

UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINA



**EVALUAREA STEREOMICROSCOPICĂ A ȚESUTULUI
PARATIROIDIAN ÎN VEDEREA AUTOTRANSPLANTULUI LA
PACIENȚII CU HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. Dr. Florian Popa

DOCTORAND:

Dr. Pasnicu Costin

BUCUREȘTI

2020

CUPRINS

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

1.	Embriologia, anatomia chirurgicală și histologia glandelor paratiroide.....	1
1.1.	Embriologia glandelor paratiroide.....	1
1.2.	Elemente de anatomie chirurgicală a glandelor paratiroide.....	3
1.3.	Elemente de histologie a glandelor paratiroide.....	9
2.	Fiziologia glandelor paratiroide.....	11
2.1.	Fiziologia calciului.....	11
2.2.	Fiziologia parathormonului.....	13
2.3.	Fiziologia Vitaminei D.....	15
3.	Etiopatogeneza hiperparatiroidismului secundar.....	18
3.1.	Introducere.....	18
3.2.	Definiția hiperparatiroidismului.....	19
3.3.	Etiopatogenie.....	20
3.4.	Anatomie patologică și fiziopatologie.....	21
4.	Diagnosticul hiperparatiroidismului secundar.....	27
4.1.	Tabloul clinic.....	27
4.2.	Tabloul biologic.....	28
4.3.	Evaluarea leziunilor osoase în hiperparatiroidismul secundar.....	29
4.4.	Imagistica glandelor paratiroide.....	30
4.4.1.	Ecografia.....	30
4.4.2.	Scintigrafia.....	30
4.4.3.	Tomografia computerizată (CT).....	31
4.4.4.	Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).....	32
4.4.5.	SPECT/CT	32
4.4.6.	Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT).....	32
4.4.7.	Arteriografia paratiroidiană și dozarea venoasă selectivă (SVS).....	32
5.	Tratamentul medical al hiperparatiroidismului secundar.....	33
5.1.	Chelatori de fosfați.....	33

5.2.	Steroli ai Vitaminei D.....	34
5.3.	Calcimimetice.....	34
6.	Tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului secundar.....	35
6.1.	Indicațiile tratamentului chirurgical.....	35
6.2.	Paratiroidectomia totală.....	38
6.3.	Paratiroidectomia totală cu autotrasplant.....	39
6.3.1.	Tehnici și etape în realizarea autotransplantului paratiroidian.....	39
6.3.2.	Crioprezervarea țesutului paratiroidian.....	42
6.3.3.	Indicațiile crioconservării țesutului paratiroidian.....	43
6.3.4.	Tehnici de crioconservare.....	43
6.3.5.	Autotransplantul țesutului crioconservat.....	43
6.3.6.	Evaluarea funcționalității și a rezultatelor.....	44
6.3.7.	Allotransplantul țesutului paratiroidian.....	44
6.4.	Paratiroidectomia subtotală.....	45
6.5.	Timectomia transcervicală.....	47
6.6.	Avantajele și dezavantajele tehnicilor chirurgicale.....	47
6.7.	Metode complementare de control intraoperator.....	49
6.7.1.	Dozarea PTH-ului intraoperator.....	49
6.7.2.	Examenul extemporaneu.....	50
6.7.3.	Ecografia intraoperatorie.....	50
6.7.4.	Colorația intravitală.....	50
7.	Evoluție și complicații.....	51
CONTRIBUȚII PERSONALE		
8.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	54
9.	Metodologia generală a cercetării.....	55
10.	Studiul 1	
	Criterii de selecție și evaluarea stereomicroscopică a țesutului paratiroidian în vederea autotransplantului.....	56
10.1.	Introducere.....	56
10.2.	Material și metodă.....	58

10.3. Rezultate.....	61
10.4. Discuții.....	89
10.5. Concluzii.....	95
 11. Studiul 2	
Corelații clinico-anatomopatologice și evidențierea factorilor de risc în apariția hiperplaziei nodulare.....	97
11.1. Introducere.....	97
11.2. Material și metodă.....	99
11.3. Rezultate.....	102
11.4. Discuții.....	137
11.5. Concluzii.....	140
12. Concluzii și contribuții personale.....	142
BIBLIOGRAFIE.....	146
ANEXE.....	169

Lista cu lucrările științifice publicate în cadrul cercetărilor doctorale:

1. **Pasnicu C**, Radu PA, Garofil D, Bengulescu I, Paic V, Tigora A, Popa F, Strambu V, Bratucu M. Clinical Aspects of Parathyroid Hyperplasia in Secondary Renal Hyperparathyroidism. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2019;114(5):594-601.

<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/?art=2019-5-594.pdf&EntryID=1990>

2. **Pasnicu C**, Radu P, Brătucu M, Bengulescu I, Paic V, Zurzu M, Popa F, Strâmbu V. Intraoperative Monitoring of Parathormone in the Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2020;115(2):246.

<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/?art=2020-2-246.pdf&EntryID=2128>

INTRODUCERE

Hiperparatiroidismul secundar întâlnit la pacienții cu boală cronică de rinichi a reprezentat de-a lungul timpului un subiect larg dezbătut și totodată o preocupare permanentă a chirurgilor specializați în chirurgia endocrină. Această temă este de actualitate atât la nivel național, cât și internațional, și reprezintă un subiect de interes pentru chirurghi, endocrinologi, nefrologi dar și reanimatori.

Pentru a evita hipoparatiroidismul iminent și „boala osoasă adinamică” după paratiroidectomie totală, mulți chirurghi optează pentru paratiroidectomia totală cu autotransplant. În acest context un interes major îl reprezintă metodele de selecție a țesutului paratiroidian ce urmează a fi autotransplantat. Astfel o evaluare stereomicroscopică a țesutului paratiroidian în vederea autotransplantului, dar și tehnici de efectuare al acestuia, la pacienții cu hiperparatiroidism secundar, ar putea scădea rata recidivelor dependente de greafă.

Obiectivul principal al tezei de doctorat intitulată “Evaluarea stereomicroscopică a țesutului paratiroidian în vederea autotransplantului la pacienții cu hiperparatiroidism secundar” îl constituie, pe de o parte, prezentarea și analiza stadiului actual al hiperparatiroidismului secundar, precum și prezentarea unui studiu de caz privind analiza macroscopică și stereomicroscopică a țesutului paratiroidian hiperplazic.

Lucrarea este importantă pentru că prezintă aspecte specifice referitoare la modalitățile de selectarea a țesutului paratiroidian la pacienții cu hiperparatiroidism secundar, iar elementele de noutate și de actualitate ale tezei de doctorat constau în selectarea țesutului paratiroidian ce urmează a fi autotransplantat printr-o analiză stereomicroscopică.

Teza de doctorat a fost elaborată în conformitate cu “Ghidul de întocmire și redactare a tezei de doctorat în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București” și conține o parte generală și o parte de contribuție personală.

Partea generală prezintă stadiul actual al temei cercetare abordate, cu privire la hiperparatiroidismul secundar de cauză renală, precum și o analiza descriptivă a realizărilor din domeniu, pe baza unei documentări laborioase conform literaturii de specialitate. Partea de contribuție personală constă în prezentarea a două studii clinice efectuate pe 187 de pacienți cu boală cronică de rinichi, în program de dializă cu hiperparatiroidism secundar, care au suferit o intervenție chirurgicală în perioada ianuarie 2015 - decembrie 2017. Cazuistica a fost preluată din cadrul Secției de chirurgie generală a Spitalului Clinic de Nefrologie “Carol Davila”.

PARTEA GENERALĂ

EMBRIOLOGIA, ANATOMIA CHIRURGICALĂ ȘI HISTOLOGIA GLANDELOR PARATIROIIDE

În săptămâna cinci de viață intrauterină, paratiroidele se desprind de pungile branhiale din care s-au format urmând ca, începând cu săptămâna șapte, acestea să migreze spre glanda tiroidă. Dezvoltarea și migrarea embrionară a glandelor paratiroide sunt de o mare importanță și oferă explicații privind localizările ectopice. De regulă, paratiroidele superioare sunt poziționate pe fața posterioară a lobilor tiroidieni în treimea medie [1,2,3]. Pe durata traseului de migrare comun cu cel al timusului, glandele paratiroide inferioare sunt separate de acesta, care continuă să migreze inferior. Prin această separare se explică existența acestora în zona polului inferior al tiroidei, a ligamentului tireo-timic sau a coarnelor timice. După ce se separă de timus, paratiroidele inferioare se pot poziționa și în ligamentul tireotimic. Dacă nu are loc separarea menționată, glandele paratiroide inferioare pot să continue migrarea împreună cu glanda timică pe traseul normal al acesteia până la nivelul mediastinului anterior [2,3,4].

Încă din perioada de dezvoltare embrionară, corespunzătoare săptămânilor 7-8 de viață gestațională și după faza de migrare a paratiroidelor, se nasc celulele principale paratiroidiene care devin active și acționează în metabolismul calciului începând cu perioada fetală.

De regulă se întâlnesc patru glande paratiroide, două superioare și două inferioare, poziționate pe fața posterioară a tiroidei, de obicei între capsula proprie a glandei tiroide și teaca peritiroidiană [5]. De asemenea, acestea pot fi localizate și în exteriorul tecii tiroidiene sau în interiorul capsulei proprii tiroidiene (intra tiroidiană). Există și posibilitatea ca două glande să fie fuzate între ele, în acest caz glandele respective fiind separate de un plan de clivaj [6].

Situsurile ectopice sunt de diverse tipuri, astfel: ectopii dobândite, pseudo ectopii și ectopii majore. Ectopiile dobândite apar ca urmare a unei modificări a tiroidei, cum ar fi în gușa polinodulară. Pseudo ectopiile apar în cazul adenomului paratiroidian voluminos care, din cauza greutateii sale, determină migrarea. Ectopiile majore apar în situația în care glanda paratiroidă s-a oprit prea timpuriu din traiectul de migrare în etapa embrionară sau dimpotrivă a migrat prea mult. Totodată, pot exista și paratiroide supranumerare care, în cele mai multe cazuri, provin din punga branhială III [4,7,8].

Fiecare glandă paratiroidă este acoperită de o capsulă conjunctivă fină, friabilă, în interiorul căreia se găsesc parenchimul glandular și stroma adipoasă [9]. Din capsula conjunctivă pleacă septuri fine care delimitează lobulii glandulari [10,11]. Acest pattern lobular nu se întâlnește la toate paratiroidale, acestea putând forma insule neuniforme înconjurate de stromă [9]. Interiorul glandei este străbătut de vene voluminoase (vizibile la microscopia optică) [9,11], dar este lipsit de vase limfatice [1,11]. Stroma glandei conține collagen și țesut adipos [1,9]. Parenchimul glandei este format cu precădere din două tipuri de celule principale și oxifile [1,12,13], primele formând o populație celulară principală mai numeroasă [5]. Pe lângă acestea, în parenchimul paratiroidian pot să mai fie întâlnite celule clare, care au o citoplasmă transparentă, bogată în glicogen [1,12].

FIZIOLOGIA GLANDELOR PARATIROIDE

Calciul este principalul reglator prin creșterea la nivel extracelular concomitent cu inhibarea eliberării PTH-ului. Acesta este în contrast marcant cu efectul stimulator al calciului ce se află în majoritatea celorlalte celule endocrine. Controlul PTH-ului secretat de paratiroide se face prin intermediul receptorilor de calciu de pe suprafața membranei și a altor canale activatoare de calciu. Modificările concentrației de calciu extracelular au influențe asupra concentrației citoplasmatică intracelulare, fiind factorul esențial la nivel intracelular care controlează eliberarea PTH-ului. Eliberarea rapidă de calciu intracelular din reticulul endoplasmatic poate constitui o componentă importantă care influențează creșterea nivelului său [7,14,15,16,17].

PTH-ul acționează și la nivel renal, unde are loc creșterea reabsorbției calciului de la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henle și al tubului contort distal și inhibarea reabsorbției fosfatului din tubul contort proximal. PTH-ul crește activitatea α_1 -hidroxilazei în rinichi, obținându-se astfel sinteza renală crescută de 1.25 (OH)₂-Vitamina D3 activă, precum și absorbția Ca la nivel intestinal. De asemenea, activitatea enzimatică la nivel renal este influențată de nivelele serice ale calciului și fosfatului. Parathormonul are efect asupra țesuturilor periferice țintă prin intermediul unui receptor specific. Vitamina D3 intensifică acțiunea PTH-ului asupra sistemului osos. Strânsa legătura dintre acțiunile PTH-ului și Vitamina D3-1.25(OH)₂ permite reglarea precisă a nivelului calciului extracelular [7,14,15,16,17,18].

Parathormonul determină sinteza calcitriolului la nivelul rinichilor, previne eliminarea Ca prin urină și mărește excreția fosforului în urină [1,4,12,13]. Pe de altă parte PTH-ul, prin mecanism indirect (prin intermediul calcitriolului), permite ca la nivel intestinal să fie absorbit calciul (calcitriolul intervenind în transportul de Ca la nivelul intestinal și intrarea acestuia în enterocite), care îi favorizează resorbția osoasă [12,13,19].

Atunci când nivelul de calciu seric scade, paratiroidele secretă parathormon. În situația în care amplitudinea și durata hipocalcemiei crește, sinteza PTH-ului se majorează și astfel se stimulează și proliferarea și hipertrofia celulară. Hipercalcemia produce efectul invers, determinând astfel degradarea PTH-ului [1,4,12].

ETIOPATOGENIE, ANATOMIE PATOLOGICĂ ȘI FIZIOPATOLOGIA HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

Hiperparatiroidismul secundar apare ca o reacție compensatorie generată de cauze extrinseci cronice, cel mai frecvent în contextul unei insuficiențe renale cronice sau a unui sindrom de malabsorbție intestinală. HPS este afecțiunea în cadrul căreia echilibrul fosfo-calcic este afectat, datorită scăderii concentrației serice a calciului și creșterii fosfatului, stimulându-se creșterea secreției de PTH. În afectarea renală, retenția de fosfat, alterarea producției renale de Vitamina D și hipocalcemia conduc la creșterea substanțială a nivelului de PTH, datorită efortului compensator al glandelor paratiroide de a menține nivelul calcemiei la valoarea normală. [7,20,21,22]

Prognosticul hiperparatiroidismului secundar este bun, dacă diagnosticarea se face precoce și se indică tratamentul adecvat gradului de severitate. Variantele de tratament recomandate pentru HPS sunt cel medicamentos și cel chirurgical. Tratamentul chirurgical este recomandat în cazurile refractare și cele care prezintă o simptomatologie severă. [7,23]

Modificarea mecanismului de feedback fiziologic al paratiroidelor, întâlnit în HPS, constituie un stimul pentru hiperplazia celulară și creșterea secreției de PTH [1]. Leziunea anatomopatologică care este predominantă în HPS o reprezintă hiperplazia glandulară [1,24,25] și de regulă se manifestă la toate glandele paratiroide [6]. Majoritatea pacienților suferinzi de boală cronică de rinichi dezvoltă în timp un grad de hiperplazie paratiroidiană [4,25]. Paratiroidele își măresc inegal volumul, astfel că aspectul hiperplaziei este neuniform ceea ce

presupune coexistența la același bolnav a glandelor de dimensiuni mici cu glandele voluminoase, macronodulare, de tip adenomatos.

Din punct de vedere anatomopatologic, în cadrul hiperparatiroidismului secundar s-a evidențiat apariția hiperplaziei care a fost diferențiată în: hiperplazie difuză, hiperplazie nodulară sau chiar macronodulară [1,26,27,28]. Inițial creșterea celulară are aspect difuz, de tip policlonal, ulterior hiperplazia devine nodulară și proliferază monoclonal [4,27,28]. Procesul acesta este independent de simptomatologia clinică, însă este influențat de vechimea dializei renale. Totodată, există o corelație între masa totală glandulară și nivelul PTH-ului [29,30]. Hiperplazia difuză se manifestă la o glandă paratiroidă în totalitate și este alcătuită din straturi de celule principale separate de stromă (Fig. 3.1 și 3.2).

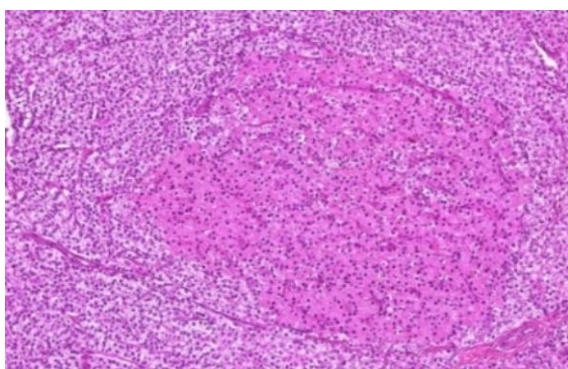


Fig. 3.1.-Hiperplazie difuză de celule oxifile și principale (HE 4x) Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

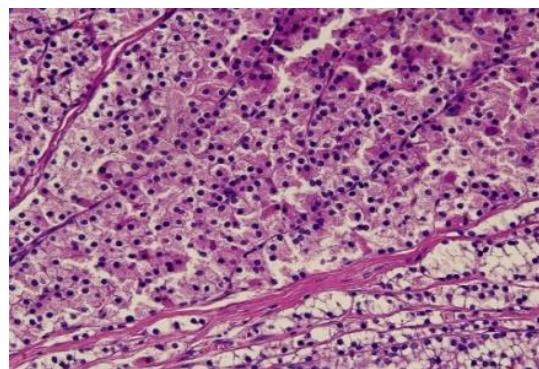


Fig. 3.2.-Hiperplazie difuză de celule oxifile și clare (HE 10x) Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

Hiperplazia nodulară presupune formarea unor noduli mici hiperplazici separați prin țesutul paratiroidian normal (Fig. 3.3., 3.4.) [31].

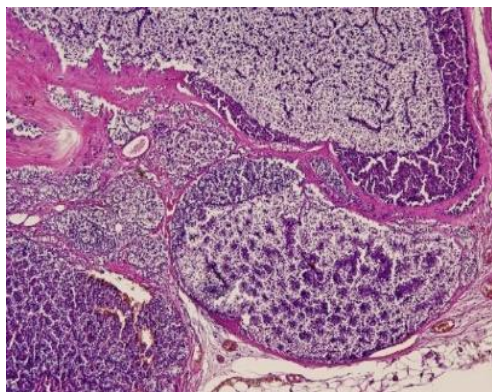


Fig. 3.3. - Hiperplazie nodulară (HE 4x) Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

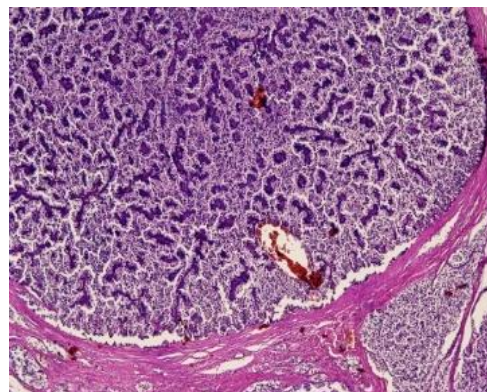


Fig. 3.4. - Hiperplazie nodulară (HE 4x) Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

În urma cercetărilor efectuate, s-a constatat că numărul de celule dezorganizate prezente în hiperplazia nodulară este mult mai mare decât în hiperplazia difuză, precum și valoarea mai mare a set-point-ului de Ca. Hiperplazia nodulară este cel mai probabil să fie întâlnită la glandele paratiroidiene cu diametrul mai mare de 1 cm [27]. Hiperplazia nodulară se caracterizează printr-o proliferare mult mai agresivă și are o reglare anormală a secreției de PTH. Din această cauză pacienții pot fi refractari la tratamentul medicamentos, astfel că tratamentul eficient îl reprezintă paratiroidectomia. Paratiroidectomia totală cu autotransplant imediat, ca și tratament chirurgical, nu este eligibilă în hiperplazia nodulară. În situația în care se decide efectuarea autotransplantului este indicată utilizarea materialului celular din zona cu hiperplazie difuză pentru asigurarea unei bune funcționări postoperatorii. [32,33,34]

TABLOUL CLINIC AL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

HPS se poate manifesta încă din etapele incipiente ale afectării renale, înaintea scăderii semnificative a RFG [1,35,36].

Pe măsură ce BCR progresează, nivelul de PTH crește direct proporțional. Creșterea concentrației PTH-ului seric determină hiperplazia tuturor glandelor paratiroide. Din nefericire, hipersecreția marcată de PTH devine distructivă și conduce la un turn-over osos crescut, osteită fibroasă chistică, hipercalcemie și calcificări vasculare ale țesuturilor moi (calcifilaxie) [17,37,38]. Ca urmare, se creează un dezechilibru între rata de osteoformare și osteoresorbție și are loc o creștere a mobilizării calciului scheletic pentru compensarea hipocalcemiei. Mărirea concentrației PTH-ului seric implică, la nivelul sistemului osos, stimularea activității osteoblastelor care accelerează formarea osoasă, precum și a activității osteoclastelor ce realizează resorbția osoasă. În HPS, creșterea activității osteoblastelor determină formarea unui os nou, însă o structură afectată, prin acumulare de țesut fibros determină în final apariția osteitei fibrochistice. Calcificarea la nivelul țesuturilor moi este frecventă, fiind determinată de creșterea concentrației produsului fosfo-calcic, dar și de tratamentele cu preparate de Ca sau Vitamina D. [4,7,17,38]

Consecințele finale ale leziunilor scheletice constau în fracturile pe os patologic. La bolnavii cu HPS hemodializați, prevalența fracturilor de col femural este de până la 17 ori mai mare decât la populația generală [39,40].

De asemenea, un alt aspect lezional întâlnit în HPS, care trebuie menționat, se regăsește sub forma calcificărilor vasculare, prin care pot fi afectate atât arterele de calibru mic cât și alte vase mult mai importante, cum ar fi arterele coronare sau aorta. Din punct de vedere anatomopatologic sunt întâlnite două tipuri de leziuni vasculare și anume: calcificările prezente la nivelul intimei arterelor (calcificări aterosclerotice), precum și cele de la nivelul mediei arteriale. Aceste tipuri de leziuni se formează precoce la bolnavii cu IRC și sunt dependente atât de uremie, cât și de tulburări ale metabolismului fosfo-calcic specifice HPS. De asemenea vârsta, vechimea dializei renale, hipertensiunea severă, diabetul zaharat constituie factori suplimentari de risc în dezvoltarea calcificărilor vasculare [26,41]. La pacienții suferinzi de HPS supuși dializei, incidența calcificărilor vasculare este mult mai mare față de populația generală [26,42].

Importanța patologică a calcificărilor de la nivel arterial constă în faptul că acestea sunt progresive și pot genera la rândul lor hipertensiune arterială, hipertrofie ventriculară stângă, angină pectorală sau infarct miocardic [26,35,40,42]. Drept consecință, riscul de producere a unor evenimente cardio-vasculare crește foarte mult și odată cu acestea cresc și ratele morbidității și mortalității [26,40]. Din nefericire, calcificările arteriale au un caracter progresiv și rămân ireversibile [27,43]. De aici rezultă necesitatea controlului periodic al valorilor PTH și nivelurilor serice ale Ca și fosforului [26,44].

O altă componentă patologică importantă ce se întâlnește în HPS o constituie calcificările ce se dezvoltă la nivelul țesuturilor moi, cum sunt calcificările periarticulare și cele viscerale. Calcificările viscerale valvulare cardiace și cele miocardice necesită a fi menționate în mod deosebit datorită implicațiilor patologice. Calcificările miocardice interesează sistemul excito-conductor cardiac, determinând diferite grade de bloc atrio-ventricular, iar calcificările valvulare cardiace pot să conducă la insuficiență cardiacă și un risc crescut de endocardită [42]. Calcificările valvulare cardiace, împreună cu cele vasculare, sunt cauzele ratelor mari ale mortalității înregistrate la acești bolnavi [27,45].

Pruritul este un simptom comun și deranjant la pacienții cu HPS [1,46,47].

Simptomele neuropsihice reprezintă o altă afecțiune caracteristică acestor pacienți. Ei pot prezenta probleme de concentrare ori de memorie, iritabilitate, tulburări de somn și chiar fenomene anxios-depresive.

Deficitul imunologic dezvoltat de bolnavii cu HPS evoluează proporțional cu nivelul de parathormon secretat, la care se adaugă un sindrom anemic, ambele influențând scăderea rezistenței la infecții [137,138].

TRATAMENTUL MEDICAL AL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

Tratamentul medical poate fi început atunci când se constată o valoare a PTH-ului decât cea menționată în ghiduri [20].

Suplimentele de calciu, chelatorii de fosfați, steroli ai Vitaminei D și calcimimeticele reprezintă opțiunile tratamentului medical [48,49]. Chelatorii de fosfați sunt de două tipuri: cei care conțin Ca (citratur de Ca, carbonat de Ca) și care nu conțin Ca (carbonat de lanthanum, clorura de sevalamer).

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

Există două tehnici chirurgicale, în tratamentul pacienților cu hiperparatiroidism secundar de cauză renală, astfel: paratiroidectomia totală, în care sunt excizate toate glandele paratiroide și paratiroidectomia subtotală, în care un anumit volumul paratiroidian considerat nemodificat este lăsat pe loc [50]. Paratiroidectomia totală poate fi asociată și cu autotransplutul (AT) țesutului paratiroidian. Atât paratiroidectomia totală (cu sau fără AT), cât și paratiroidectomia subtotală se bazează pe explorarea cervicală bilaterală. Principalul scop al acestora constă în identificarea precisă a celor 4 paratiroide, plecându-se de la ideea că fiecare pacient are acest număr de glande. Este știut faptul că mai puțin de 13% dintre pacienți prezintă glande paratiroide supranumerare. Paratiroidectomia poate fi asociată timectomiei, locul în care cel mai adesea sunt identificate glandele paratiroide supranumerare [50].

Indicațiile tratamentului chirurgical

În cazul BCR stadiul 5 și al HPS, tratamentul chirurgical se indică pentru pacienții la care se dovedește ineficiența tratamentului medical. În pofida administrării tratamentului medicamentos, hipercalcemia și hiperfosfatemia pot persista, în condițiile prezenței unor valori ale PTH-ului de două până la nouă ori mai mari față de valorile normale (130-600 pg/ml) [51]. Acest HPS refractar se datorează fie unui tratament medical insuficient ori unui administrat

tardiv, fie reprezintă un istoric natural al BCR în care hiperfosfatemia a devenit rezistentă la tratamentul aplicat iar paratiroidele au fost rezistente la supresia medicamentoasă. Scopurile tratamentului chirurgical constau în ameliorarea simptomelor datorate secreției mari de PTH, precum și evitarea HPS-ului ce se manifestă prin hipocalcemie postoperatorie.

La ora actuală nu există un protocol referitor la valoarea PTH-ului de la care indicația tratamentului chirurgical devine certă. În ghidurile americane se recomandă intervenția chirurgicală la bolnavii ce prezintă un nivel al PTH-ului seric care persistă la valori mai mari de 800 pg/ml și care este asociat cu hipercalcemie sau hiperfosfatemie ce sunt refractare la tratamentul medicamentos [52]. Această recomandare a fost supusă până acum unor transformări, mai ales în ceea ce privește valoarea PTH-ului de la care se recomandă paratiroidectomia. Trebuie evidențiat faptul că nu este suficientă efectuarea unei singure determinări a PTH-ului, ci acesta trebuie să rămână la un nivel crescut în urma mai multor determinări. De asemenea, valoarea PTH-ului trebuie să fie corelată și cu valorile fosfatemiei și calcemiei, ultima fiind normală în multe cazuri de HPS. Suplimentar față de cele menționate, trebuie să se ia în considerare și simptomatologia pacienților la care persistă sau chiar se accentuează sub terapia medicamentoasă. Ghidul Societății Internaționale de Nefrologie recomandă efectuarea paratiroidectomiei la bolnavii cu BCR stadiile 3-5 atunci când nivelul PTH-ului este mai mare de 600 pg/ml [26,51], valoarea respectivă fiind acceptată și de alți autori [53]. În ghidurile din Japonia valoarea de referință a PTH-ului a fost stabilită la 500 pg/ml [26,27], valoarea respectivă fiind preluată și de către alți autori [54]. Diverși autori recomandă ca paratiroidectomia să se efectueze la valori ale PTH-ului mai mari de 700 pg/ml [55]. Unii chirurghi utilizează ca reper chiar și valoarea de 800 pg/ml [56,57].

Nu numai rezistența la tratamentul medicamentos recomandă paratiroidectomia, ci și în situațiile în care există o scădere tranzitorie a PTH-ului însoțită de episoade repetate de hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie [55].

Paratiroidectomia poate fi luată în considerare în cazul bolnavilor transplantați renal la care se înregistrează niveluri mărite ale PTH-ului, hipercalcemie persistentă care apare la 3-12 luni post-transplant și simptomatologie (dureri osteo-articulare, prurit, nefrocalcinoză, fracturi în os patologic) și/sau hipofosfatemie [4,58,59]. La pacienții respectivi, atât osteopenia severă, dar și volumul glandular (cea mai voluminoasă glandă paratiroidă mai mare de 500 mg evidențiată la examenele imagistice) pot constitui indicații pentru paratiroidectomie [58].

Calcifilaxia reprezintă o indicație absolută, în timp ce majoritatea sunt relative și implică un anumit grad de subiectivism din partea pacienților (simptomatologia), acest aspect aflându-se încă în dezbatere. Din cele prezentate rezultă că actualmente nu s-a ajuns la o concluzie certă privind indicațiile pentru tratamentul chirurgical în HPS.

Paratiroidectomia totală cu autotransplant

Tehnici și etape în realizarea autotransplantului paratiroidian

Cu toate că Halsted a descoperit la câini, în anul 1907, că țesutul paratiroidian excizat și autotransplantat poate fi viabil, abia prin anii '70 Wells a efectuat autotransplantul la om și a descris pentru prima dată tehnica autotransplantării [60]. Această tehnică se bazează pe proprietatea celulelor paratiroidiene, atât cele sănătoase dar și cele hiperplazice, de a funcționa ca o grefă dacă sunt implantate în țesut vascularizat (muscular sau subcutanat) [12]. Această tehnică constituie o alternativă la paratiroidectomia totală și la cea subtotală în cazul în care conservarea țesutului paratiroidian nu este fezabilă (toate cele 4 glande paratiroide prezentând hiperplazie nodulară) [1].

Etaple acestei tehnici chirurgicale sunt identice cu cele de la paratiroidectomia totală realizându-se excizia tuturor celor patru glande paratiroide și a celor supranumerare dacă au fost identificate. Dacă nu au putut fi identificate toate cele patru glande, tehnica este contraindicată [61]. Ulterior, una sau două glande paratiroide, cu aspectul cel mai apropiat de cel normal, se prepară pentru a fi transplantate.

Sunt descrise diferite metode de autotransplant paratiroidian la nivel muscular, precum tehnici de feliere, tocare și injectare a unei soluții de țesut paratiroidian suspendat în soluție salină. Tehnica larg acceptată de reimplantare a țesutului paratiroidian a fost descrisă de Wells [60]. Una sau două glande paratiroide, care au aspectul cel mai apropiat de normal, se plasează în ser fiziologic cu o temperatură de 4°C [62]. La această temperatură joasă, glandele paratiroide devin ferme, făcând astfel posibilă secționarea lor. Cele două glande paratiroide se “feliază” în fragmente mici (1-2 mm [58] sau de 1x3 mm [40]). Se conservă apoi aproximativ 50-75 mg de țesut paratiroidian [12,40] care se plasează, printr-o incizie mică la nivelul antebrațului non-dominant, în mușchiul brahioradial (sau în mușchii flexori ai antebrațului). În cazul în care există o fistulă arterio-venoasă funcțională pentru hemodializă, atunci este necesar ca autotransplantul

să se realizeze în antebrațul controlateral, pentru ca fistula să nu fie compromisă. Cele 20-25 mici fragmente glandulare se plasează în buzunărașe separate care se realizează superficial în mușchi [40,60,63]. Apoi, fiecare buzunăraș muscular se suturează cu un fir subțire neresorbabil [62]. Acest marcaj este foarte important, deoarece permite identificarea exactă a locului de implantare, în situația în care ulterior se impune reintervenția în caz de recurență. Trebuie să se aibă în vedere ca hemostaza la acest nivel să fie efectuată minuțios, întrucât un eventual hematom poate să compromită funcția țesutului paratiroidian autotransplantat [40].

În decursul timpului, tehnica paratiroidectomiei totale cu autotransplant imediat a cunoscut diferite variante. Dacă punctul comun este reprezentat de exereza totală a celor 4 glande paratiroide, locul de reimplantare a țesutului glandular poate să varieze. Ca urmare, situsul receptor poate să fie subcutanat la nivelul antebrațului [58], mușchiului sternocleidomastoidian [1,64], mușchiului tibial anterior [42], pectoralului mare și deltoidului [1], la nivel subcutanat abdominal [65] sau presternal [63]. Paratiroidectomia totală cu autotransplant imediat la nivelul antebrațului are avantajul că poate fi urmărită evoluția țesutului autotransplantat prin compararea valorilor PTH-ului de la ambele brațe ale pacientului [58,59]. PTH se recoltează venos de la brațul cu grefă, în aval de aceasta și de la brațul controlateral. În situațiile de recurență a hiperparatiroidismului, valoarea mai mare a PTH-ului recoltat de la nivelul brațului cu autotransplant față de cea de la brațul controlateral indică hiperplazia grefei. Existența valorilor crescute ale PTH-ului egale la ambele brațe indică un țesut paratiroidian hiperplazic restant în regiunea cervicală [12]. Recurența hiperparatiroidismului determinată de autotransplant poate să fie evaluată și pe baze imagistice prin ecografia autoimplantului sau scintigrafie [42].

După ce a fost efectuat, autotransplantul trebuie să întrunească mai multe condiții, astfel: să devină funcțional, să nu se hiperplazieze și să nu se dezvolte agresiv local (paratiromatoza), infiltrând țesuturile din vecinătate sau chiar invadând vasele sangvine.

Indiferent de situsul stabilit pentru implantare, grefa necesită de la câteva zile până la 3 luni pentru ca să devină viabilă [40,42], timp în care trebuie să se combată hipocalcemia prin administrarea de Ca și Vitamina D3. În anumite situații grefa nu devine funcțională [66]. Infectarea plăgii și hematumul de la nivelul situsului de autotransplant compromit viabilitatea grefei [40,66].

Selectarea unui țesut paratiroidian de calitate pentru a fi autotransplantat constituie un element esențial în această intervenție chirurgicală. În consecință, trebuie să se evite autotransplantul de țesut paratiroidian care prezintă hiperplazie nodulară [67]. În sprijinul selectării țesutului ce urmează a fi autotransplantat se utilizează stereomicroscopia. Fragmentele de țesut paratiroidian se analizează cu ajutorul stereomicroscopului, selectându-se astfel arii de țesut care prezintă hiperplazie difuză și care pot să fie autotransplantate, întrucât acestea au o probabilitate mai mică de hiperplaziere [40,68]. Pentru a putea fi transplantat, țesutul optim trebuie să prezinte celule adipoase stromale [68]. Hiperplazia grefei și implicit recurența hiperparatiroidismului survine într-un procent de până la 30% din cazuri, fiind mai mare după 5-7 ani de la intervenție [69]. Ratele recurenței hiperparatiroidismului secundar sunt mai mari față de cele la care s-a efectuat paratiroidectomia totală fără autotransplant, procentele prezentate în literatura de specialitate fiind de 8% [68], 16% [70], 20 % [71] și chiar de 76 % [72]. Comparându-se însă ratele recurenței HPS post paratiroidectomie totală cu autotransplant cu cele după paratiroidectomia subtotală, mai mulți autori consideră că acestea sunt similare [73]. La pacienții supuși dializei, după efectuarea paratiroidectomiei totale cu autotransplant sau paratiroidectomia subtotală, factorii etiopatogenici stimulează în continuare hiperplazia țesutului paratiroidian restant. De aici rezultă rate mai mari de recurență față de cele ale paratiroidectomiei totale fără autotransplant.

Dezvoltarea paratiromatozei cu infiltrarea țesuturilor învecinate poate fi semnificativă, uneori necesitând rezecții în bloc la nivel muscular [74], grevate de o creștere a morbidității și de impotență funcțională (autotransplant realizat în mușchiul brahioradial) sau modificarea regiunii cervicale (transplant în sternocleidomastoidian) [75].

Metoda paratiroidectomiei totale cu autotransplant imediat prezintă avantajul că se păstrează țesut paratiroidian capabil să sintetizeze PTH. În caz de recurență a bolii, dată de hiperplazierea grefei, reintervenția chirurgicală este mult mai ușoară, putându-se efectua sub anestezie locală, cu o morbiditate redusă. Este posibil ca hiperplazia grefei să conducă în anumite situații la un nivel crescut de invazie locală. Astfel că structurile musculare, adipoase și chiar vasculare din vecinătate pot să fie invadate de celule paratiroidiene [72].

Totuși, este necesară parcurgerea unei perioade de până la 3 luni pentru ca țesutul autotransplantat să devină pe deplin funcțional [40,59]. Perioada îndelungată postoperatorie de

hipocalcemie și posibilitatea însămânțării cu țesut paratiroidian la nivelul situsului de autotransplant (paratiromatoză) constituie dezavantaje ale acestei metode.

Incidența recurenței hiperparatiroidismului în cazul paratiroidectomiei totale cu autotransplant imediat prin selectarea tisulară convențional, macroscopic, a fost raportată ca fiind de 8% [68], 16% [55], 20 % [71] și 76 % [72]. Astfel că utilizarea stereomicroscopiei crește ratele de succes ale acestei intervenții

Evaluarea funcționalității și a rezultatelor

Un transplant este reușit atunci când pacientul nu este dependent de administrarea tratamentului cu Vitamina D și suplimente de Ca [76]. Rezultatele sunt mai bune în cazul paratiroidectomiei totale cu autotransplant imediat, fiind raportat un procent de viabilitate a țesutului paratiroidian la 90% dintre pacienți, în timp ce transplantarea țesutului paratiroidian crioconservat are o rată de reușită de 70% [77]. Există un studiu în care s-a încercat examinarea funcției autogrefelor de țesut paratiroidian folosind testul Casanova. Viabilitatea grefei poate fi evaluată indirect prin dozarea PTH-ului din sângele venos antecubital de la nivelul antebrațului la care s-a realizat autotransplantul și al celui fără grefon. Atunci când raportul PTH-ului este egal sau mai mare de 1.5, țesutul paratiroidian transplantat este funcțional [78].

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Odată cu diagnosticarea HPS-ului la pacienții dializați cronic, acțiunea următoare care trebuie făcută constă în inițierea rapidă a terapiei medicamentoase. În cazul în care tratamentul medicamentos nu răspunde rezultatelor așteptate, pacientului i se recomandă tratamentul chirurgical. Dacă HPS nu este controlat, acesta poate să progreseze și să determine afecțiuni osoase, calcificări vasculare sau calcificări ale țesuturilor moi vasculare [7,8,15,16].

Studiile de specialitate par să fie favorabile pentru efectuarea paratiroidectomiei totale cu autotransplant la bolnavii cu BCR stadiu final, dializați cronic, întrucât pacienții beneficiază de o ameliorare semnificativă a simptomatologiei și nu există dependența terapiei medicamentoase, însă această tehnică prezintă un risc minim de recurență a bolii. HPS este o boală progresivă care, necontrolată medicamentos sau chirurgical, poate să genereze complicații care vor crește ratele de mortalitate și morbiditate [7,38].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru al acestui studiu retrospectiv îl reprezintă necesitatea și standardizarea selecției stereomicroscopice a țesutului paratiroidian în tratamentul chirurgical prin paratiroidectomie totală urmată de autotransplant imediat, precum și identificarea factorilor de risc ai acestei tehnici, în cadrul hiperparatiroidismului secundar de cauză renală. În funcție de rezultatele analizării stereomicroscopice a țesutului paratiroidian au fost formulate corelații între tipul hiperplaziei întâlnite și datele clinice și demografice ale pacienților.

Studiul efectuat are ca obiective prezentarea celor mai bune soluții în ceea ce privește efectuarea paratiroidectomie totale cu autotransplant în cadrul tratamentului chirurgical al hiperparatiroidismului secundar precum și standardizarea unei indicații chirurgicale și a unei selecții tisulare optime ce urmează a fi autotransplantat la pacienții cu boală cronică de rinichi și hiperparatiroidism secundar.

Metodologia generală a cercetării

Studiul realizat a fost de tip descriptiv, retrospectiv și a fost realizat în cadrul Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila. Lotul de studiu a inclus 187 de pacienți cu boală cronică de rinichi, diagnosticați cu hiperparatiroidism secundar și care au fost supuși unei intervenții chirurgicale în perioada ianuarie 2015- decembrie 2017.

Informațiile au fost preluate din baza de date prezentă la nivelul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila precum și din platforma Hipocrate și protocoalele operatorii.

Criteriile de includere a pacienților în lotul de studiu au fost următoarele: prezența diagnosticului de boală cronică de rinichi și hiperparatiroidism secundar; efectuarea ședințelor de dializă o perioadă de minim 1 an; efectuarea unei intervenții chirurgicale pentru hiperparatiroidism secundar; prezența simptomatologiei (osoasă, musculo-articulară, tulburări neuropsihice, leziuni de calcifilaxie, prurit); valoarea PTH-ului mai mare de 800 pg/ml; prezența glandelor paratiroide mărite de volum, confirmate imagistic pre-operator; confirmarea stereomicroscopica a prezenței țesutului paratiroidian hiperplazic; prezența țesutului paratiroidian hiperplazic confirmate prin examenele anatomopatologice.

Criteriile de excludere a pacienților în lotul de studiu au fost următoarele: valoarea PTH-ului mai mică de 800 pg/ml; pacienții nedializați; pacienții diagnosticați cu hiperparatiroidism primar sau tumori paratiroidiene și care au o confirmare anatomopatologică postoperatorie.

Parametrii pacienților incluși în lotul de studiu care au fost analizați statistic au fost: vârsta, sexul, simptomatologia prezentă, tipul dializei, durata perioadei de dializă, comorbiditățile asociate, PTH-ul pre-operator, PTH-ul post-operator, valoarea fosfatazei alcaline, valoarea transferinei serice, valoarea calciului seric pre-operator și post-operator, procedeul chirurgical folosit, tipul hiperplaziei evidențiată stereomicroscopic și examenul anatomopatologic.

Studiul a fost aprobat de comitetul de etică instituțională Spitalul Clinic de Nefrologie Carol Davila iar Consimțământul Informat a fost obținut de la toți pacienții. În prelucrarea statistică a datelor am stocat electronic informațiile într-un fișier Excel, și ulterior am folosit software-ul IBM SPSS Statistics.

Studiul 1:

Criterii de selecție și evaluarea stereomicroscopică a țesutului paratiroidian în vederea autotransplantului.

Introducere

Paratiroidectomia totală cu autotransplant simultan reprezintă o modalitate chirurgicală bine stabilită în tratamentul hiperparatiroidismului secundar, refractar la medicație. Acest procedeu chirurgical prezintă avantajul că pacienții vor fi scutiți de administrarea continuă și prelungită a tratamentului medicamentos dar și excluderea apariției hipoparatiroidismului intolerabil odată cu intervenția chirurgicală excesivă [25,60,62].

Un dezavantaj îl reprezintă rata recurenței hiperparatiroidiene dependente de grefă, care a fost raportată ca fiind de 8% [69], 20% [71] sau chiar 76% [72]. Astfel selecția țesutului paratiroidian în vederea autotransplantului reprezintă o provocare considerabilă întrucât această complicație poate fi evitată prin selectarea țesutului paratiroidian înaintea efectuării autotransplantului.

Tehnica stereomicroscopică prezintă avantajul de a diferenția intraoperator ariile tisulare ”eufuncționale”, prin evidențierea prezentei celulelor adipostromale, de ariile „disfuncționale” fără celule adipostromale ce prezintă un potențial proliferativ mare [79]. Zonele cu celule adipostromale conțin lipide și prezintă o suprimare optimă in vitro a secreției parathormonului prin valori crescute ale calciului, indicând astfel eligibilitate pentru autotransplant. Capacitatea scăzută de suprimare și un potențial proliferativ ridicat s-a constatat ca au corelații macroscopice distincte [79].

Material și metodă

Am realizat un studiu de tip descriptiv, retrospectiv, efectuat în cadrul Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila. Lotul de studiu a inclus 187 de pacienți cu boală cronică de rinichi, diagnosticați cu hiperparatiroidism secundar și care au fost supuși unei intervenții chirurgicale în perioada ianuarie 2015- decembrie 2017.

Selecția țesutului paratiroidian s-a realizat prin două tehnici: una convențională și alta printr-o analiză stereomicroscopică. Tehnica convențională presupune selecția țesuturilor paratiroidiene ce urmează a fi autotransplantate pe baza observațiilor macroscopice. Regiunile paratiroidiene nodulare sunt evitate, în timp ce zonele paratiroidiene hiperplazice non-nodulare sunt considerate eligibile pentru autotransplant. Tehnica stereomicroscopică prezintă avantajul de a diferenția intra-operator ariile tisulare ”eufuncționale”, prin evidențierea prezentei celulelor adipostromale, de ariile „disfuncționale” ce prezintă un potențial proliferativ mare. Celulele din ariile ce conțin lipide prezintă o suprimare optimă in vitro a secreției de hormon paratiroidian prin concentrații mari de calciu, indicând un punct normal de stabilire a calciului și sugerând eligibilitatea pentru autotransplant. Regiunile tisulare fără celule adipostromale prezintă un potențial ridicat de recurență hiperparatiroidiană datorită indicilor mitotici ridicați. Acestea se găsesc atât în hiperplazia difuză cât și în hiperplazia nodulară. În tehnica stereomicroscopică glandele paratiroide excizate sunt inițial analizate macroscopic prin stabilirea prezenței hiperplaziei difuze sau a hiperplaziei nodulare, urmând apoi o analiză stereomicroscopică cu punerea în evidență a prezentei celulelor adipostromale. Întregul ansamblu este reprezentat în Fig. 10.2.1.



Fig. 10.2.1 Echipamentul folosit.

Rezultatele obținute în urma analizării stereomicroscopice a țesutului paratiroidian au fost comparate cu examenele anatomopatologice ulterioare.

Rezultate

Distribuția pacienților din lotul format în funcție de sex, vârstă și caracteristicile demografice.

Distribuția pe sexe a fost reprezentată de 98 de femei reprezentând (52.4%) și 89 de bărbați reprezentând (47.6%) din totalul de 187 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale prin paratiroidectomie.

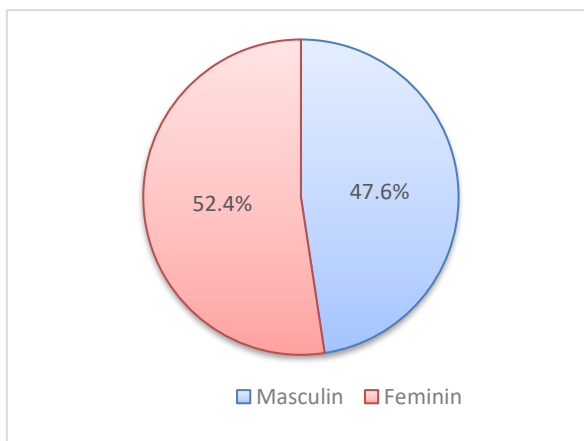


Fig. 10.3.1.1 Distribuția lotului în funcție de sex

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 32 de ani și 72 de ani, cu o vârstă medie de 52.58 ani. Grupa de vârstă cu incidența cea mai mare a bolii s-a înregistrat în intervalul de 40 și 60 de ani, cu un total de 124 cazuri, reprezentând 66.31%.

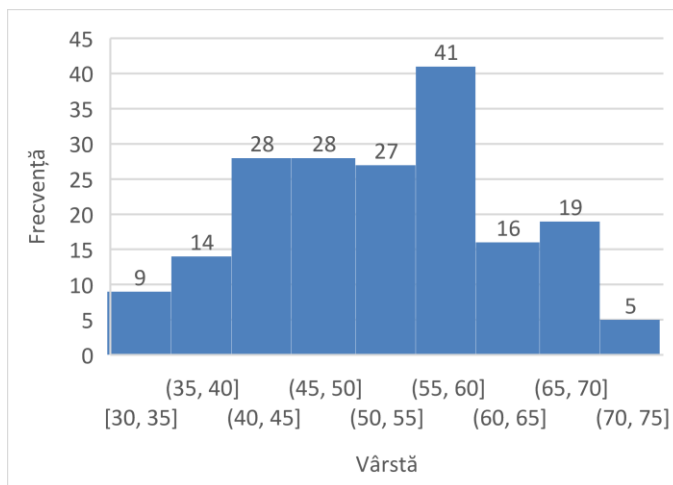


Fig. 10.3.1.2 Distribuția lotului în funcție de vârstă

Vârsta medie în cazul femeilor a fost de 53 de ani cu un interval cuprins între 32 de ani și 71 de ani, iar în cazul bărbaților vârsta medie a fost de 52.12 ani cu un interval cuprins între 30 de ani și 72 de ani.

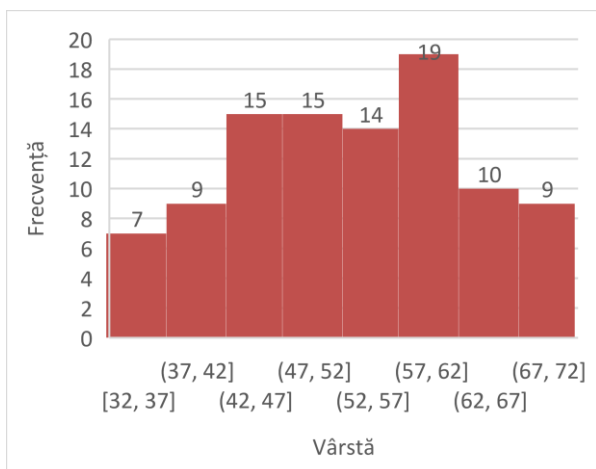


Fig. 10.3.1.3 Distribuția grafică a pacienților de sex feminin pe grupe de vârstă

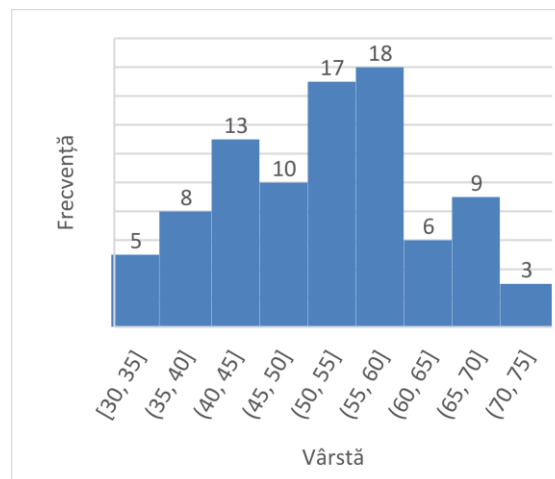


Fig. 10.3.1.4 Distribuția grafică a pacienților de sex masculin pe grupe de vârstă

În funcție de caracteristicile demografice ale pacienților din totalul de 187 de pacienți, 39 (20,85%) au provenit din mediul rural, iar 148 (79,15%) din mediul urban.

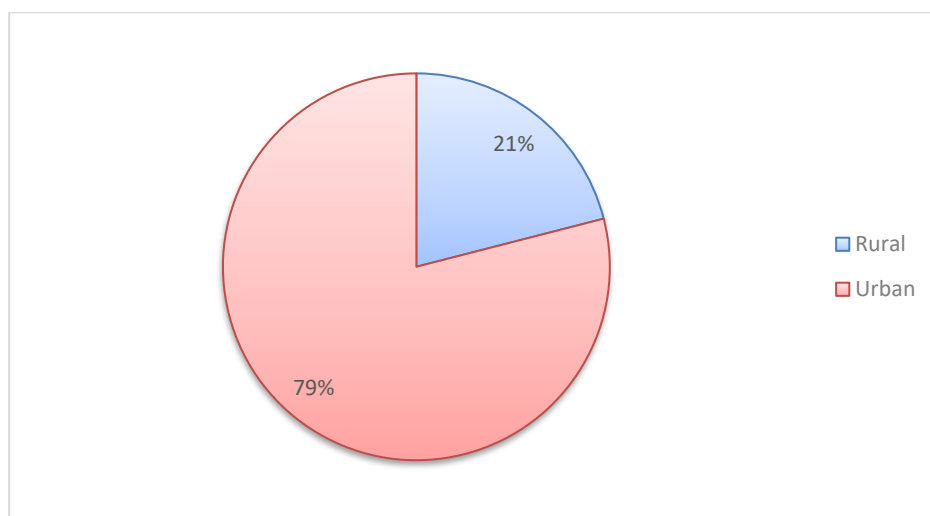


Fig. 10.3.1.5 Distribuția grafică în funcție de caracteristicile demografice

Date privind tratamentul chirurgical

Toți cei 187 de pacienți au fost supuși unei intervenții chirurgicale.

Din totalul intervențiilor chirurgicale, la 152 de pacienți (81,28%) s-a practicat paratiroidectomie totală, la 19 pacienți (10,16%) s-a efectuat paratiroidectomie subtotală iar în 16 cazuri (8,55%) s-a practicat paratiroidectomie incompletă.

Au existat două cazuri la care au fost prezente 5 glande paratiroide confirmate anatomopatologic. Prezența paratiroidelor supranumerare în cele două cazuri a fost la nivel mediastinal anterior.

În cadrul pacienților l-a care s-a practicat paratiroidectomie incompletă, la 11 dintre ei s-au excizat câte 2 glande paratiroide iar la 5 pacienți s-a excizat câte o singură glandă. Numărul total de glande paratiroide excizate a fost de 694.

Tabel 10.3.2.1 Tipul operației și numărul paratiroidelor excizate

	Frecvență	Procentaj	Nr. glande
Paratiroidectomie totală	152	81.28	610
Paratiroidectomie subtotală	19	10.16	57
Paratiroidectomie incompletă	16	8.55	27
Total	187	100.0	694

Analiza macroscopică, stereomicroscopică și anatomopatologică a țesutului paratiroidian

După efectuarea intervenției chirurgicale paratiroidele excizate au fost analizate macroscopic și stereomicroscopic, urmând ca ulterior piesele rezultate să fie analizate din punct de vedere anatomopatologic.



Fig. 10.3.3.1 Aspect macroscopic ale glandelor paratiroide



Fig. 10.3.3.2 Evaluare macroscopică a țesutului paratiroidian.
Glanda paratiroidă hiperplazică non-nodulară eligibilă pentru
autotransplant – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol
Davila

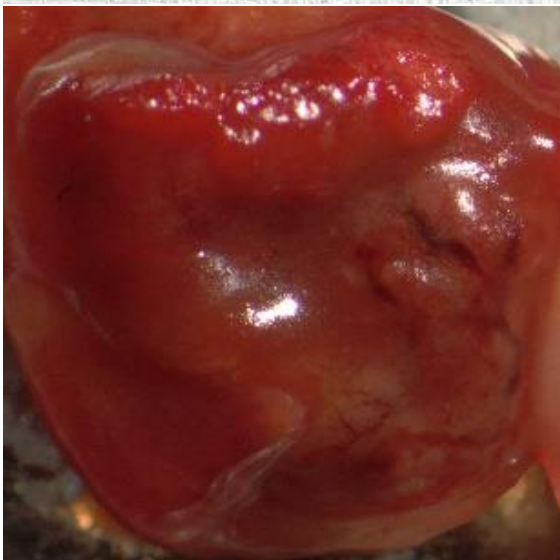


Fig. 10.3.3.3 Evaluare macroscopică a țesutului paratiroidian.
Glanda paratiroidă hiperplazică nodulară neeligibilă pentru
autotransplant – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol
Davila

Tehnica stereomicroscopică prezintă avantajul de a diferenția intra-operator ariile tisulare "eufuncționale", prin evidențierea prezentei celulelor adipostromale, de ariile „disfuncționale” ce prezintă un potențial proliferativ mare.

Celulele din ariile ce conțin lipide prezintă o suprimare optimă în vitro a secreției de hormon paratiroidian prin concentrații mari de calciu, indicând un punct normal de stabilire a calciului și sugerând eligibilitatea pentru autotransplant. Regiunile tisulare fără celule adipostromale prezintă un potențial ridicat de recurență hiperparatiroidiană datorită indicilor mitotici ridicați. Acestea se găsesc atât în hiperplazia difuza cât și în hiperplazia nodulară.

În tehnica stereomicroscopică glandele paratiroide excizate sunt inițial analizate macroscopic prin stabilirea prezenței hiperplaziei difuze sau a hiperplaziei nodulare, urmând apoi o analiză stereomicroscopică cu punerea în evidență a prezentei celulelor adipostromale.

Din totalul celor 694 de glande paratiroide, au fost examinate stereomicroscopic 604 de paratiroide. Principalul motiv pentru care un număr semnificativ de glande nu a putut fi analizat stereomicroscopic a fost dat de volumul mic al acestora, sau de fragmentarea acestora intra-operator și de imposibilitatea felierii lor.

Tabel 10.3.3.1 Distribuția glandelor paratiroide în funcție de cele analizate și cele neanalizate stereomicroscopic

	Nr. glande	Procentaj
Analizate stereomicroscopic	604	87,03%
Imposibilitatea analizării stereomicroscopice	90	12,97%
Total	694	100.00

Tabel 10.3.3.2 Distribuția glandelor paratiroide care nu au putut fi analizate stereomicroscopic

	Nr. glande	Procentaj
Volum glandular redus	61	8,78%
Fragmentarea intra-operatorie	12	1,72%
Aspecte tehnice	17	2,45%
Total	90	100.00

Timpul de evaluare macroscopică al glandelor paratiroide cu obținerea eșantioanelor tisulare în vederea autotransplantării a fost cuprins între 85 și 194 de secunde, cu o medie de 132 de secunde.

Timpul de evaluare stereomicroscopică, cu obținerea eșantioanelor tisulare optime autotransplantării a fost cuprins între 210 și 346 de secunde, cu o medie de 318 secunde.

Timpul de preparare al materialului tisular este esențial, astfel că odată cu trecerea timpului țesutul paratiroidian se deshidratează iar aceste nu ar mai putea fi autotrasplantat.

Prin urmare am identificat regiunile celulare, cu prezența celulelor stromale adipoase evidențiate stereomicroscopic și a lipidelor intracelulare și glicogenului microscopic.

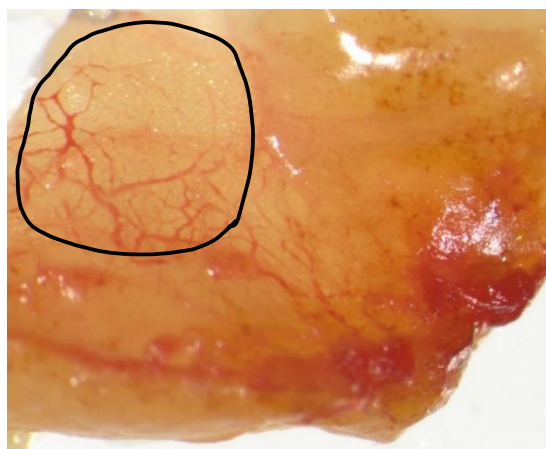


Fig. 10.3.3.4 Evaluare stereomicroscopică a țesutului paratiroidian. Glanda paratiroidă hiperplazică difuză eligibilă pentru autotransplant; Arie tisulară cu celule adipostromale – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

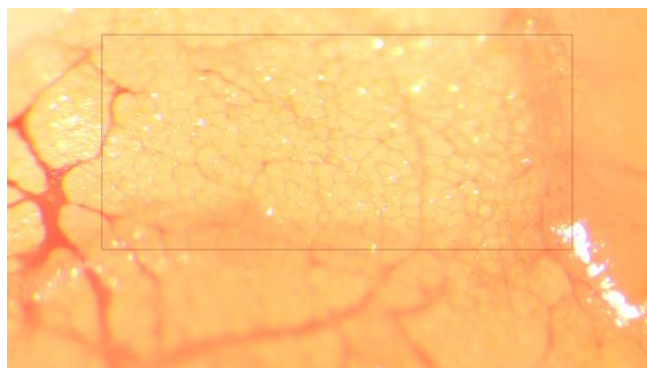


Fig. 10.3.3.5 Evaluare stereomicroscopică a țesutului paratiroidian. Glanda paratiroidă hiperplazică difuză eligibilă pentru autotransplant; Arie tisulară cu celule adipostromale – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

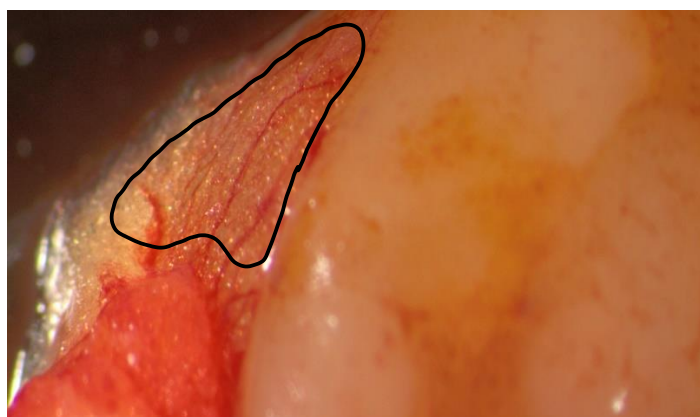


Fig. 10.3.3.6 Evaluare stereomicroscopică a țesutului paratiroidian. Glanda paratiroidă hiperplazică difuză eligibilă pentru autotransplant; Arie tisulară cu celule adipostromale – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

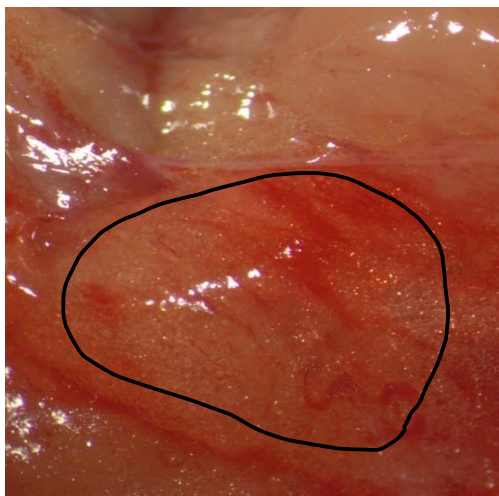


Fig. 10.3.3.7 Evaluare stereomicroscopică a țesutului paratiroidian. Glanda paratiroidă hiperplazică difuză eligibilă pentru autotransplant; Arie tisulară cu celule adipostromale – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

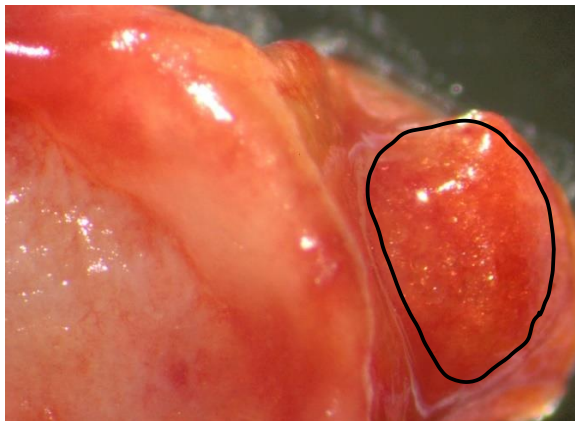


Fig. 10.3.3.8 Evaluare stereomicroscopică a țesutului paratiroidian. Glanda paratiroidă hiperplazică difuză eligibilă pentru autotransplant; Arie tisulară cu celule adipostromale – Arhiva Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila

Piesele tisulare au fost conservate în formol (8%), procesate ulterior la un histoprosesor, fiind incluzionate ulterior în citoblocuri de parafină. Secțiunile au fost tăiate manual și colorate hematoxilină- eozină.

Au fost analizate buletinele anatomopatologice în care s-a putut efectua postoperator un examen stereomicroscopic. Din totalul celor 604 glande paratiroide analizate, hiperplazia difuză s-a întâlnit în 306 cazuri, respectiv 50,66%. Hiperplazia mixtă s-a întâlnit în 136 de cazuri, respectiv 22,52%, iar hiperplazia nodulară a fost prezentă în 162 de cazuri, respectiv 26,82%.

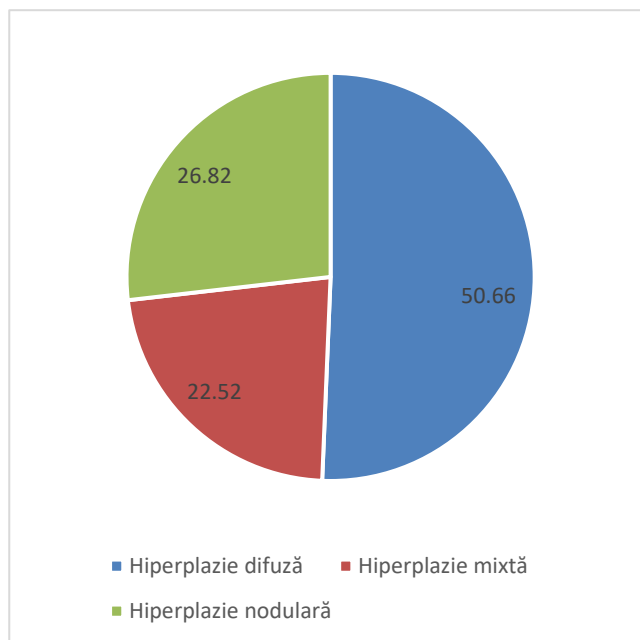


Fig. 10.3.3.11 Distribuția în funcție de tipul hiperplaziei

În urma analizării macroscopice a țesutului paratiroidian excizat, în funcție de prezența sau nu a hiperplaziei difuze, au rezultat 237 de examinări real pozitive, 31 fals pozitive, 69 fals negative și 267 real negative. Raportat la prezenta hiperplaziei difuze din buletinele de anatomie-patologica, în comparație cu analiza macroscopică a țesutului paratiroidian sensibilitatea testului este de 77,4%, specificitatea de 89,5%, valoarea predictiv pozitivă 88,4% și valoarea predictiv negativă 79,4%.

În urma analizării stereomicroscopice a țesutului paratiroidian excizat, în funcție de prezența sau nu a hiperplaziei difuze, au rezultat 269 de examinări real pozitive, 12 fals pozitive, 37 fals negative și 286 real negative. În cazul analizei stereomicroscopice, raportat la rezultatele examenelor anatomopatologice sensibilitatea testului este de 87,9%, specificitatea de 95,9%, valoarea predictiv pozitivă 95,7% și valoarea predictiv negativă 88,5%.

În urma analizării macroscopice a țesutului paratiroidian excizat, în funcție de prezența sau nu a hiperplaziei mixte, au rezultat 85 de examinări real pozitive, 17 fals pozitive, 71 fals negative și 451 real negative. Raportat la prezenta hiperplaziei mixte din buletinele de anatomie-patologica, în comparație cu analiza macroscopică a țesutului paratiroidian sensibilitatea testului este de 62,5%, specificitatea de 96,3%, valoarea predictiv pozitivă 83,3% și valoarea predictiv negativă 86,3%.

În urma analizării stereomicroscopice a țesutului paratiroidian excizat, în funcție de prezența sau nu a hiperplaziei mixte, au rezultat 105 de examinări real pozitive, 8 fals pozitive, 31 fals negative și 460 real negative. Prezența hiperplaziei mixte raportată în buletinele de anatomie-patologica, comparativ cu analiza stereomicroscopică a țesutului paratiroidian, sensibilitatea testului este de 77,2%, specificitatea de 98,2%, valoarea predictiv pozitivă 92,9% și valoarea predictiv negativă 93,6%.

În urma analizării macroscopice a țesutului paratiroidian excizat, în funcție de prezența sau nu a hiperplaziei nodulare, au rezultat 107 de examinări real pozitive, 12 fals pozitive, 55 fals negative și 430 real negative. Raportat la prezența hiperplaziei nodulare din buletinele de anatomie-patologica, în comparație cu analiza macroscopică a țesutului paratiroidian sensibilitatea testului este de 66%, specificitatea de 97,2%, valoarea predictiv pozitivă 89,9% și valoarea predictiv negativă 88,6%.

În urma analizării stereomicroscopice a țesutului paratiroidian excizat, în funcție de prezența sau nu a hiperplaziei nodulare, au rezultat 131 de examinări real pozitive, 7 fals pozitive, 31 fals negative și 435 real negative. Prezența hiperplaziei nodulare raportată în buletinele de anatomie-patologica, comparativ cu analiza stereomicroscopică a țesutului paratiroidian, sensibilitatea testului este de 80,8%, specificitatea de 98,4%, valoarea predictiv pozitivă 94,9% și valoarea predictiv negativă 93,3%.

Ariile celulare, eligibile pentru a fi autotransplantate și care conțin lipide, prezintă o suprimare optimă în vitro a secreției de hormon paratiroidian prin concentrații mari de calciu, indicând un punct normal de stabilire a calciului și sugerând eligibilitatea pentru autotransplant. Regiunile tisulare fără celule adipostromale prezintă un potențial ridicat de recurență hiperparatiroidiană datorită indicilor mitotici ridicați.

După ce glandele paratiroide excizate au fost analizate macroscopic prin stabilirea prezenței hiperplaziei difuze sau a hiperplaziei nodulare, și stereomicroscopic cu punerea în evidență a prezenței celulelor adipostromale, în final au fost analizate la microscop.

După selectarea stereomicroscopică a țesutului adipostromal și în urma examenelor anatomopatologice al glandelor cu hiperplaziei difuză, s-a estimat un procentaj orientativ al prezenței ariilor de celule adipostromale, optime a fi autotransplantate.

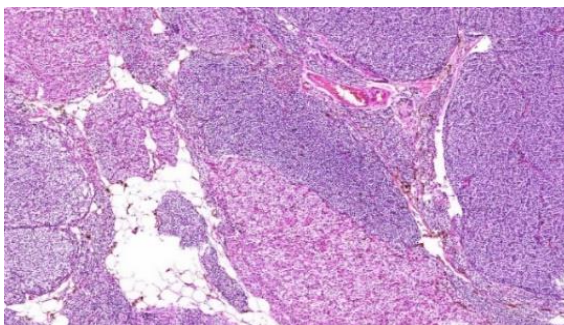


Fig. 10.3.3.11 Hiperplazie difuză cu celule principale, oxifile și de tranziție cu prezența celulelor adipostromale, colorație hematoxilin-eozină (4x)

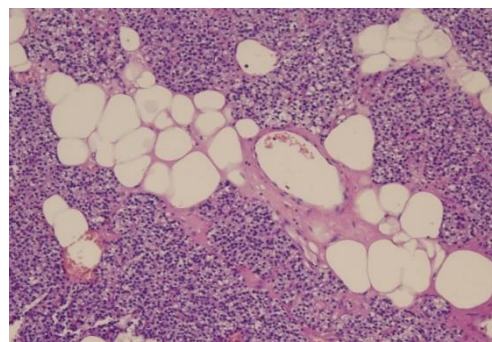


Fig. 10.3.3.12 Hiperplazie difuză cu prezența celulelor adipostromale, colorație hematoxilin-eozină (10x)

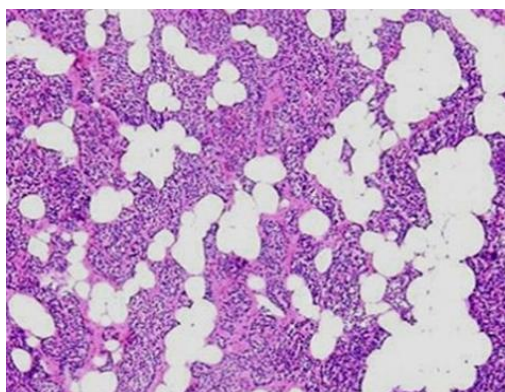


Fig. 10.3.3.17 Hiperplazie difuză cu prezența celulelor adipostromale, colorație hematoxilin-eozină (4x)

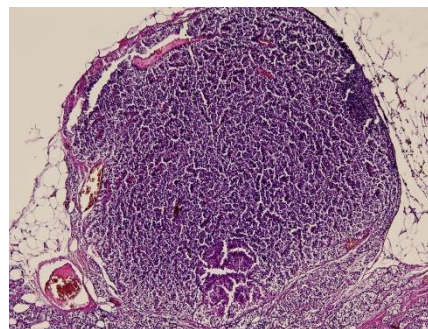


Fig. 10.3.3.21 Hiperplazie nodulară cu prezența ariilor de celule adipostromale, colorație hematoxilin-eozină (4x)

S-au selectat din cele 306 paratiroide excizate cu hiperplazie difuză, ariile de celule stromale adipoase în urma analizei stereomicroscopice și a celei macroscopice.

Din totalul celor 306 paratiroide cu hiperplazie difuză, s-au analizat 278 de eșantioane tisulare, mai întâi macroscopic și stereomicroscopic, pentru ca ulterior să fie examinate anatomopatologic.

În urma buletinelor de anatomie patologică, au fost clasificate în funcție de procentajul prezentei celulelor stromale adipoase în 3 grupuri. Grupul A cu un procentaj al prezenței

celulelor stromale adipoase cuprins între 0-33%, grupul B în intervalul 34-66% și grupul C între 67-100%.

Din grupul A, cu prezența celulelor stromale adipoase într-un procentaj cuprins între 0-33%, incidența a fost de 124 (45%) de eșantioane tisulare, în cazul selecției țesutului paratiroidian macroscopic și de 39 (14%) în cazul selecției celulare prin tehnica stereomicroscopică.

Din grupul B, cu prezența celulelor stromale adipoase într-un procentaj cuprins între 34-66%, incidența a fost de 101 (36%) de eșantioane tisulare, în cazul selecției țesutului paratiroidian macroscopic și de 81 (29%) în cazul selecției celulare prin tehnica stereomicroscopică.

Din grupul C, cu prezența celulelor stromale adipoase într-un procentaj cuprins între 67-100%, incidența a fost de 53 (19%) de eșantioane tisulare, în cazul selecției țesutului paratiroidian macroscopic și de 158 (57%) în cazul selecției celulare prin tehnica stereomicroscopică.

Tabel 10.3.3.10 Distribuția în funcție de prezența ariilor de celule stromale adipoase în urma examinării macroscopice glandelor paratiroide		
	Frecvență	Procentaj
Grup A	124	45
Grup B	101	36
Grup C	53	19
Total	278	100.00

Tabel 10.3.3.11 Distribuția în funcție de prezența ariilor de celule stromale adipoase în urma examinării stereomicroscopice a glandelor paratiroide		
	Frecvență	Procentaj
Grup A	39	14
Grup B	81	29
Grup C	158	57
Total	278	100

Din interpretarea rezultatelor am obținut prezenta celulelor stromale adipoase într-un număr mai mare în cazul eşantioanelor tisulare obținute prin examinarea stereomicroscopică. Rezultatele obținute prin tehnica stereomicroscopică sunt net superioară celor obținute prin analiza macroscopică.

Raportat la prezenta hiperplaziei (difuze/mixte/nodulare) din buletinele de anatomie-patologica, în comparație cu analiza țesutului paratiroidian (macroscopic/ stereomicroscopic) sensibilitatea și specificitatea este în favoarea testului stereomicroscopic.

Prezența ariilor de celule adipoase stromale într-un procent de 0-33% s-a întâlnit prin selecția tisulară stereomicroscopic în 39 de cazuri iar prin tehnica macroscopică în 124 de cazuri.

Se poate observa că și în cazul selecției stereomicroscopice există riscul de a selecta arii cu un procentaj redus de celule stromale adipoase, însă într-un număr mai mic față de selecția macroscopică, în cazul nostru 39 de cazuri.

Prezența ariilor de celule adipoase stromale într-un procent de 33- 66% s-a întâlnit prin selecția tisulară stereomicroscopic în 81 de cazuri iar prin tehnica macroscopică în 101 de cazuri.

Prezența ariilor de celule adipoase stromale într-un procent de 67-100% s-a întâlnit prin selecția tisulară stereomicroscopic în 158 de cazuri iar prin tehnica macroscopică în 53 de cazuri.

Discuții

În cazul autotransplantului perioada de hipocalcemie este redusă iar pacientului nu i se administrează tratament de substituție cu vitamina D și calciu un timp îndelungat. Dacă țesutul autotransplantat nu este optim există riscul de apariție a recurenței hiperparatiroidiene. Un alt dezavantaj este dat de nefuncționalitatea grefelor, incapabile de a secreta PTH. Din studiile existente, paratiroidectomia totală cu AT este indicată pacienților dializați [50].

Această tehnică se bazează pe proprietatea celulelor paratiroidiene, atât cele sănătoase dar și cele hiperplazice, de a funcționa ca o greață dacă sunt implantate în țesut vascularizat. După ce a fost efectuat, autotransplantul trebuie să întrunească mai multe condiții, astfel: să devină funcțional, să nu se hiperplazieze și să nu se dezvolte agresiv local (paratiromatoză), infiltrând țesuturile din vecinătate sau chiar invadând vasele sangvine [12].

Modificarea mecanismului de feedback fiziologic al paratiroidelor, întâlnit în HPS, constituie un stimul pentru hiperplazia celulară și creșterea secreției de PTH [1]. Leziunea anatomopatologică care este predominantă în HPS o reprezintă hiperplazia glandulară și de regulă se manifestă la toate glandele paratiroide [1,24,25].

Selectarea unui țesut paratiroidian de calitate pentru a fi autotransplantat constituie un element esențial în această intervenție chirurgicală. Țesutul paratiroidian cu hiperplazie nodulară trebuie evitat pentru a fi folosit ca autotransplant, întrucât acesta prezintă un risc ridicat de proliferare, rezultând astfel recidiva dependentă de grefă. [80]

Tehnica convențională de selecție a țesutului paratiroidian se realizează pe baza observațiilor macroscopice paratiroidiene. O simplă analiză macroscopică prin aprecierea zonelor hiperplazice difuze și nodulare este inefficientă, existând riscul de a autotransplanta țesut paratiroidian hiperplazic nodular.

În sprijinul selectării țesutului ce urmează a fi autotransplantat se utilizează stereomicroscopia. Fragmentele de țesut paratiroidian se analizează cu ajutorul stereomicroscopului, selectându-se astfel arii de țesut care prezintă hiperplazie difuză și care pot să fie autotransplantate, întrucât acestea au o probabilitate mai mică de hiperplaziere [40]. Pentru a putea fi transplantat, țesutul optim trebuie să prezinte celule adipoase stromale.

Tehnica stereomicroscopică prezintă avantajul de a diferenția intra-operator ariile tisulare "eufuncționale", prin evidențierea prezentei celulelor adipostromale, de ariile „disfuncționale” fără celule adipostromale ce prezintă un potențial proliferativ mare. Zonele cu celule adipostromale conțin lipide și prezintă o suprimare optimă in vitro a secreției parathormonului prin valori crescute ale calciului, indicând astfel eligibilitate pentru autotransplant. Capacitatea scăzută de suprimare și un potențial proliferativ ridicat s-a constatat ca au corelații macroscopice distincte. Regiunile tisulare fără celule adipostromale prezintă un potențial ridicat de recurență hiperparatiroidiană datorită indicilor mitotici ridicați. Acestea se găsesc atât în hiperplazia difuză cât și în hiperplazia nodulară [79].

Studiul 2

Corelații clinico-anatomopatologice și evidențierea factorilor de risc în apariția hiperplaziei nodulare.

Material și metodă

Am realizat un studiu de tip descriptiv, retrospectiv, efectuat în cadrul Spitalului Clinic de Nefrologie Carol Davila. Lotul de studiu a inclus 80 de pacienți cu boală cronică de rinichi, diagnosticați cu hiperparatiroidism secundar și care au fost supuși unei intervenții chirurgicale în perioada ianuarie 2015- decembrie 2017.

Din cei 80 de pacienți, în funcție de tipul hiperplaziei am format două grupuri: grupul A (n=40) hiperplazie difuză, și grupul B (n=40) hiperplazie nodulară.

Determinarea volumului glandelor paratiroide s-a realizat prin imersia completa a acestora într-un cilindru gradat umplut cu apa demineralizată. Greutatea țesuturilor a fost determinată cu ajutorul unei balanțe analitice.

Pentru a evalua simptomatologia prezentă la pacienții cu boală cronică de rinichi și hiperparatiroidism secundar, am calculat scorul PAS (Parathyroid Assessment of Symptoms).

Rezultate

Date demografice și distribuția lotului

Distribuția pe sexe a celor 80 de pacienți din lotul de studiu a fost reprezentată de 46 de femei (57,5%) și 34 de bărbați (42,5%).

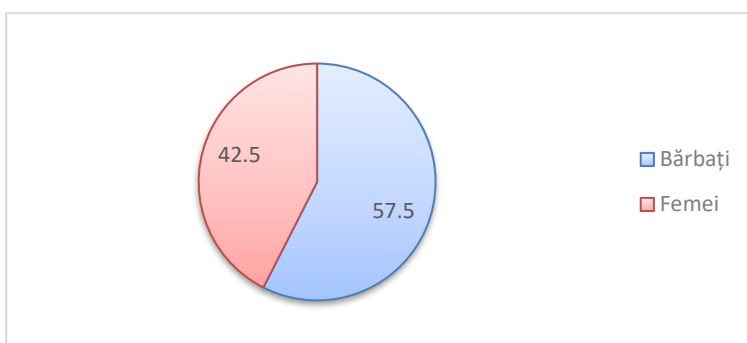


Fig. 11.3.1.1 Distribuția lotului în funcție de sex

Din punct de vedere al caracteristicilor demografice ale celor 80 de pacienți, 16 pacienți au provenit din mediul rural, respectiv 20%, iar 64 de pacienți reprezentând 80% au provenit din mediul urban.

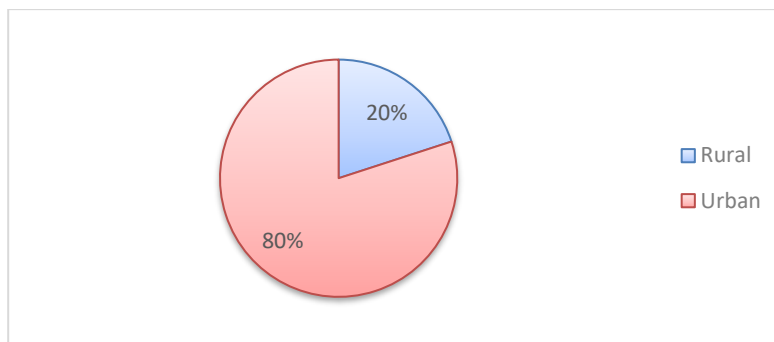


Fig. 11.3.1.2 Distribuția grafică în funcție de caracteristicile demografice

Grupa de vârstă cu incidența cea mai mare a fost înregistrată între 40 și 60 de ani, cu un total de 49 de pacienți (61,5%).

Pacienții din grupul A, cu prezenta hiperplaziei difuze au fost reprezentați de 24 de femei și 16 bărbați. În grupul B, cu hiperplazie nodulară au fost 22 de femei și 18 bărbați.

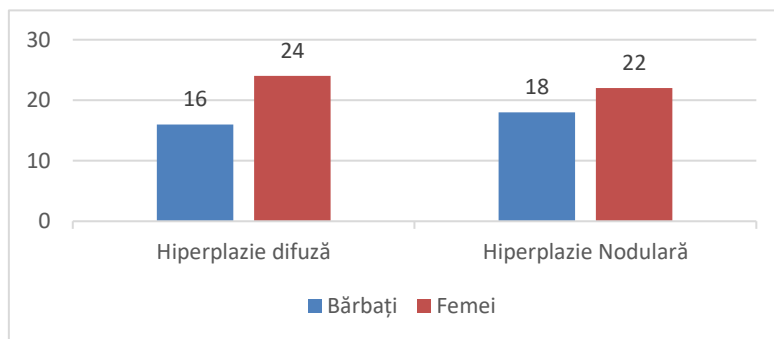


Fig. 11.3.1.3 Distribuția lotului în funcție de sex și tipul hiperplaziei

Vârsta pacienților cu hiperplazie difuză a fost cuprinsă între 38 și 61 de ani cu o medie de 50.5 ani.

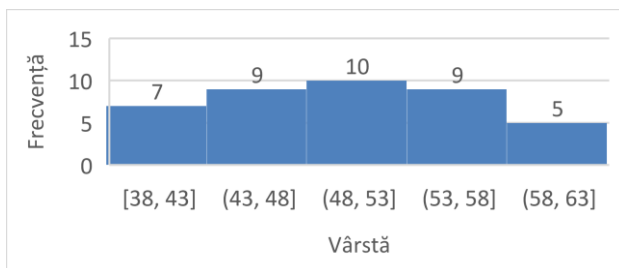


Fig. 11.3.1.4 Distribuția pacienților din grupul A

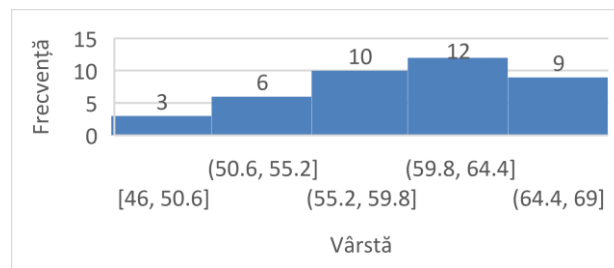


Fig. 11.3.1.5 Distribuția pacienților din grupul B

Vârsta pacienților cu hiperplazie nodulară a fost cuprinsă între 46 și 69 de ani cu o medie de 60.5 ani.

Date privind dializa cronică a pacienților din lotul de studiu

În funcție de tipul dializei, din totalul de 80 de pacienți, 4 pacienți au efectuat dializă peritoneală, reprezentând 5%, iar 76 de pacienți au efectuat hemodializă, reprezentând un procent de 95%. Nu sunt diferențe semnificativ statistic în ceea ce privește sexul și vârsta pacienților cu tipul ședințelor de dializă efectuate. Se poate rezuma la faptul ca toți cei 4 pacienți care au efectuat dializă peritoneală prezentau glande paratiroide cu hiperplazie difuză.

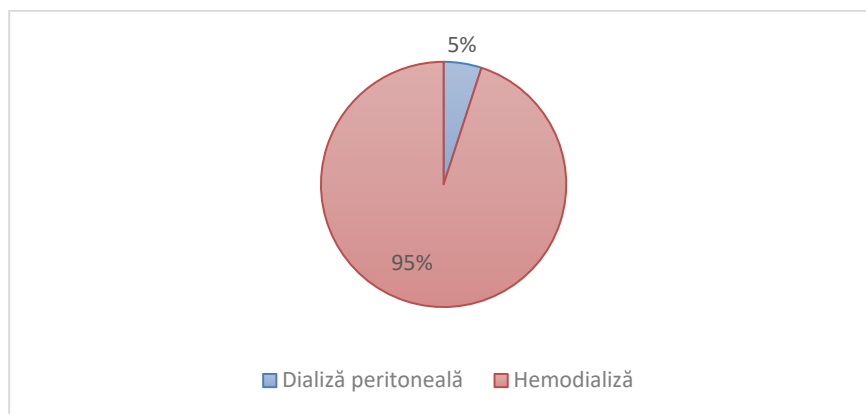


Fig. 11.3.2.1 Distribuția pacienților în funcție de tipul dializei

Din totalul pacienților din grupul A (n=40), efectuează hemodializă pe cateter permanent venos central 12 pacienți (30%), pe fistula arterio-venoasă dobândită 24 de pacienți, iar 4 pacienți fac dializă peritoneală având montat un cateter Tenckhoff.

Din totalul pacienților din grupul B (n=40), efectuează hemodializă pe cateter permanent venos central 10 pacienți (25%) și pe fistula arterio-venoasă dobândită 30 de pacienți (75%).

Pentru pacienții incluși în studiu din grupul A, perioada de dializă a fost cuprinsă între 6 luni și 13 ani, cu o medie de aproximativ 4 ani și 6 luni.

Durata medie a dializei la pacienții incluși în studiu din grupul B a fost de 5 ani și 6 luni cu un interval cuprins între 1 an și 15 ani.

Se poate observa că limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru grupul A cu media mai mică este sub limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru media mai mare a grupului B.

Concluzionând, cele două grupuri sunt diferite pentru nivelul de semnificație de 95% și am demonstrat acest lucru prin testul t Student.

Tabel 11.3.2.6 Corelații ale grupul A și B funcție durata dializei

	Grupul A	Grupul B
Mean	4.5	5.5
t Stat	-1.968	
P(T<=t) two-tail	0.0471	

Valoarea p este 0,0471, rezultă astfel că cele două medii prezintă o legătură statistică semnificativă.

Date privind simptomatologia prezentă

Tabloul clinic a fost dominat de prezența simptomatologiei scheletale (osteo-articulare si musculare), urmată de cea renale și tulburări digestive.

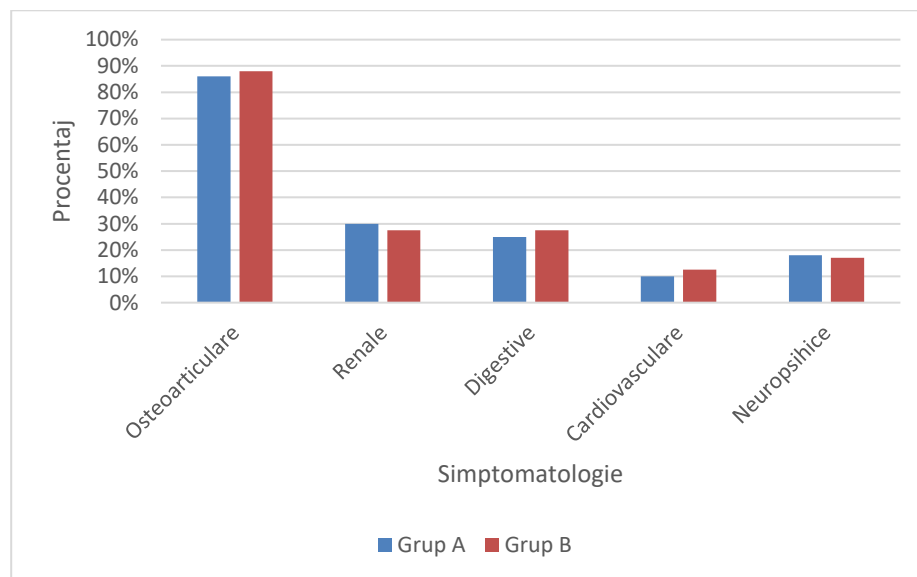


Fig. 11.3.3.1 Distribuția pacienților din grupul A și B în funcție simptomatologia prezentă

Se poate observa ca nu există diferențe remarcabile ale prezenței simptomatologiei din grupul A comparativ cu grupul B. Pacienții acuză într-o incidentă mare prezența simptomatologiei osteoarticulare atât la pacienții cu hiperplazie difuză cât și la cei cu hiperplazie nodulară.

Simptomatologia osoasă, în principal cu resorbție subperiostală, s-a întâlnit la 33 de pacienți din grupul A respectiv 82,5% si la 35 de pacienți din grupul B reprezentând 87,5%. Aceasta a fost absentă la 12 pacienți, 7 (17,5%) din grupul A si 5 (12,5%) din grupul B.

Afectarea articulară, dominată de leziuni tendinoase, tendinite și dureri articulare, a fost întâlnită la 29 de pacienți din grupul A respectiv 72,5% și la 30 de pacienți din grupul B reprezentând 75% din cei 40 de pacienți. Simptomatologia a fost absentă la 21 pacienți 11 (27,5%) din grupul A și 10 (25%) din grupul B.

Afectarea musculară, dominată de parestezii musculare, contracturi musculare și fasciculații a fost întâlnită la 35 de pacienți din grupul A respectiv 87,5% și la 36 de pacienți din grupul B reprezentând 90%. Simptomatologia a fost absentă la 9 pacienți 5 (12,5%) din grupul A și 4 (10%) din grupul B.

Simptomatologia renală a fost întâlnită la 12 de pacienți din grupul A respectiv 30 % și la 11 de pacienți din grupul B reprezentând 27,5 %. Simptomatologia a fost absentă la 57 pacienți 28 (70 %) din grupul A și 29 (72,5 %) din grupul B.

Sindroamele dispeptice s-au întâlnit la 10 de pacienți din grupul A respectiv 25 % și la 11 de pacienți din grupul B reprezentând 27,5 %. Simptomatologia a fost absentă la 59 pacienți 30 (75%) din grupul A și 29 (72,5 %) din grupul B.

Simptomatologia cardiovasculară a fost întâlnită la 4 de pacienți din grupul A respectiv 10 % și la 5 de pacienți din grupul B reprezentând 12,5 %. Simptomatologia cardiovasculară a fost absentă la 71 de pacienți 36 (90 %) din grupul A și 35 (87,5 %) din grupul B.

Simptomele neuropsihice au fost întâlnite la 7 de pacienți din grupul A respectiv 17.5 % și la 6 de pacienți din grupul B reprezentând 15 %. Acestea au fost absente la 67 de pacienți 33 (82.5 %) din grupul A și 34 (85 %) din grupul B.

A fost calculată o medie a scorului PAS ale pacienților din grupul A și al celor din grupul B. Scorul PAS este ușor crescut în cadrul grupului B comparativ cu grupul A.

Media scorului PAS, în cadrul grupului A a fost de 578 de puncte iar cea a grupului B de 594 de puncte. Există o diferență de 16 puncte privind simptomatologia pacienților.

Patologia asociată pacienților din lotul studiat

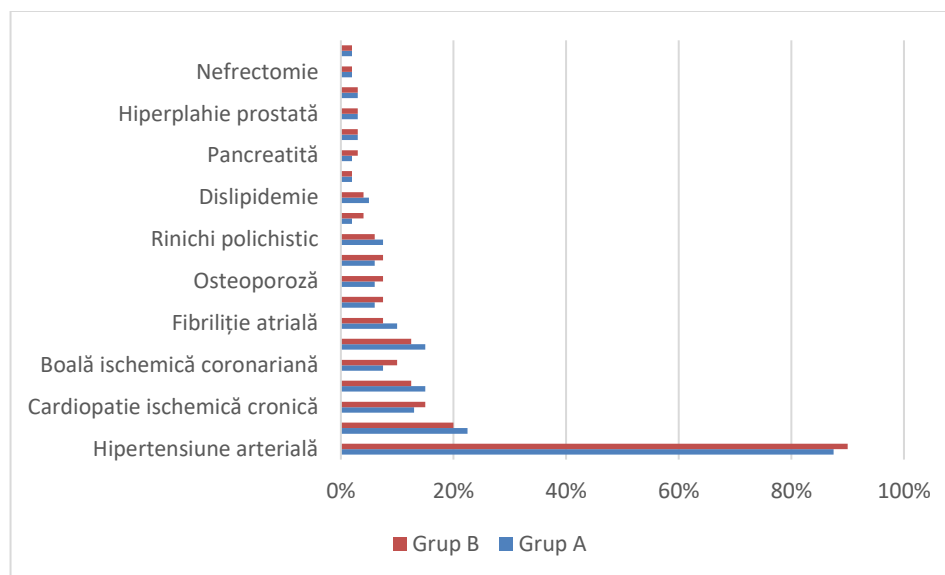


Fig. 11.3.4.1 Comorbidități asociate pacienților din grupul A și B

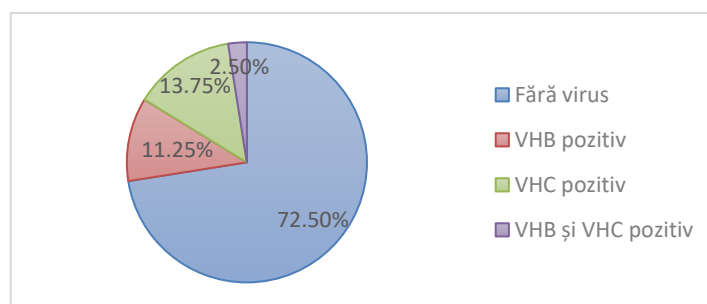
Comorbiditățile cardiovasculare au înregistrat o pondere semnificativă atât în cadrul pacienților din grupul A cât și a celor din grupul B.

Hipertensiunea arterială a fost întâlnită într-un procentaj semnificativ atât la pacienții din grupul A cât și la cei din grupul B. 35 de pacienți din grupul A și 36 de pacienți din grupul B au prezentat această comorbiditate.

Incidența virusului hepatic B/C

Din totalul celor 80 de pacienți, 58 (72,5%) nu au avut virus hepatic, iar 22 (27,5%) de pacienți au prezentat o viremie pozitivă pentru VHB și/sau VHC. Din cei 22 de pacienți 9 (11,25%) au prezentat VHB, 11 pacienți (13,75%) prezentau VHC iar 2 pacienți (2,5%) prezentau atât VHB cât și VHC.

Fig. 11.3.4.2 Distribuția grafică a pacienților în funcție de prezenta VHB și VHC



Tabel 11.3.4.15 Prezența VHB și VHC în grupul A și B

	Fără virus	VHB pozitiv	VHC pozitiv	VHB și VHC pozitiv	Total
Grup A	28	6	4	2	40
Grup B	30	3	7	0	40
Total	58	9	11	2	80

Tabloul biologic al pacienților

Fosfataza alcalină

În cadrul pacienților din grupul A cu hiperplazie difuză valoarea fosfatazei alcaline a avut o medie de 206 U/l înregistrând un minim de 26 U/l și un maxim de 1412 U/l.

În cadrul pacienților din grupul B cu hiperplazie nodulară valoarea fosfatazei alcaline a avut o medie de 258 U/l înregistrând un minim de 31 U/l și un maxim de 1612 U/l.

Tabel 11.3.5.1 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea fosfatazei alcaline

	Grupul A	Grupul B
Mean	206	258
t Stat	0.228	
P(T<=t) two-tail	0.187	

Concluzionând, cele doua grupuri nu sunt diferite pentru nivelul de semnificație de 95% și am demonstrat acest lucru prin testul t Student. S-a înregistrat o valoare p egală cu 0.187.

Transferina

În cadrul pacienților din grupul A cu hiperplazie difuză valoarea transferinei a avut o medie de 152.72 mg/dl înregistrând un minim de 16 mg/dl și un maxim de 581 mg/dl.

În cadrul pacienților din grupul B cu hiperplazie nodulară valoarea transferinei a avut o medie de 158.05 mg/dl înregistrând un minim de 17 mg/dl și un maxim de 671 mg/dl.

Tabel 11.3.5.3 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea fosfatazei alcaline

	Grupul A	Grupul B
Mean	152	158
t Stat	0.271	
P(T<=t) two-tail	0.531	

În urma analizelor statistice între rezultatele transferinei obținute la pacienții din grupul A și rezultatele celor din grupul B nu au rezultat corelații semnificativ statistic.

PTH-ul preoperator

În cadrul grupului A PTH-ul a fost cuprins între 894 pg/ml și 1691 pg/ml cu o medie de 1410 pg/ml, iar în cadrul grupului B a fost cuprins între 961 pg/ml și 2830 pg/ml cu o medie de 1632 pg/ml. Se observa o ușoară creștere a PTH-ului în cadrul grupului B cu hiperplazie nodulară.

Din grupul A 37 de cazuri (92,5%) au prezentat valori preoperatorii ale PTH-ului de peste 1000 pg/ml, iar din grupul B, 32 de pacienți (80%) au prezentat valori preoperatorii de peste 1000 pg/ml ale PTH-ului.

Tabel 11.3.5.5 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea PTH-ului

	Grupul A	Grupul B
Mean	1400.05	1632.05
t Stat	-2.72	
P(T<=t) two-tail	0.0076	

Din analiza statistică a valorilor PTH-ului din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și cele ale grupului B cu hiperplazie nodulară, rezultă o valoare $p = 0.0076$, astfel ca mediile studiate sunt semnificativ diferite statistic.

Creatinina si ureea serică

Creatinina serică în cadrul pacienților din subgrupul A a avut valori cuprinse între un minim de 5mg/dl și un maxim de 9 mg/dl, cu o medie de 7.3 mg/dl.

Creatinina serică în cadrul pacienților din subgrupul B a avut valori cuprinse între un minim de 6 mg/dl și un maxim de 9 mg/dl, cu o medie de 7.8 mg/dl.

Valorile creatininei au variat în funcție de eficiența, durata ședințelor de dializă și de timpul scurs de la efectuarea dializei și internare.

Tabel 11.3.5.7 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea creatininei

	Grupul A	Grupul B
Mean	7.3	7.8
t Stat	1.96	
P(T<=t) two-tail	0.81	

Din analiza statistică a valorilor creatininei din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și cele ale grupului B cu hiperplazie nodulară, rezultă o valoare $p=0.81$, astfel ca mediile studiate nu sunt semnificativ diferite statistic.

Ureea serică în cadrul pacienților din subgrupul A a avut valori cuprinse între un minim de 129 mg/dl și un maxim de 216 mg/dl, cu o medie de 157 mg/dl.

În cadrul pacienților din subgrupul B a avut valori cuprinse între un minim de 136 mg/dl și un maxim de 231 mg/dl, cu o medie de 161 mg/dl.

Tabel 11.3.5.8 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea ureei

	Grupul A	Grupul B
Mean	129	161
t Stat	2.83	
P(T<=t) two-tail	0.96	

Din analiza statistică a valorilor creatininei din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și cele ale grupului B cu hiperplazie nodulară, rezultă o valoare $p=0.96$, astfel ca mediile studiate nu sunt semnificativ diferite statistic.

Calciul/ Calciul Ionic

Valorile calciului în cadrul pacienților din subgrupul A a avut valori cuprinse între un minim de 8.71mg/dl și un maxim de 10.6 mg/dl, cu o medie de 9.2 mg/dl.

Valorile calciului în cadrul pacienților din subgrupul B a avut valori cuprinse între un minim de 9.3 mg/dl și un maxim de 10.9 mg/dl, cu o medie de 9.8 mg/dl.

Tabel 11.3.5.9 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea calciului

	Grupul A	Grupul B
Mean	9.2	9.8
t Stat	1.28	
P(T<=t) two-tail	0.07	

Din analiza statistică a valorilor calciului din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și cele ale grupului B cu hiperplazie nodulară, rezultă o valoare $p=0.07$, astfel ca mediile studiate nu sunt semnificativ diferite statistic.

Valorile calciului ionic în cadrul pacienților din subgrupul A a avut valori cuprinse între un minim de 4.6 mg/dl și un maxim de 5.3 mg/dl, cu o medie de 4.71 mg/dl.

Valorile calciului ionic în cadrul pacienților din subgrupul B a avut valori cuprinse între un minim de 4.9 mg/dl și un maxim de 5.6 mg/dl, cu o medie de 5.02 mg/dl.

Tabel 11.3.5.10 Corelații ale grupul A și B funcție valoarea calciului ionic

	Grupul A	Grupul B
Mean	4.71	5.02
t Stat	-0.36	
P(T<=t) two-tail	0.05	

Din analiza statistică a valorilor calciului ionic din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și cele ale grupului B cu hiperplazie nodulară, rezultă o valoare $p=0.05$, astfel ca mediile studiate sunt semnificativ diferite statistic.

Volumul și greutatea glandelor paratiroide

Au fost în total realizate 80 de operații chirurgicale, ce au constat în efectuarea paratiroidectomiei totale.

Numărul total de paratiroide excizate și analizate a fost de 320 de glande paratiroide.

Ectopia glandulară s-a întâlnit la 6 pacienți: 3 cazuri (3,75%); 2 (2,5%) cazuri cu localizare mediastinală anterioară și 1 caz (1,25%) localizată intratiroidian.

În cazul subgrupului A greutatea glandelor excizate a fost cuprinsă între 0,55-0,93 grame cu o medie de 0,72 g, iar în cazul subgrupului B a fost cuprinsă între 1,72-3,16 g cu o medie de 2g.

Se observă o incidență maximă a paratiroidelor cu greutatea cuprinsă între 0,55 și 0,6 g precum și în intervalul 0,85 și 0,9 g.

Volumul mediu în cazul grupului A a fost de 691 mm³ cu un minim de 34 și un maxim de 1340 mm³. În cazul grupului B volumul mediu a fost de 1272 mm³, cu un minim de 141 și un maxim de 2403 mm³.

Din analiza statistică a volumului glandelor din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și cele ale grupului B cu hiperplazie nodulară, rezultă o valoare $p>0.05$, astfel ca mediile studiate nu sunt semnificativ diferite statistic.

O corelație statistică am observat între volumul glandular și valoarea PTH-ului pentru grupul A și pentru grupul B

Astfel din analiza statistică a volumului glandelor din grupul A al pacienților cu hiperplazie difuză, și valorile PTH-ului ale aceluiași grup, rezultă o valoare $p=0.017$, astfel ca mediile studiate sunt semnificativ diferite statistic.

Tabel 11.3.6.3 Corelații ale grupul A funcție volumul glandular și PTH

	Volum grup A	PTH grup A
Mean	691	1400.05
t Stat	-1.86	
P(T<=t) two-tail	0.017	

Din analiza statistică a volumului glandelor din grupul B al pacienților cu hiperplazie nodulară, și valorile PTH-ului ale aceluiași grup, rezultă o valoare $p=0.0089$, astfel ca mediile studiate sunt semnificativ diferite statistic.

Tabel 11.3.6.4 Corelații ale grupul B funcție volumul glandular și PTH

	Volum grup A	PTH grup A
Mean	1272	1632.05
t Stat	-2.68	
P(T<=t) two-tail	0.0089	

Indicele de masă corporală (BMI)

În cadrul grupului din grupul A BMI a înregistrat o medie de 25.9 cu un minim de 16.8 și un maxim de 41.7, iar în cadrul grupului B BMI a avut o medie de 25.4 cu un minim de 16.1 și un maxim de 40.8.

Tabel 11.3.6.4 Corelații ale grupul A și B funcție de BMI

	Volum grup A	PTH grup A
Mean	25.9	25.4
t Stat	0.32	
P(T<=t) two-tail	0.74	

Din analiza statistică al BMI al pacienților din grupul A cu cel din grupul B, rezultă o valoare $p=0.074$, astfel ca mediile studiate nu sunt semnificativ diferite statistic.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Simpla analiză macroscopică a țesutului ce urmează a fi autotransplantat, cu diferențierea ariilor tisulare paratiroidiene ca hiperplazie difuză sau hiperplazie nodulară este insuficientă.
2. Identificarea macroscopică a ariilor anormale de hiperplazie la nivelul paratiroidelor excizate indică severitatea bolii și reprezintă o provocare în selectarea macroscopică a țesutului ce urmează a fi autotransplantat.
3. Deși este raportată o incidentă a recidivei hiperparatiroidismului secundar chiar și după analiza macroscopică și selecția țesutului cu hiperplazie difuză, în procente ce variază până la 20%, aceasta ar scădea odată cu efectuarea evaluării stereomicroscopice înainte efectuării autotransplantului.
4. Prin tehnica stereomicroscopică se poate diferenția zonele paratiroidiene normotroifice, prin prezența celulelor stromale adipoase, de cele care sunt disfuncționale și care prezintă țesut hiperplazic fără celule stromale adipoase.
5. Selectarea țesutului intra-operator cu ajutorul unui stereomicroscop facilitează identificarea și autotransplantul unei arii tisulare optime, cu un procentaj ridicat de celule adipo stromale rezultând un potențial scăzut de proliferare.
6. Selectarea țesutului intra-operator cu ajutorul unui stereomicroscop facilitează identificarea și autotransplantul unei arii tisulare ce prezintă caracteristici funcționale optime și implicit cu o rată mică de recidivă a hiperparatiroidismului.
7. Selectarea țesutului intra-operator cu ajutorul unui stereomicroscop facilitează prezervarea țesutului paratiroidian ce conține celule stromale adipoase, capabil să secrete PTH, fără a mai fi necesară administrarea pe termen lung de calciu și vitamina D3.
8. Utilizarea tehnicii stereomicroscopice permite păstrarea sterilității țesutului analizat, stereomicroscopul fiind montat în interiorul blocului operator.
9. Consider ca este de mare ajutor, dotarea secțiilor de chirurgie care efectuează intervenții chirurgicale endocrine, cu precădere tratamentul chirurgical destinat hiperparatiroidismului secundar, cu aparatura necesară evaluării țesutului autotransplantabil.

10. Tehnica stereomicroscopică, reprezintă o procedură utilă de analiză a țesutului paratiroidian și de pregătire al acestuia prin selectarea ariilor optime a fi autotransplantate.
11. Efortul de a găsi zone eligibile autotransplantului prin analiza macroscopică la nivelul paratiroidelor modificate face ca stereomicroscopia să devină un instrument necesar pentru standardizarea sa.
12. Pacienții care prezenta paratiroide hiperplazice nodular au vârsta ușor înaintată față de cei cu hiperplazie difuză.
13. Nu am evidențiat corelații semnificative în ceea ce privește sexul și vârsta pacienților cu tipul ședințelor de dializă efectuate.
14. Probabilitatea apariției hiperplaziei nodulare a unei glande paratiroide este influențată de către durata de dializă efectuată. Astfel, o durată prelungită a dializei modifică volumul glandelor, acestea mărindu-se în dimensiuni.
15. Creșterea celulară evoluează de la hiperplazie difuză la hiperplazie nodulară, acest proces fiind independent de simptomatologia clinică, dar poate fi influențat de vechimea dializei renale.
16. Durata efectuării dializei poate influența apariția hiperplaziei nodulare. Determinarea dimensiunii glandelor paratiroidiene printr-o evaluare imagistică preoperatorie poate sugera prezența hiperplaziei nodulare și poate indica efectuarea timpurie a unui tratament chirurgical.
17. Simptomatologia prezentă la pacienții cu HPS reprezintă o indicație clară pentru efectuarea tratamentului chirurgical. Tabloul clinic a fost dominat de prezența simptomatologiei scheletale (osteo-articulare și musculare), urmată de cea renală și tulburări digestive.
18. Nu există diferențe remarcabile ale prezenței simptomatologiei în cadrul pacienților cu hiperplazie difuză față de cei cu hiperplazie nodulară. Pacienții acuză într-o incidență mare prezența simptomatologiei osteoarticulare atât în cazul hiperplazie difuze cât și a hiperplazie nodulară.
19. Incidența simptomelor a fost relativ echilibrată pe sexe, însă asocierea acestora cu sexul pacienților nu prezintă o semnificație din punct de vedere statistic.

20. Comorbiditățile cardiovasculare au înregistrat o pondere semnificativă atât în cadrul pacienților cu hiperplazie difuză cât și a celor cu hiperplazie nodulară.
21. Nu există o corelație în funcție de valoare fosfatazei alcaline sau al transferinei la pacienții cu hiperplazie difuză și la cei cu hiperplazie nodulară.
22. Am evidențiat corelații în funcție de valorile PTH-ului în cadrul grupului cu hiperplazie difuză față de cei cu hiperplazie nodulară. Valorile mari ale PTH-ului influențează apariția hiperplaziei nodulare.
23. Creatinina și ureea serică nu influențează apariția hiperplaziei nodulare.
24. Am evidențiat corelații ale calciului ionic între pacienții cu hiperplazie difuză și cei cu hiperplazie nodulară.
25. O corelație statistică s-a observat între volumul glandular și valoarea PTH-ului pentru grupul pacienților cu hiperplazie difuză și pentru grupul cu hiperplazie nodulară.
26. Volumul glandelor paratiroide este mai mare în cadrul glandelor nodulare față de cele cu hiperplazie difuză.
27. Indicele de masă corporală nu influențează apariția hiperplaziei nodulare.
28. O posibilă evaluare imagistică în dinamică ar putea evidenția progresia volumului glandular către apariția hiperplaziei nodulare, astfel paratiroidectomia s-ar efectua timpuriu și totodată ar putea fi ales un tratament chirurgical optim.
29. Factorii de risc identificați odată cu dezvoltarea hiperplaziei nodulare sunt durata efectuării ședințelor de dializă, volumul glandelor paratiroide și nivelul ridicat al parathormonului. Acești parametri pot fi monitorizați cu ușurință în evaluarea neinvazivă a probabilității prezenței hiperplaziei nodulare paratiroidiene.
30. Argumentez utilitatea efectuării tratamentului chirurgical timpuriu la pacienții cu hiperplazie nodulară întrucât aceștia vor fi scutiți de administrarea unui tratament farmacologic prelungit, fără șanse de reușită.

31. Întârzierea tratamentului chirurgical ar duce la evoluția către hiperplazie nodulară, cu imposibilitatea selectării țesutului paratiroidian în vederea autotransplantului și necesitatea efectuării unei paratiroidectomii totale cu apariția hipoparatiroidismului.

32. Este necesar și totodată binevenit continuarea studiului prin compararea rezultatelor obținute în urma autotransplantării țesutului paratiroidian selectat cu ajutorul unui stereomicroscop. Astfel pacienții vor putea fi analizați și din punct de vedere al funcționalității grefei autotransplantate, efectuate printr-o analiza stereomicroscopică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Diaconescu MR, Glod M, Diaconescu S. Patologia chirurgicală a glandelor paratiroide. Performantica; 2009.
2. Sadler Thomas W. Langman's medical embryology, 12th ed, Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2012.
3. Rosai and Ackerman's. Surgical pathology, Mosby, 9th Edition, p.595-598, 2004.
4. Badiu C, Stanescu B. Chirurgie endocrina cervicala. Bucuresti: Editura Academiei Romane. 2005.
5. Skandalakis JE. Skandalakis' surgical anatomy: the embryologic and anatomic basis of modern surgery. PMP; 2004.
6. Ruhalter A. Anatomy of the Neck. Master of Surgery, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007:260-6.
7. Stephen J. Mc Phee, Wishwanath R. Lingappa, William F. Ganong. An introduction to Clinical Medicine, International Edition, p. 471-501, 1997.
8. Pașcanu M. Ionela, Gliga F., Madaras G., Pop R. Endocrinology lecture, University of Medicine and Pharmacy, Târgu Mureș, p. 102-122, 2012.
9. Ghandur-Mnaimneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. The American journal of pathology. 1984 Apr;115(1):70.
10. Papilian V. Anatomia omului, vol. I, II, ed. a 6-a, Ed. Didactică și Pedagogică Buc. 1982.
11. Gilmour JR. The normal histology of the parathyroid glands. The Journal of Pathology and Bacteriology. 1939 Jan;48(1):187-222.
12. Gauger PG, Doherty GM. Parathyroid gland. Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2004:1063-78.
13. Exarcu T, Metabolismul calciului, magneziului și fosforului și hormonii calcitropi. In: Exarcu T. Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin. București: Ed. Medicală; 1989.
14. Zbranca E. Endocrinologie ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine, Editura Polirom, p. 132-143. 1999.
15. Larry J. Jameson. Harrison's Endocrinology. Mc-Graw-Hill. p. 432-463. 2006.
16. Goodman H. Maurice. Basic medical endocrinology 4th edition, Academic Press, p. 197-218, 2009.
17. Larry J. Jameson. Harrison's Endocrinology, Editura All, p. 406-438, 2014.
18. Boron Walter F. and Boulpaep Emile L. Medical Physiology, 1st ed., Saunders, 2002.
19. Holt E.H., Inzucchi S.E., Physiology and Pathophysiology of the Parathyroid Glands and Preoperative Evaluation. In: Oertli D, Udelsman R, editors. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Heidelberg: Springer; 2007.
20. Teodorescu Exarcu I. Sistemul endocrin. București: Editura Medicală. p. 1176-1178, p.1252-1257. 1989.
21. Oertli D, Udelsman R, editors. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2007 Feb 23.
22. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease 9th Edition, Elsevier Sanders, p. 1101-1105, 2015.

23. Duncea I, Ghervan C, Georgescu C. Endocrinologie. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu; p. 134-138, 2011.
24. Sitges-Serra A, Caralps-Riera A. Hyperparathyroidism associated with renal disease: pathogenesis, natural history, and surgical treatment. *Surgical Clinics of North America*. 1987 Apr 1;67(2):359-77.
25. Packman KS, Demeure MJ. Indications for parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgical Clinics*. 1995 Jun 1;75(3):465-82.
26. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013 Jun;17(3):247-88.
27. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World journal of surgery*. 2009 Nov 1;33(11):2335-42.
28. Tominaga Y. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1999 Jan 1;14(suppl_1):63-5.
29. Malmäus J, Grimelius L, Johansson H, Åkerström G, Ljunghall S. Parathyroid pathology in hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1984 Jan 1;18(2):157-66.
30. Pasnicu C, Radu PA, Garofil D, Bengulescu I, Paic V, Tigora A, Popa F, Strambu V, Bratucu M. Clinical Aspects of Parathyroid Hyperplasia in Secondary Renal Hyperparathyroidism. *Chirurgia (Bucharest, Romania)*. 2019;114(5):594-601.
31. Roussy G., Leroux R., Oberling C., Lesions des parathyroïdes. In: *Precis d'anatomie pathologique*. 2e edition. Paris: Masson&Cie; 1942.
32. Ardelean C., Hălălău F. Anatomie patologică volumul 1, Editura Medicală, p. 33-35, 2003.
33. Tominaga Y, Sato K, Tanaka Y, Numano M, Uchida K, Takagi H. Histopathology and pathophysiology of secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Clinical nephrology*. 1995 Nov 1;44: S42-7.
34. Tominaga Y, Johansson H, Johansson H, Takagi H. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. *Surgery today*. 1997 Sep 1;27(9):787-92.
35. Cox J., Stearns M. Symptoms differential diagnosis and management. In: Arora A., Tolley N.S., Tuttle R.M., editors. *A practical manual of thyroid and parathyroid disease*. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010.
36. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney international*. 1999 Sep 1;56(3):1084-93.
37. Arora A, Tolley N, Tuttle RM, editors. *Practical manual of thyroid and parathyroid disease*. John Wiley & Sons; 2009 Dec 1.
38. Pauline M. Canacho, Hossein Garibo, Glen W. Sizemore. Evidence based endocrinology 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, p. 85-103, 2007.
39. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Dec 1;36(6):1115-21.

40. Güller U., Mayr M., Pathophysiology and Treatment of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In: Oertli D., Udelsman R., editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Heidelberg: Springer; p. 295-297, 2007.
41. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 18;342(20):1478-83.
42. Chen J.Y., Tseng L.M., Lee C.H., Management of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In: Hubbard J., Inabnet W.B., Lo C-Y. Editors. *Endocrine Surgery: Principles and Practice*.; Springer; 2009.
43. Jofré R, Gómez JM, Menárguez J, Polo JR, Guinsburg M, Villaverde T, Flores IP, Carretero D, Benitez PR, García RP. Parathyroidectomy: whom and when?. *Kidney International*. 2003 Jun 1;63:S97-100.
44. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 Aug 1;15(8):2208-18.
45. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Jun 1;35(6):1226-37.
46. Toorians A.W., Janssen E., Laan E., et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(12):2654-63.
47. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *American journal of kidney diseases*. 1995 Mar 1;25(3):413-9.
48. Drüeke TB, Ritz E. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Jan 1;4(1):234-41.
49. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *Journal of nephrology*. 2016 Jun 1;29(3):329-40.
50. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015 Dec 1;400(8):907-27.
51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*. 2009 Aug (113): S1.
52. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3): S1-201.
53. Pulgar BD, Jara CA, Gonzalez VG, Gonzalez DH. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Experience in 71 patients. *Revista Medica de Chile*. 2015 Feb 1;143(2):190-196.
54. Fang L, Tang B, Hou D, Meng M, Xiong M, Yang J. Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC nephrology*. 2015 Dec;16(1):1-7.
55. Jofré R, Gómez JM, Menárguez J, Polo JR, Guinsburg M, Villaverde T, Flores IP, Carretero D, Benitez PR, García RP. Parathyroidectomy: whom and when?. *Kidney International*. 2003 Jun 1;63:S97-100.

56. Ma TL, Hung PH, Jong IC, Hiao CY, Hsu YH, Chiang PC, Guo HR, Hung KY. Parathyroidectomy is associated with reduced mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BioMed research international*. 2015 Jan 1;2015.
57. Lin HC, Chen CL, Lin HS, Chou KJ, Fang HC, Liu SI, Hsu CY, Huang WC, Huang CW, Huang CK, Chang TY. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 2014 Apr;80(4):508-15.
58. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, Seethala RR, Shaha AR, Silver CE, Suh MY, Weinstein B. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012 Jun 1;269(6):1565-76.
59. Chen JY, Tseng LM, Lee CH. Management of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In : Hubbard J., Inabnet W. B., Lo C-Y. Editors. *Endocrine Surgery: Principles and Practice*. ; Springer ; p.189-197, 2009.
60. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery*. 1975 Jul; 78(1):34-44.
61. Edis AJ, Levitt MD. Supernumerary parathyroid glands: implications for the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1987 Jun;11(3):398-401.
62. Wells SA Jr, Ross AJ 3rd, Dale JK, Gray RS. Transplantation of the parathyroid glands: current status. *Surg Clin North Am*. 1979 Feb;59(1):167-177.
63. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997 Mar-Apr;13(2):87-96.
64. Lieu D, Hirschowitz SL, Skinner KA, Zuckerbraun L. Recurrent secondary hyperparathyroidism after autotransplantation into the sternocleidomastoid muscle: report of a case with fine needle aspiration findings. *Acta cytologica*. 1998;42(5):1195-8.
65. Jansson S, Tisell LE. Autotransplantation of diseased parathyroid glands into subcutaneous abdominal adipose tissue. *Surgery*. 1987 May 1;101(5):549-56.
66. Smith S L, van Heerden J A. Conventional Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. In : Fischer J. E., Bland K. I., Callery M. P., Clagett P. G., Jones D. B., LoGerfo F. W., Seeger J. M., editors. *Mastery of Surgery: 5th Edition*. Lippincott Williams & Wilkin;2006.
67. E R Gagné, P Ureña, S Leite-Silva, J Zingraff, A Chevalier, E Sarfati, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1992 ; 3 (4):1008–1017.
68. Ohe MN, Santos RO, Neves MC, Carvalho AB, Kunii IS, Abrahão M, et al. Autotransplant tissue selection criteria with or without stereomicroscopy in parathyroidectomy for treatment of renal hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014 Jul-Aug;80(4):318-324.
69. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S168-71.
70. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Moe SM, Wheeler DC. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Dec 1;98(12):4834-44.
71. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and pro-cedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2005;9:44-47.

72. Hampl H, Steinmuller T, Stabell U, Klingenberg HJ, Schnoy N, Neuhaus P. Recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with long-term hemodialysis. *Miner Electrolyte Metab.* 1991;17:256-260.
73. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg.* 2001 Jan;233(1):65-69.
74. Melck AL, Carty SE, Seethala RR, Armstrong M J, Stang M T, Ogilvie J B, et al. Recurrent hyperparathyroidism and forearm parathyromatosis after total parathyroidectomy. *Surgery.* 2010; 148(4): 867–873.
75. Moore Jr. F D, Gawande A. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In : Fischer J. E., Bland K. I., Callery M. P., Clagett P. G., Jones D. B., LoGerfo F. W., Seeger J. M., editors. *Mastery of Surgery: 5th Edition.* Lippincott Williams & Wilkin ; 2006.
76. Saxe AW, Spiegel AM, Marx SJ, Brennan MF. Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery. *Archives of Surgery.* 1982 May 1;117(5):538-43.
77. Cohen MS, Dilley WG, Wells Jr SA, Moley JF, Doherty GM, Sicard GA, Skinner MA, Norton JA, DeBenedetti MK, Lairmore TC. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery.* 2005 Dec 1;138(6):1033-41.
78. Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Prospective evaluation of parathyroid graft function after total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation in renal hyperparathyroidism by bilateral determination of intact parathormone in cubital venous blood. *World journal of surgery.* 1998 Jan 1;22(1):93-8.
79. Niederle B, Hörandner H, Roka R, Woloszczuk W. Morphologic and functional studies to prevent graft-dependent recurrence in renal osteodystrophy. *Surgery.* 1989 Dec 1;106(6):1043-8.
80. Tominaga Y., Numano M., and Tanaka Y. “Surgical treatment of renal hyperparathyroidism”, *Semin Surg Oncol.* 1997, 13:87-96.