de 248.05 U/l (deviație standard 204.99, CI: [224.44, 271.66]), cu valori apropiate pe sexe.

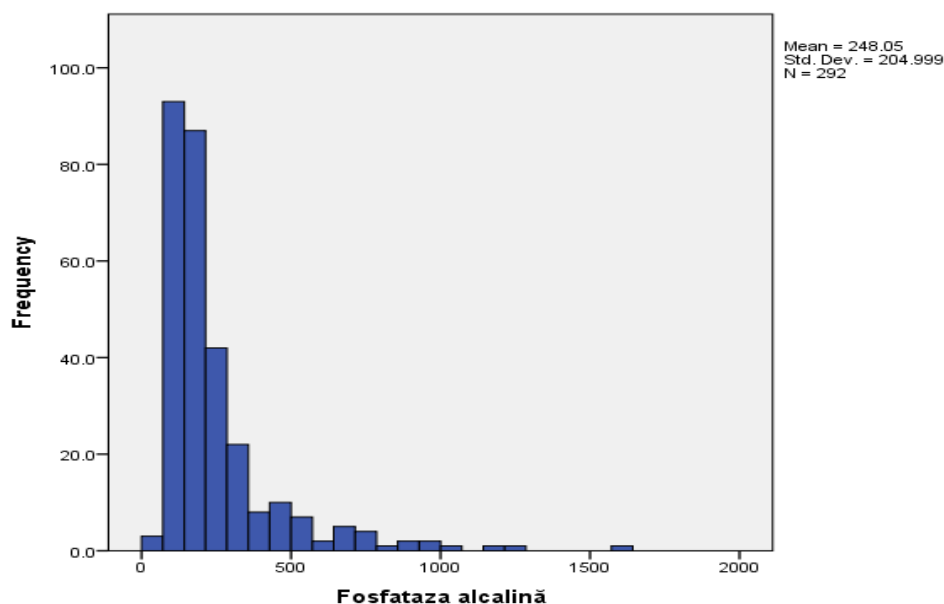


Figura 9.5 A - Distribuția grafică a lotului în funcție de valoarea fosfatazei alcaline.

Se observă creșteri importante ale valorii fosfatazei alcaline în cazul pacienților cu virusul C, valoarea medie a acestora fiind 354.63 U/l (deviație standard 323.366, CI: [261.75, 447.51]).

Cea mai ridicată valoare medie a fosfatazei alcaline se înregistrează la pacienții ce prezintă concomitent virusurile B și C, adică 414.13 U/l (deviație standard 338.029, CI: [131.53, 696.72]).

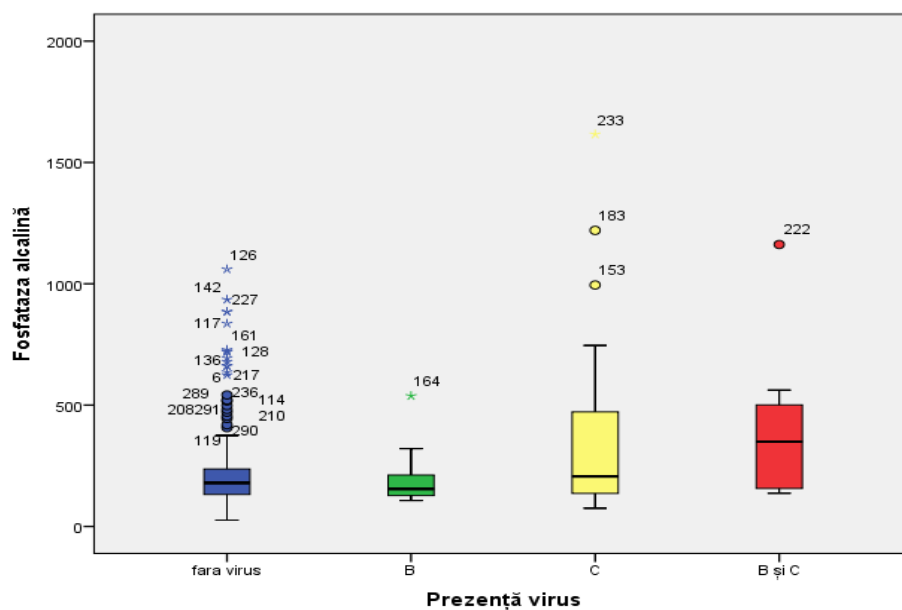


Figura 9.5 B - Distribuția grafică a lotului în funcție de prezența virusurilor și valoarea fosfatazei alcaline

Transferina

Pentru pacienții studiați, transferina ia valori între 18 și 670 mg/dl, cu o valoare medie de 151.95 mg/dl (deviație standard 68.305, CI: [144.08, 159.82]).

Valori normale ale transferinei (200 – 360 mg/dl) au fost întâlnite la 62 de pacienți, reprezentând 21.2% din lotul studiat. La 228 dintre aceștia (78.1%) au fost înregistrate valori ale transferinei sub limita normală, iar la 2 pacienți (0.7%) peste limita normală, deci putem concluziona că în acest lot nu au fost decât 2 pacienți cu anemie severă secundară insuficienței renale cronice.

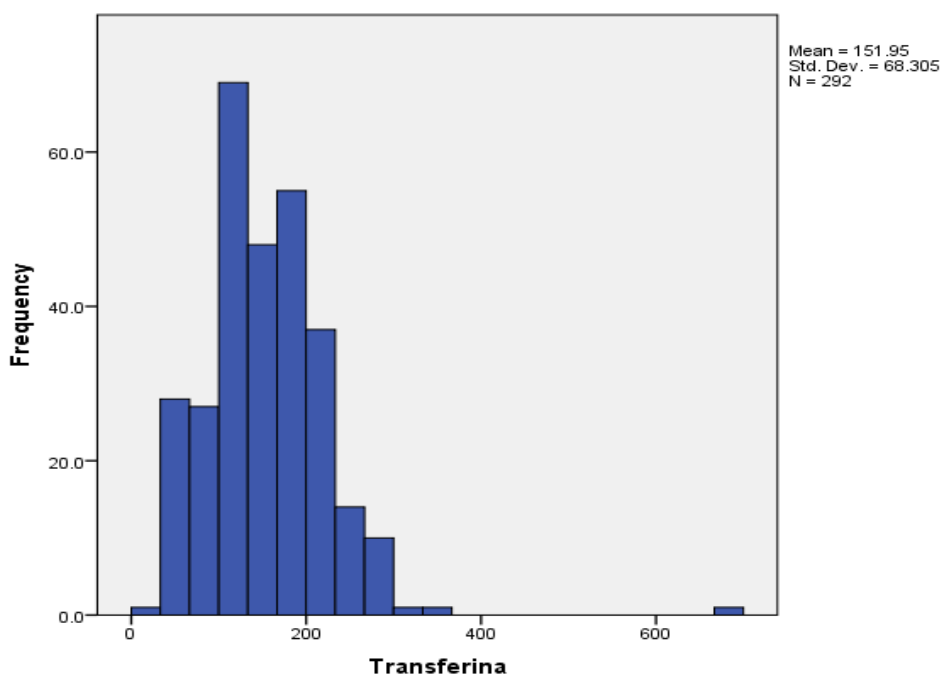


Figura 9.5 C - Distribuția grafică a lotului în funcție de valorile transferinei.

Putem concluziona că pentru lotul studiat, sexul, prezența (sau absența) virusurilor B și C, tipul de dializă nu influențează variația valorilor transferinei. Fiecare categorie (masculin/feminin sau fără virus/virus B/ virus C/ virus B și C) a înregistrat valori medii ale transferinei sub limita normală. Cea mai mare valoare medie a transferinei a fost observată la pacienții cu virusurile B și C concomitent, adică 197.38 mg/dl, (deviație standard 96.354, CI: [116.57, 278.18]), însă și aceasta se situează tot sub limita normală.

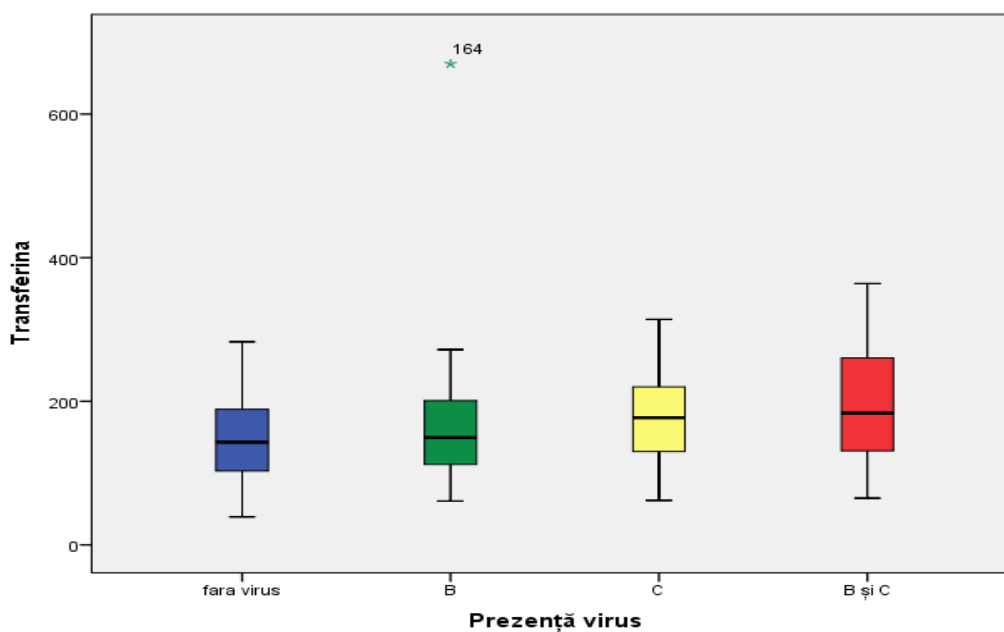


Figura 9.5.D - Distribuția grafică a lotului în funcție de valoarea transferinei și prezența virusurilor hepatice.

PTH-ul preoperator

Valorile PTH-ului preoperator au fost cuprinse în intervalul 355 – 4120, cu o valoare medie de 1655 pg/ml (deviație standard 530.768, CI: [1593.87, 1716.13]), toți pacienții prezentând valori peste normal (17.3 – 73 pg/ ml). Cea mai mare valoare medie a PTH-ului preoperator se înregistrează în cazul pacienților cu virusurile B și C (concomitent), adică 2187.75 pg/ml (deviație standard 865.695, CI: [1464.01, 2911.49]).

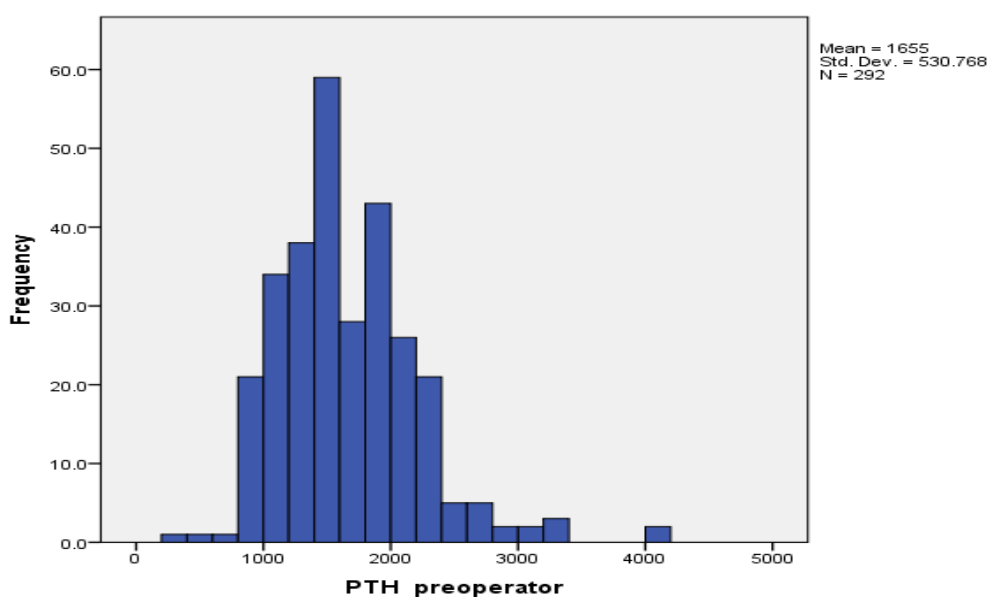


Figura 9.5 E - Distribuția grafică a valorilor PTH-ului preoperator în cadrul lotului

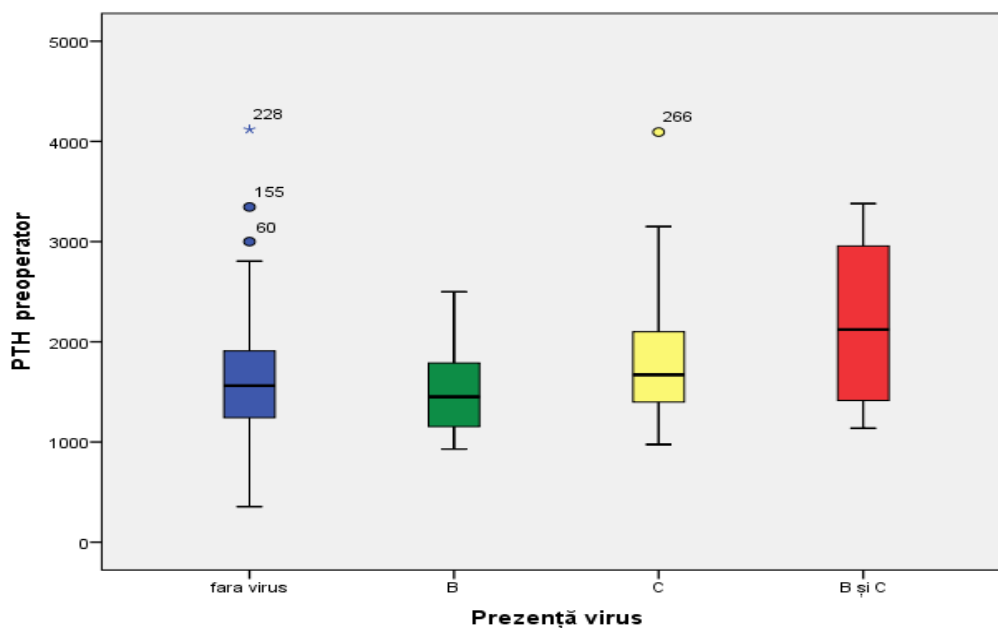


Figura 9.5 F - Distribuția lotului în funcție de valoarea PTH-ului preoperator și prezența virusurilor hepatice.

9.6 ELEMENTE IMAGISTICE IN DIAGNOSTICUL HPS

Din punctul de vedere al explorărilor imagistice, 272 de pacienți (93 %) au beneficiat de ecografie a regiunii cervicale, iar de scintigrafie 91 de pacienți (31 %). CT-ul regiunii cervicale a fost efectuat în 10 cazuri (3.5 %) și RMN-ul în 6 cazuri (2%). Rezultatele au fost expuse în figura 9.6.

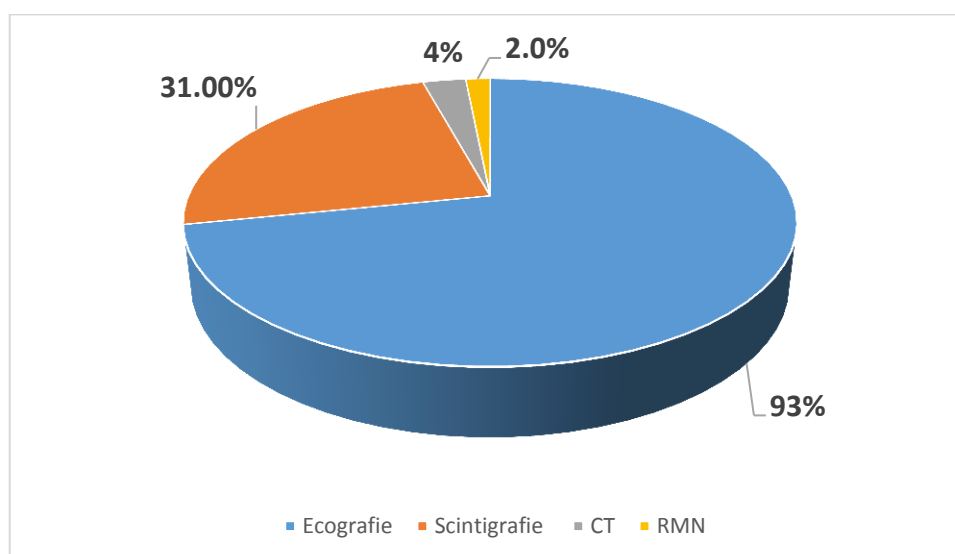


Figura 9.6 – Distribuția grafică a lotului în funcție de imagistica folosită

9.7 TRATAMENT

Tratamentul chirurgical a fost recomandat pacienților refractari la terapia medicamentoasă. Toți cei 292 de pacienți din lot au fost supuși intervenției chirurgicale: paratiroidectomie totală sau subtotală. La majoritatea pacienților, în 242 cazuri (82.9%) s-a practicat paratiroidectomie totală, iar în 29 de cazuri (9.9%) s-a practicat paratiroidectomie subtotală. Din cele 292 de cazuri, în 20 cazuri (6.8 %) au fost clasificate ca intervenții chirurgicale incomplete deoarece au fost evidențiate doar 3 glande paratiroidice, la un singur pacient s-a practicat paratiroidectomie incompletă și rezecție de coarne timice (0.3%). În toate aceste cazuri, cea de-a patra glandă s-a dovedit a fi ectopică cu următoarele localizări: mediastinul anterior (5 cazuri: 1.17%) și intratiroidian (15 pacienți: 5.1%). În 38 de cazuri (13%) s-au efectuat intervenții chirurgicale simultane, atât pe paratiroidice cât și la nivelul tiroidei (lobectomii sau tiroidectomii totale).

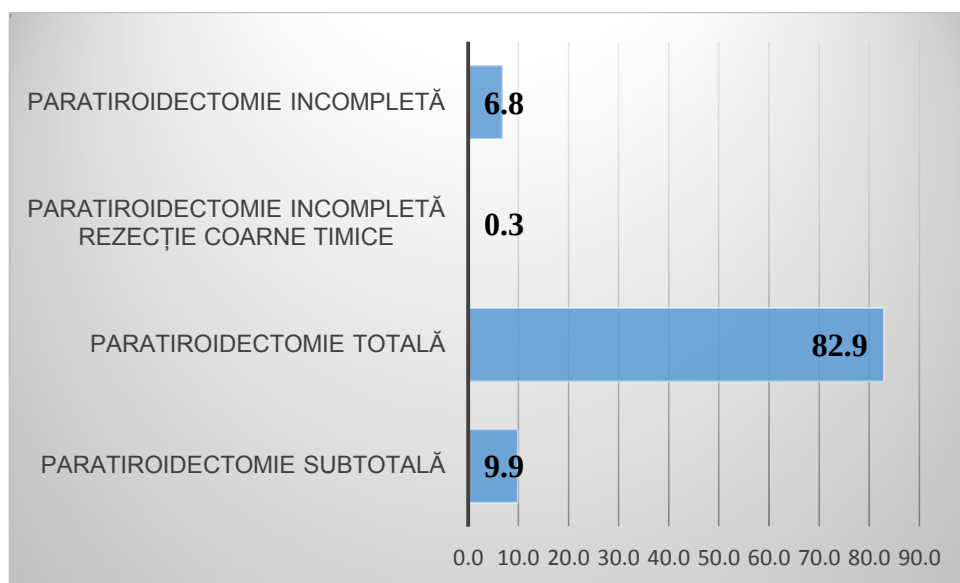


Figura 9.7 A - Distribuția grafică a lotului în funcție de tipul de paratiroidectomie

Monitorizarea postoperatorie a concentrației de PTH a arătat o scădere bruscă a valorii acestuia, PTH-ul postoperator având valori între 3-985 pg/ml. În cele 292 de cazuri supuse paratiroidectomiei, scăderea a fost importantă, valoarea medie a PTH-ului imediat după intervenție fiind de 75.7236 pg/ml (deviație standard 156.12, CI: [67.74, 103.70]), fiind ușor mai crescută în cazul femeilor (valoare medie 95.30 pg/ml, deviație standard 167.86, CI: [68.037, 122.57]), comparativ cu bărbații (valoarea medie 75.88 pg/ml, deviație standard 142.97, CI: [52.33, 99.43]).

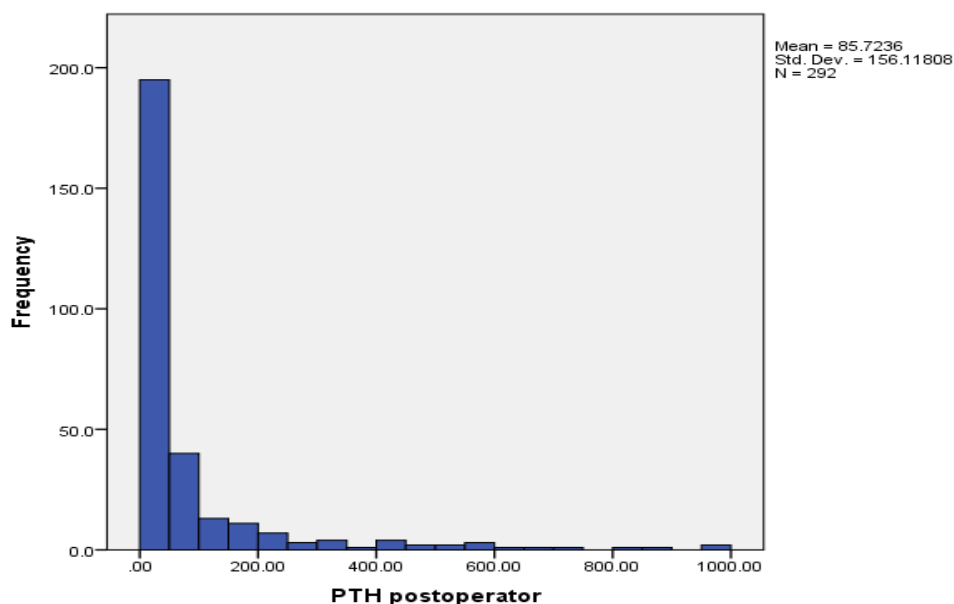


Figura 9.7 B - Distribuția grafică a lotului de pacienți în funcție de valorile PTH-ului postoperator

Cea mai mare valoarea medie a PTH postoperator se înregistrează în cazul pacienților cu virusurile B și C (concomitent), adică 208.46 (deviație standard 235.22, CI: [11.81, 405.11]), celelalte categorii de pacienți având valori apropiate de media generală.

În urma operației, valoarea PTH s-a normalizat (17.3 – 73 pg/ml) la 134 pacienți (45.9%), 87 pacienți (29.8%) au înregistrat valori sub limita normală, în timp ce 71 pacienți (24.3%) au prezentat în continuare valori peste limita normală.

Testarea diferențelor dintre PTH preoperator și PTH postoperator

Toți cei 292 de pacienți studiați au înregistrat scăderi ale valorii PTH-ului în urma operației. Prin aplicarea testului Wilcoxon sign-rank reiese că există diferențe semnificative între valorile PTH preoperator și PTH postoperator ($Z = -14.811$, $p < 0.0001$); scăderea PTH postoperator fiind semnificativă din punct de vedere statistic.

Valoarea normală Calciu postoperator

Normalizarea valorii calciului postoperator a fost realizată în medie după 5.44 zile (deviație standard 1.604, CI: [5.25; 5.62]), fără a fi influențată de sexul pacientului; coincide și cu valoarea medie a perioadei de spitalizare a pacienților.

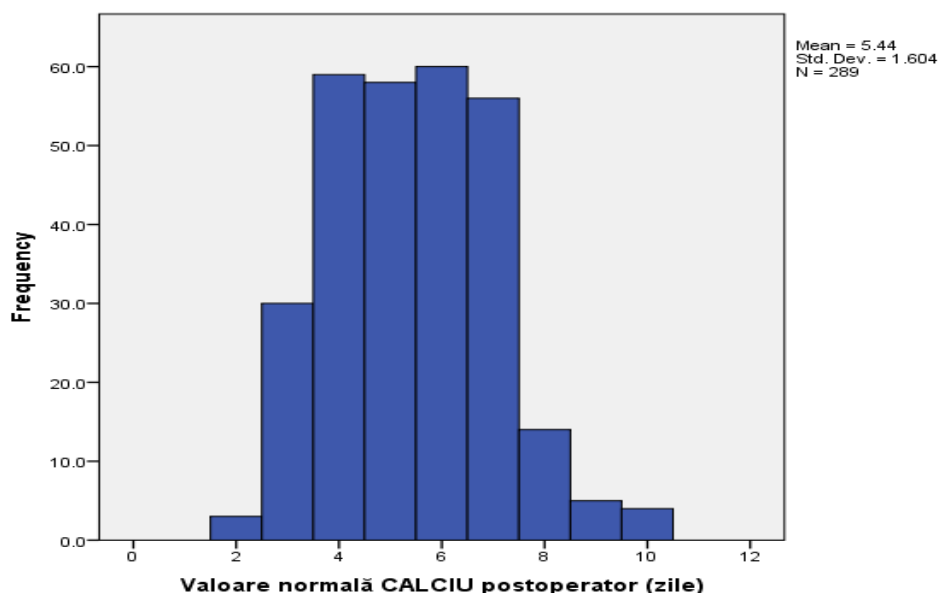


Figura 9.7 C - Distribuția grafică a lotului în funcție de normalizarea calciului postoperator (durată – zile).

9.8 EXAMEN HISTOPATOLOGIC

După realizarea intervenției chirurgicale glandele paratiroide au fost analizate din punct de vedere anatomo-patologic.

În ceea ce privește forma anatomopatologică, se remarcă:

- hiperplazie difuză la 143 de pacienți, reprezentând 49% din totalul celor incluși în studiu.

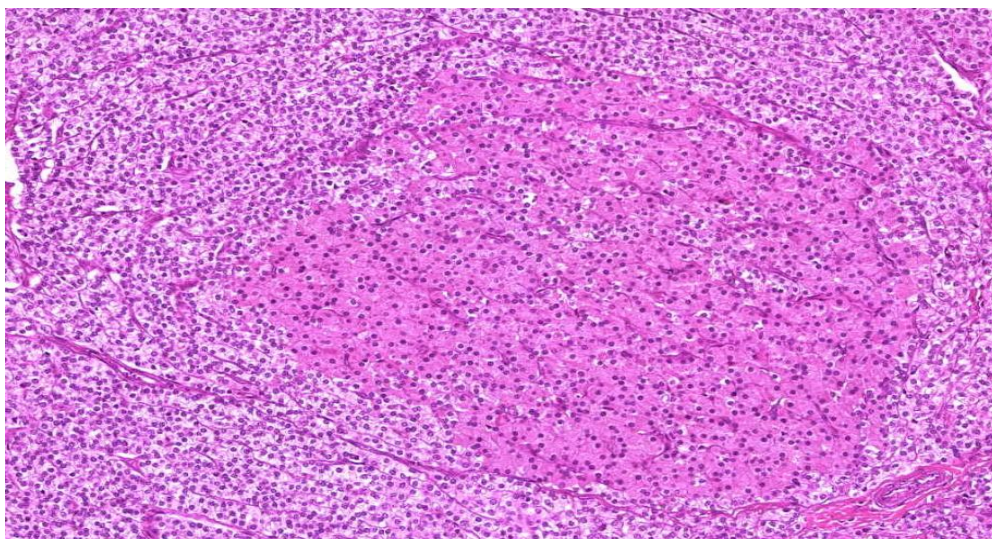


Figura 9.8 A - Hiperplazie difuză de celule principale și oxifile: Coloratie Hematoxilin-Eozina - Arhiva Spitalului de Nefrologie Carol Davila - Magnificatie 2.5 X.

- hiperplazie mixtă la 102 pacienți, reprezentând 34.9% din total

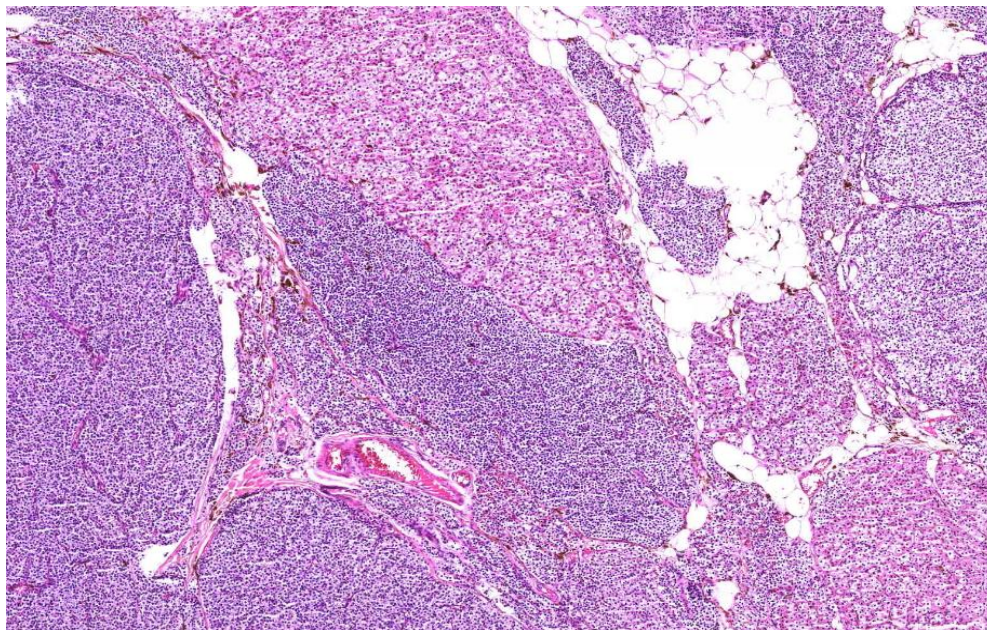


Figura 9.8 B - Hiperplazie difuză de celule oxifile și principale care asociază arii de hiperplazie nodulară de celule oxifile (hiperplazie mixtă): Coloratie Hematoxin-Eozina - Arhiva Spitalului de Nefrologie Carol Davila - Magnificatie 4X.

- hiperplazie nodulară la 47 de pacienți, reprezentând 16.1% din lotul total

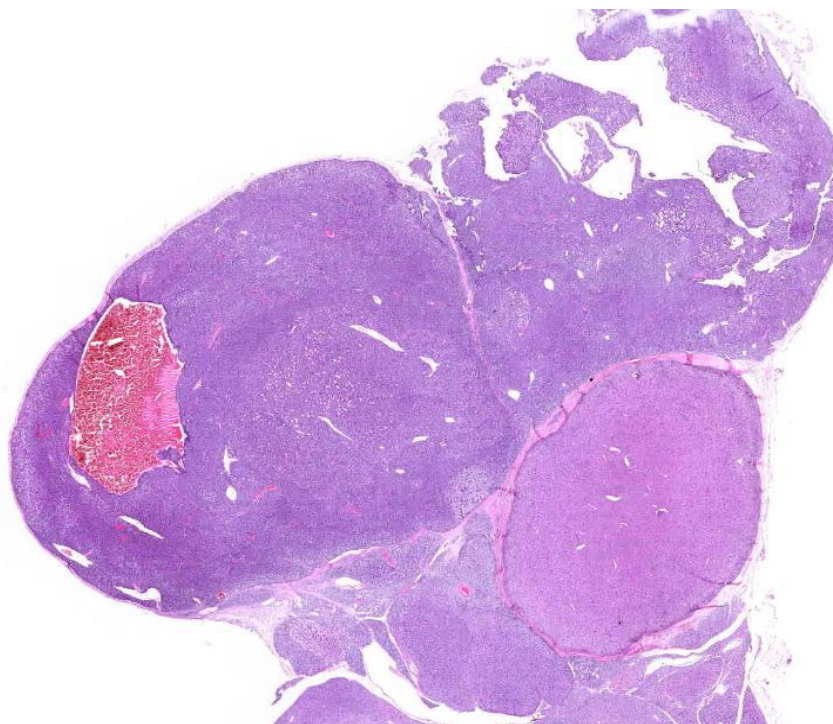


Figura 9.8 C - Hiperplazie nodulara de celule principale si oxifile - Coloratie Hematoxin - Eozina-Arhiva spitalului de Nefrologie Carol Davila - Magnificatie 2.5 X.

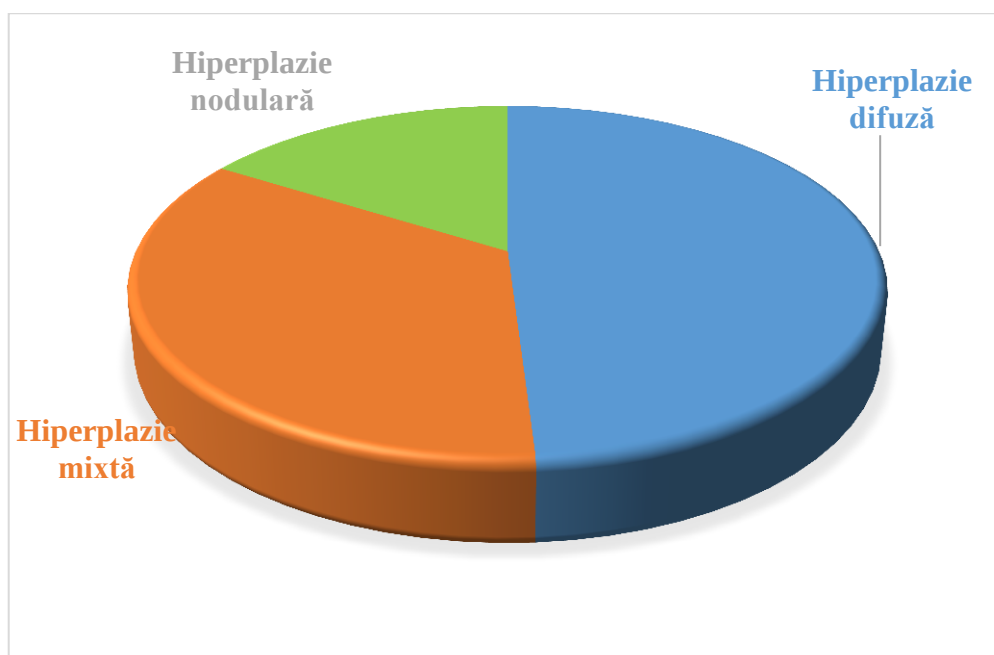


Figura 9.8 D - Distribuția grafică a lotului în funcție de formele anatomico-patologice

9.9 COMPLICAȚII POSTOPERATORII

Din punctul de vedere al complicațiilor, în lotul studiat au fost identificate 8 cazuri de hemoragie locală (3%), 3 cazuri cu infarct miocardic (1%) și 1 caz cu accident vascular cerebral postoperator (0.5%).

O alta complicație a fost reprezentată de disfonia cronică datorată lezării nervului laringeu recurent. Aceasta a apărut la un pacient (0.5%)

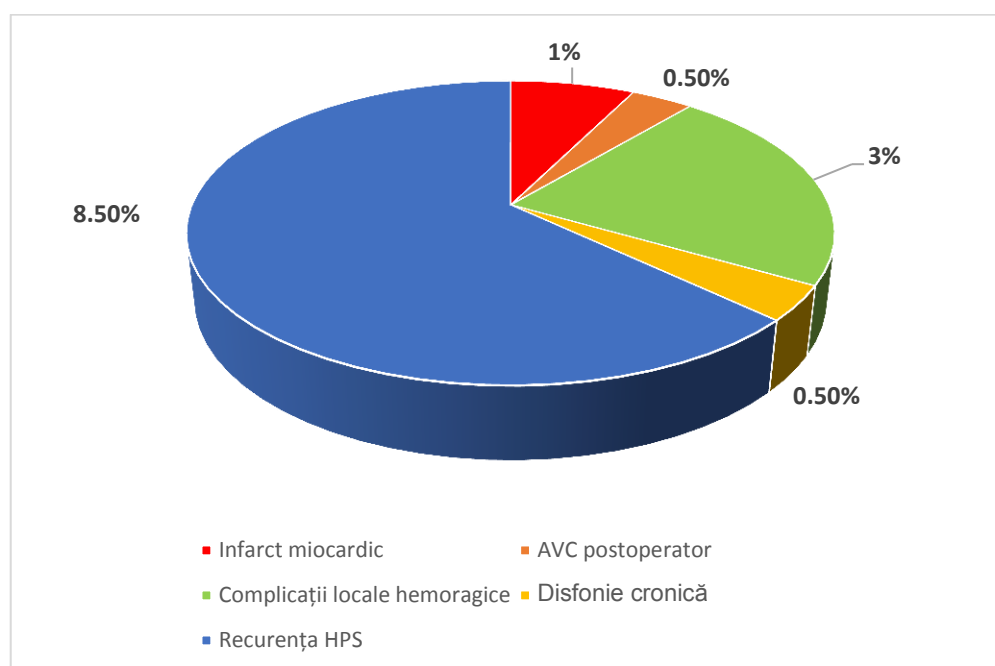


Figura 9.9 - Distribuția grafică a lotului în funcție de complicațiile postoperatorii

9.10 REINTERVENȚII CHIRURGICALE PENTRU RECURENȚA HPS

În 25 cazuri (8.5%) au fost necesare reintervenții chirurgicale pentru recurența hiperparatiroidismului și au fost datorate fie localizărilor ectopice nedetectate în timpul primei intervenții: 20 cazuri (6.8%), fie efectuării inițiale de paratiroidectomii subtotale.

Nu au fost găsite glande supranumerare în lotul studiat.

9.11 MORBIDITATE ȘI MORTALITATE

Mortalitatea în cadrul lotului de 292 pacienți a fost de 1% (3 cazuri), iar morbiditatea specifică postoperatorie de 3.5% (9 cazuri cu complicații locale hemoragice și de disfonie cronică).

Dacă ar fi incluși și pacienții cu reintervenție pentru recurența hiperparatiroidismului, ar rezulta o morbiditate de 12% (34 cazuri).

10. DISCUȚII

În prezent, tratamentul chirurgical este recomandat în hiperparatiroidismul secundar atunci când tratamentul medicamentos nu aduce beneficii pentru ameliorarea stării pacientului, când apar efecte adverse ale terapiei medicamentoase sau când valorile PTH-ului sunt peste 800 pg/ml și asociate cu hipercalcemie, osteodistrofie renală și calcifilaxie. În momentul în care simptomatologia, caracterizată prin afectare osteo- musculo-articulară, prurit, calcificări vasculare și ale țesuturilor moi, devine din ce în ce mai severă sub tratament medicamentos, pacientul prezintă indicația absolută pentru paratiroidectomie.

În lotul studiat majoritatea pacienților au fost de sex feminin cu un procentaj de 50.7%, însă nu există o diferență notabilă față de procentajul sexului masculin de 49.3%, rezultând astfel faptul că hiperparatiroidismul secundar nu are o incidență diferită în funcție de sex.

Din punct de vedere al mediului de viață, 83% dintre pacienți provin din mediul urban și 17% din mediul rural, pacienții fiind dispensarizați teritorial.

Majoritatea pacienților s-au prezentat la clinică târziu, având o simptomatologie severă și valori foarte crescute ale PTH-ului (valoarea medie fiind de 1655 pg/ml), spre deosebire de valoarea normală a PTH-ului: 17.3-73 mg/dl; valori crescute ale transferinei serice, cu o valoare medie de 151.95 mg/ dl, și ale fosfatazei alcaline cu o valoare medie de 248.05 U/L.

Toți pacienții incluși în lot sunt dializați cronic, 16 pacienți (5.5%) urmează dializă peritoneală și 276 pacienți (94.5%) hemodializă. Pentru lotul nostru durata timpului de dializă ia valori între 1 și 25 de ani, cu o durată medie de 7.84 ani, fără a înregistra diferențe majore între sex. Cu cât durata perioadei de dializă este mai lungă cu atât pacientul are mai multe șanse să dezvolte hiperparatiroidism secundar.

Creșterea severității simptomelor clinice reprezintă unul dintre criteriile necesare efectuării paratiroidectomiei. Cele mai frecvente sunt cele osteo-musculo-articulare care au apărut la 255 pacienți (87.33%), urmate de simptome renale întâlnite la 87 pacienți (29.8%). Manifestările psihice reprezentate de depresie, irascibilitate și schimbări de comportament au apărut în 19 cazuri (6.5%), iar pruritul sever rezistent la tratamentul local și sistemic la 15 pacienți (5.1%).

Majoritatea pacienților incluși în studiu prezentau comorbidități, cea mai frecventă fiind hipertensiunea arterială, descoperită în 246 de cazuri (84.2%), urmată de CIC cu 37 cazuri (12.7%), boală cardiacă ischemică în 25 de cazuri (8.6%), care din punct de vedere statistic prezintă o ușoară tendință de asociere cu sexul feminin, diabet cu 18 cazuri (6.2%) și transplantul renal nefuncțional în antecedente cu 7 cazuri (2.4%).

Se știe că afectarea cardio-vasculară este foarte frecventă în boala cronică renală stadiul V, determinând decesul a peste 50% dintre pacienți, lucru demonstrat și pe lotul studiat în care patologia cardio-vasculară frecventă este reprezentată de HTA, CIC, BIC. Deși nu s-a demonstrat existența unei relații directe între valoarea PTH-ului și afectarea cardiovasculară, s-a observat o asociere între mortalitatea cardiacă și valorile produsului seric calciu-fosfor, riscul de deces fiind mai mare la cei cu valori ale fosforului seric mai mari de 6.5 mg/dl și un produs calciu-fosfor mai mare de 72mg/ dl.

Dintre cei 292 de pacienți, 22 (10.27%) sunt infectați cu virusul hepatic B, 41 pacienți (16.78%) cu virusul hepatic C, 8 pacienți (2.7%) sunt infectați cu ambele virusuri și 221 (75.3%) sunt neinfecțați.

Din punctul de vedere al explorărilor imagistice, ecografia a fost efectuată la majoritatea pacienților (93%). Această metodă are o sensibilitate de 34-60% și o specificitate de 90-95%, eficiența sa depinzând foarte mult de experiența examinatorului.

Tomografia computerizată a fost efectuată la 3.5% și RMN la 2% dintre pacienți, aceste metode având o sensibilitate de 40% pentru CT cu substanță de contrast și de 75% pentru RMN, fiind două metode imagistice eficiente în detectarea glandelor ectopice și supranumerare.

Scintigrafia cu Tc^{99m} – sestamibi, CT-ul și RMN-ul nu au fost efectuate de rutină. Mai mulți autori au concluzionat faptul că în mai mult de 30% dintre cazuri aceste metode nu au reușit să evidențieze preoperator glandele ectopice sau supranumerare. În toate cele 35 de cazuri de recurență HPS apărute în lotul studiat, s-a efectuat scintigrafia, evidențiind prezența unei singure glande paratiroide. În cazurile cu recurență HPS, cea mai folosită explorare imagistică este cea prin combinarea examinării scintigrafice cu ecografia sau CT/RMN-ul sau PET-CT-ul. Această combinație de teste imagistice duce la o intervenție chirurgicală finalizată cu succes în mai mult de 90% din cazuri.

În momentul în care tratamentul medicamentos nu mai dă rezultate se optează pentru cel chirurgical. Paratiroidectomia totală prezintă avantajul unui risc aproape inexistent

(0-4%) de recurență a HPS, spre deosebire de celelalte metode. Dezavantajele sunt reprezentate de posibilitatea apariției crizelor tetanice postoperatorii și osteopeniei, precum și necesitatea tratamentului pe termen lung cu calciu și vitamina D. Paratiroidectomia totală cu autotransplant imediat în antebraț sau cervical (în mușchiul sternocleidomastoidian) reprezintă o altă opțiune pentru pacienții cu hiperparatiroidism secundar. Avantajele acestei metode sunt reprezentate de preservarea de țesut paratiroidian capabil să secrete PTH, fără a mai necesita tratament pe termen lung cu calciu și vitamina D. Dezavantajul este reprezentat de posibilitatea recurenței, reintervenția fiind însă mai facilă datorită abordului accesibil, și utilizării doar a anesteziei locale.

Paratiroidectomia subtotală reprezintă a treia opțiune chirurgicală pentru pacienții cu HPS și constă în excizia a 3 glande și jumătate (sau $\frac{3}{4}$) din cea de-a patra glandă, păstrându-se 40-60 mg de țesut din a patra glandă, de obicei paratiroidă inferioară dacă are aspect macroscopic normal. Avantajul metodei este reprezentat de hipocalcemia postoperatorie de scurtă durată, iar dezavantajul de posibilitatea însămânțării cu țesut paratiroidian hiperplazic în zona cervicală. Riscul de recurență este mult mai mare decât în celelalte intervenții ajungând până la 20%.

În lotul studiat, la 242 de pacienți (82.9%) s-a optat pentru paratiroidectomie totală, în 29 de cazuri (9.9%) pentru paratiroidectomie subtotală, iar 20 de cazuri (6.8%) au fost considerate paratiroidectomii incomplete (au fost identificate doar 3 glande paratiroide). Decizia de a opta pentru paratiroidectomia totală sau subtotală s-a luat în funcție de vârsta pacientului și posibilitatea unui transplant renal, preferându-se varianta subtotală pentru pacienții tineri și candidați la transplantul renal. În cadrul intervențiilor chirurgicale s-a optat pentru anestezie generală cu intubație orotraheală. Sonda de intubație orotraheală asociată anesteziei generale, împreună cu sonda nazogastrică ghidată până în esofag au fost folosite ca elemente de reper intraoperator. Loja tiroidiană a fost abordată, în toate cazurile, prin efectuarea unei cervicotomii Kocher, cu o explorare minuțioasă bilaterală a regiunii cervicale și a lobilor timici. Imposibilitatea identificării celor 4 glande paratiroide a impus explorarea celor mai frecvente localizări ectopice (retroesofagian și timic). În toate cazurile, s-a efectuat drenajul aspirativ al lojei tiroidiene.

Monitorizarea postoperatorie a concentrației de PTH a arătat o scădere bruscă a valorii acestuia. În cele 292 de cazuri supuse tratamentului chirurgical scăderea a fost importantă, valoarea medie a PTH-ului după intervenție fiind de 75.72 pg/ml. Se poate observa astfel

diferența notabilă între valorile PTH-ului preoperator și postoperator, paratiroidectomia totală fiind metoda de elecție în tratamentul hiperparatiroidismului secundar.

În cazurile supuse paratiroidectomiei totale, pentru hipocalcemia postoperatorie agresivă, pacienților li s-a administrat calciu intravenos în funcție de tipul de dializă, necesitând o perioadă de spitalizare mai lungă spre deosebire de pacienții cu paratiroidectomie subtotală.

Durata medie a perioadei de spitalizare a fost de 5.44 zile pentru pacienții cu paratiroidectomie totală. Recoltarea calcemiei s-a realizat în fiecare dimineață a zilelor a 3-a, a 4-a, și a 5-a postoperator. Pacienții au fost externați după normalizarea calcemiei, revenind la control la 1 lună, 3 luni, 6 luni și 1 an după intervenția chirurgicală, perioadă în care monitorizarea pacienților a fost realizată de către medicii nefrologi, inclusiv dozarea periodică a PTH-ului. Din punct de vedere clinic, postoperator anemia se remite, hipertensiunea, statusul nutrițional și funcția imunologică se îmbunătățesc în perioada postoperatorie. Calcificările vasculare și valvulare sunt ireversibile. În cadrul lotului studiat s-a observat ameliorarea simptomatologiei postoperator.

Rezultatele anatomo-patologice au evidențiat o frecvență mai mare a hiperplaziei difuze la 143 pacienți (49%), urmată de cea mixtă (alternanța de zone difuze cu zone nodulare) la 102 pacienți (34.9%) și apoi de cea nodulară pacienți (16.1%). Majoritatea cazurilor au fost de hiperplazie difuză, știindu-se că acest tip de hiperplazie are o proliferare mai puțin agresivă decât cea nodulară. S-a observat o corelație între valorile PTH-ului preoperator și forma de hiperplazie nodulară pe lotul studiat, pacienții cu valori crescute ale PTH-ului preoperator (mai mari de 1600pg/ml) având un rezultat anatomo-patologic postoperator de hiperplazie nodulară paratiroidiană, lucru confirmat și de literatura de specialitate.

Din punct de vedere al complicațiilor postoperatorii, au existat 8 cazuri de hemoragie locală (3%), 3 cazuri cu infarct miocardic (1%) și un caz cu accident vascular cerebral postoperator (0.5%).

Recurența hiperparatiroidismului secundar a fost identificată în 25 cazuri (8.5%), noi considerând-o complicație postoperatorie. Din cele 29 paratiroidectomii subtotale (9.9%), în 20 cazuri (6.8%) a fost necesară reintervenția pentru recurența HPS. În aceste cazuri cea de-a patra glandă s-a dovedit a fi ectopică, cu localizare intratiroidiană în 15 cazuri (5.1%), sau cu localizare mediastinală anterioară în 5 cazuri (1.7%). Nu au fost identificate glande paratiroide supranumerare, deși este descrisă o incidență crescută între 0.6-22%.

Mortalitatea în acest studiu a fost de 1% (3 cazuri), iar morbiditatea specifică postoperatorie a fost de 3.5% (9 cazuri, fiind incluse complicațiile locale hemoragice și cazurile cu disfonie cronică). Dacă ar fi incluși și pacienții cu reintervenții pentru recurența hiperparatiroidismului secundar, ar rezulta o morbiditate de 12% (34 cazuri).

CONCLUZII

- O foarte mare parte a pacienților (40%) cu boală cronică de rinichi stadiul V (insuficiență renală cronică) dezvoltă hiperparatiroidism secundar.
- Majoritatea pacienților cu hiperparatiroidism secundar se prezintă tardiv la chirurg, prezentând o valoare a PTH-ului de peste 1000 pg/ ml și simptomatologie severă.
- Tratamentul chirurgical reprezentat de paratiroidectomie este indicat în momentul în care simptomatologia pacientului se agravează sau în caz de eșec al tratamentului medicamentos.
- Paratiroidectomia deși este cea mai veche opțiune terapeutică, poate ameliora simptomatologia și reduce nivelul parathormonului (PTH).
- Procedurile standard în terapia HPS, sunt reprezentate de paratiroidectomie totală, paratiroidectomie totală cu/fără autotransplant și paratiroidectomie subtotală.
- Paratiroidectomia totală este considerată metoda de elecție în HPS, cu un risc aproape inexistent de recurență și complicații postoperatorii extrem de reduse.
- Dezavantajele paratiroidectomiei totale sunt reprezentate de riscul de apariție a sindromului oaselor flămânde, imediat postoperator care impune o spitalizare prelungită (hipofosfatemie și hipocalcemie rezistente la administrarea orală) și de necesitatea tratamentului de substituție cu calciu și vitamina D pe termen lung.
- La pacienții tineri, candidați la transplant renal este recomandată paratiroidectomia subtotală, cu plasarea subcutanată suprasternală de țesut paratiroidian restant cu pedicul vascular propriu.
- Chirurgia endocrină paratiroidiană trebuie realizată în centre chirurgicale specializate, în care există echipe pluridisciplinare antrenate, cu experiență bogată în această patologie.