

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I. ISTORIC, EMRIOLOGIE SI ANATOMIE

1.1 ISTORIC

1.2 EMBRIOLOGIE

1.3 ANATOMIE

Capitolul II. HISTOLOGIE

Capitolul III. FIZIOLOGIE

3.1 Parathormonul

3.2 Metabolismul fosfo-calcic

Capitolul IV. HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR

4.1 Definiție

4.2 Etiopatogenie

4.3 Fiziopatologie

Capitolul V. DIAGNOSTICUL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

5.1 Tablou clinic

5.2 Diagnostic paraclinic

5.2.1 Explorări de laborator

5.2.2 Investigații imagistice

5.2.2.1 Ecografie

5.2.2.2 Scintigrafie

5.2.2.3 Computer tomografie

5.2.2.4 Rezonanță magnetică nucelară

5.2.2.5 Elastografie

5.2.2.5.1 Elastografia Strain

5.2.2.5.2 Elastografie Shear wave

Capitolul VI. TRATAMENT

6.1 Tratament medicamentos

6.1.1 Preparate de vitamina D

6.1.2 Calcimimetice

6.1.3 Chelatori de fosfați

6.2 Tratament chirurgical

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul VII. OBIECTIV

7.1 Criteriu de includere

7.2 Criteriu de excludere

Capitolul VIII. METODĂ

8.1 Ecografie convențională

8.2 Examen elastografic

8.2.1 Elastografie Shear Wave

8.2.2 Elastografie Strain

8.3 Evaluare scintigrafică cu Tc99mSestamibi

8.4 Examinare biochimică

Capitolul IX. REZULTATE

Capitolul X. DISCUȚII

CONCLUZII

Bibliografie

ABREVIERI

BCR - boală cronică de rinichi

CaSR - receptori sensibili la calciu

DS - deviație standard

EI – indice de elasticitate

ERSD - boală renală în stadiu final

FGF-23 - factor de creștere al fibroblastului 23

GFR - rata filtrării glomerulare

MIBI - scintigrafie cu tehnetium sestamibi

MIP - paratiroidectomie minim invazivă

PTH - parathormon

Q-Box- cutie de cuantificare

ROI - regiune de interes

RMN – rezonanță magnetică nucleară

RTE - elastografie în timp real

RTT – terapie de supleere renală

SI - indice de deformare

SPECT/CT - tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni

SR - raport de deformare

SWE - elastografie Shear Wave

VPP - valoare predictivă pozitivă

VPN - valoare predictivă negativă

VRD - receptori de calcitriol

INTRODUCERE

Hiperparatiroidismul secundar este o complicație predominantă a bolii renale cornice de rinichi cauzate de perturbarea metabolismului calciului, fosforului și vitaminei D, cu concentrații mari ale parathormonului seric, care duce la o incidență crescută a bolilor cardiovasculare și osoase.

Incidența și prevalența bolii renale cronice, inclusiv insuficiența renală care necesită terapie de substituție renală este în creștere în Europa.

Ghidurile KDIGO recomandă ca toți pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul 3 ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min}$) să fie monitorizați și să primească tratament pentru hiperparatiroidismul secundar.

Acest studiu prospectiv a cuprins 50 de pacienți din serviciul de dializa, cu boală cronică de rinichi în stadiu terminal, sub terapie de hemodializă, cu glande paratiroide hiperplazice vizibile la ecografie și confirmate prin teste biochimice și scintigrafie.

Ultrasonografia este cea mai accesibilă tehnică de imagistică pentru localizarea leziunilor paratiroidiene. Este utilizată pe scară largă și este apreciată pentru reproductibilitate, ușurința de utilizare, noninvazivitate, rezoluție înaltă, lipsa de expunere la raze X și la substanțele de contrast, putând fi folosită în cazul copiilor și al gravidelor. Însă, o problemă majoră în identificarea leziunilor paratiroidiene, folosind ultrasonografia, este coexistența patologiei tiroidiene, fiind mult mai frecventă în cazurile care necesită terapie de substituție renală decât în populația generală.

Elastografia este o tehnică imagistică care a primit în ultimii ani o importanță deosebită, datorită evaluării non-invazive a proprietăților mecanice ale țesuturilor. Această tehnică oferă informații calitative și cantitative, ce sunt folosite în scop diagnostic, bazându-se pe schimbarea elasticității țesutului în diferite patologii.

Obiectivul acestui studiu este de a arăta eficiența elastografiei, folosind elastografia Shear Wave (SWE) și elastografia în timp real (RTE), în identificarea corectă a glandelor hiperplazice în special la pacienții la care coexistă leziuni tiroidiene și de a determina dacă tehnicile adaugă informații în diagnosticul preoperator al cazurilor de hiperparatiroidism secundar.

Mulțumiri dnei Conf. Univ. Dr. Stoian Dana și trei Dr. Cotoi Laura pentru sprijinul și orientarea în scurtul meu drum științific de până acum.

PARTEA GENERALĂ

I. ISTORIC, EMBRIOLOGIE SI ANATOMIE

1.1 ISTORIC

Richard Owen (1804–1892), chirurg britanic, a fost primul care a descris glandele paratiroide în anul 1852. Acesta a disecat un rinocer indian mort la gradina zoologică din Londra și a observat: “a small, yellow, compact glandular body which was attached to the thyroid gland, where the veins emerged”. La om, cel care a descoperit pentru prima dată paratiroidele a fost suedezul Sandström (1852–1889): “found on both sides of the inferior border of the thyroid an organ the size of a small pea”. O contribuție considerabilă a avut-o Collip (1892-1965), care a descoperit că un “extract” al acestor glande (parathormonul) previne și controlează tetania și reglează nivelul calciului în sânge.¹

1.2 EMBRIOLOGIE

Paratiroidele superioare iau naștere din a 4-a pungă brahială și migrează spre partea posterioară a lobilor tiroidieni. Paratiroidele inferioare iau naștere din a 3-a pungă brahială și coboară spre partea anterioară sau postero-laterală a lobilor tiroidieni inferiori. De obicei, există patru glande paratiroide, dar pot exista și glande supranumerare care pot fi situate la nivelul gâtului sau mediastinului. Acestea pot cauza probleme clinice considerabile în detectarea surselor de secreție excesivă a PTH-ului².

1.3 ANATOMIE

Paratiroidele sunt de obicei în număr de patru, două superioare și două inferioare. Însă, numărul acestora poate varia, la fel cum poate varia și localizarea lor, unele putând fi ectopice. Glandele paratiroidiene sunt glande mici, dimensiunea unei glande fiind de aproximativ 4-8 mm lungime, 2-4 mm lățime și 1-2 mm grosime, au formă ovalară, alungită și cântăresc aproximativ 50 mg fiecare. Suprafața este netedă, cu o capsulă fină, de consistență renitentă, iar culoarea normală este brun-gălbui³.

Vascularizația este bogată, fiecare glandă prezintă o ramură arterială proprie care provine din artera tiroidiană inferioară sau din anastomoza dintre cele două artere tiroidiene. Venele se formează dintr-o rețea subcapsulară și se varsă în venele tiroidiene, iar limfaticile se varsă în ganglionii cervicali profunzi. Inervația este simpatică, nervii pornesc din lanțul simpatic cervical³.

II. HISTOLOGIE

Celulele paratiroidelor sunt de două tipuri: celule principale și celule oxifile. Celulele principale sunt celule mici organizate în cordoane celulare, cu citoplasma clară și au rolul de a sintetiza și produce PTH-ul. Celulele oxifile au dimensiuni mai mari în comparație cu celulele principale, însă rolul lor nu este încă pe deplin înțeles⁴.

III. FIZIOLOGIE

3.1 Parathormonul

Hormonul paratiroidian este cel mai important factor umoral de reglare a metabolismului fosfo-calcic. Este un polipeptid, alcătuit din 84 de aminoacizi. Inițial, la nivelul celulelor paratiroidiene, se sintetizează un precursor biologic, pre-pro-PTH, format din 115 aminoacizi. Acesta este, apoi, clivat formându-se pro-PTH-ul, alcătuit din 90 de aminoacizi, care, după transportul la aparatul Golgi, la rândul său este clivat, rezultând astfel PTH-ul biologic activ⁵. După ce este eliberat în circulație, PTH-ul, este metabolizat în principal la nivel hepatic și renal și eliberat la nivel renal.

PTH-ul acționează la nivelul osului, rinichiului și intestinului, reglând nivelul plasmatic al calciului ionic, astfel:

1. La nivel osos, PTH-ul are rol atât în formarea cât și în resorbția osoasă. PTH-ul permite eliberarea calciului din oase, stimulând indirect osteoclastele, celulele responsabile de resorbția osoasă. Pe de altă parte, PTH-ul, accelerează formarea osoasă prin legarea sa de osteoblaste și creșterea activității acestora.

2. La nivel renal, PTH-ul are rolul de a crește resorbția tubulară de calciu și de a scădea resorbția tubulară de fosfor.

3. La nivel intestinal, PTH-ul stimulează absorbția de calciu, prin intermediul vitaminei D. PTH-ul activează s 1- α -hidroxilaza în rinichi, enzima care catalizează 25-OH-vitamina D în 1,25(OH)₂-vitamina D sau calcitriol⁵.

Factorul major care reglează secreția PTH-ului este nivelul calciului ionic din sânge, prin feedback negativ, astfel: scăderea calcemiei în sânge duce crește secreția de PTH, iar creșterea calciului în sânge scade secreția de PTH. Receptorii membranari ai celulei paratitoidiene sensibili la calciu detectează creșterea concentrației de calciu circulant. Consecutiv, sunt activați mesagerii secundari intracelulari, favorizând deschiderea canalelor de calciu cu creșterea rapidă a calciului intracelular de la nivelul celulelor paratiroide, astfel, inhibându-se sinteza și eliberarea de PTH⁶.

3.2 Metabolismul fosfo-calcic

Calciul este cel mai abundent cation găsit în corpul uman și joacă un rol important în mineralizarea și remanierea osoasă, transmiterea neuronală, activitatea enzimatică, funcția miocardică, coagulare și alte funcții celulare. Cea mai mare parte a calciului se găsește în oase ca fosfat de calciu, în timp ce un procent mic se găsește în celule și fluide extracelulare. În ser, aproximativ 45% din calciu este legat de proteine, 45% se află în forma liberă sau calciu ionizat, iar 10% este legat de anioni. Valorile normale ale calciului variază între 8,8 mg/dL-10,8 mg/dL⁷.

În ceea ce privește fosforul, aproximativ 85% din fosforul total se găsește în oase, restul de 15% fiind distribuit în țesuturile moi. În spațiul extracelular și intracelular, fosforul se găsește sub formă organică și anorganică. Această componentă de fosfat anorganic are o importanță deosebită, intrând în compoziția membranelor celulare, ADN-ului și a unor mesageri secundari. Rolurile funcționale ale fosforului includ : tamponarea exceselor de baze sau acizi, contribuind la menținerea unui Ph normal și reglarea activității enzimatice și a receptorilor , prin fosforilare proteică⁸.

În mecanismele de reglare a concentrației calciului și fosforului din circulație intervin, în principal, PTH-ul, vitamina D activată și FGF-23.

Absorbția preponderantă a calciului se realizează la nivelul intestinului subțire, printr-un proces activ, necesitând o proteină de transport Ca^{2+}BP (calcium bound protein). Scăderea concentrației calciului ionizat stimulează, în primul rând, creșterea absorbției intestinale a calciului prin activarea secreției de PTH, care, la rândul ei, crește sinteza de $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D. Vitamina D activată sporește absorbția activă a calciului prin stimularea sintezei proteinelor de transport⁶.

Pe de altă parte, la nivelul rinichiului, este crescută reabsorbția calciului filtrat, iar la nivel osos, este stimulată resorbția osoasă, sub acțiunea PTH-ului și a $1,25(\text{OH})_2$ -vitaminei D, cu eliberarea calciului de la acest nivel. În urma procesului de resorbție osoasă se eliberează și fosfați, care în exces pot duce la o scădere a calcemiei ionizate prin chelarea calciului cu formarea de compuși insolubili sau prin inhibarea sintezei renale a $1,25(\text{OH})_2$ -vitaminei D. Însă, aceste acțiuni sunt neutralizate de efectul fosfaturic al PTH-ului și FGF-23, nivelul calcemiei fiind readus la valori normale⁶.

IV. HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR

4.1 Definiție

Hiperparatiroidismul secundar este o afecțiune în care este perturbat echilibrul fosfo-calcic, cu scăderea concentrației calciului seric și creșterea fosfatului, astfel PTH-ul fiind secretat în exces.

4.2 Etiopatogenie

Hiperparatiroidismul secundar apare ca răspuns compensatoriu la stările hipocalcemice datorate bolii cronice de rinichi, sindroamelor de malabsorbție, nivelurilor scăzute de vitamina D și altor boli cronice, un exemplu fiind boala celiacă. Alte cauze ale hiperparatiroidismului secundar pot fi: calciuria idiopatică, diureticele de ansă sau terapiei de substituție cu fosfat în : hipofosfatemia x-linkată, hipofosfatemia autozomal dominantă⁹.

Prevalența în Europa a pacienților cu boală cronică de rinichi (BCR) în stadiile 3-5 care dezvoltă hiperparatiroidism secundar este estimată la aproximativ 8,5% în Regatul Unit, 8,2% în Franța, respectiv 6,1% în Portugalia și 6,8% în Spania¹⁰. Patogeneza hiperparatiroidismului secundar de cauză renală este complexă și incomplet înțeleasă. Se dezvoltă o creștere a valorilor PTH-ului de obicei atunci când rata de filtrare glomerulară (RFG) scade sub 60 ml/min/1,73 m². Nivelul concentrațiilor serice de fosfor și calciu apare modificat mult mai târziu în cursul bolii cronice de rinichi, de obicei atunci când RFG scade sub 40 ml/min/1,73 m². Inițial, valorile crescute ale PTH duc la creșterea excreției renale a fosforului. Cu toate acestea, pe măsură ce rata filtrării glomerulare scade și mai mult, nivelurile de fosfor seric încep să crească, inducând hipocalcemie prin legarea calciului biodisponibil ca CaHPO₄, lucru ce duce indirect la o creștere suplimentară a producției de PTH¹¹.

BCR duce, de asemenea, la scăderea activității de 1- α -hidroxilază, scăzând astfel producția formei active a vitaminei D. Lipsa calcitriolului inhibă absorbția gastro-intestinală a calciului și stimulează direct glandele paratiroide¹¹. Odată cu progresia bolii renale, hiperfosfatemia determină creșterea nivelului plasmatic de FGF-23, care suprimă, de asemenea, activitatea 1- α -hidroxilazei. S-a mai demonstrat că valorile crescute de FGF-23 suprimă eliberarea de PTH¹².

4.3. Fiziopatologie

Celulele paratiroidiene exprimă pe suprafața lor receptori de calcitriol (VRD) și receptori sensibili la calciu (CaSR). Atunci când este sesizată o scădere a concentrațiilor de calciu ionizat sau un deficit de 1,25(OH)₂-vitamina D, aceste celule proliferază, intensificând sinteza de PTH. Dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar începe în stadii incipiente ale bolii cronice de rinichi prin scăderea sau desensibilizarea receptorilor de detectare a calciului și a receptorilor de vitamina D, consecința fiind stimularea hiperplaziei glandelor paratiroide. În timp, hiperplazia țesutului paratiroidian progresează ireversibil de la hiperplazia difuză la hiperplazia nodulară, fiind clasificată în patru categorii: hiperplazie difuză, hiperplazie mixtă, hiperplazie nodulară și nodul solitar glandular. Hiperplazia nodulară are proliferarea cea mai agresivă, iar pacienții pot fi refractari la tratamentul medicamentos, astfel paratiroidectomia fiind singurul tratament eficient¹³.

V. DIAGNOSTICUL HIPERPARATIROIDISMULUI SECUNDAR

5.1 Tablou clinic

Prezentarea clinică variază de la asimptomatic la osteodinie severă, fracturi patologice, prurit, astenie musculară precum și alte simptome nespecifice: dificultăți de concentrare, modificări de personalitate, scădere ponderală, anorexie, dispepsie, greață, vărsături¹⁴. Toate caracteristice clinice relevante care însoțesc hiperparatiroidismul sunt evaluate și cuantificate în ceea ce privește severitatea acestora, folosindu-se scorul PAS (The parathyroidectomy assessment of symptoms-Pasieka and Parsons). Un scor PAS ridicat a fost asociat cu o scădere a calității vieții pacienților cu hiperparatiroidism secundar, pentru care este luată decizia paratiroidectomiei. Scorul PAS cuprinde și cuantifică următoarele simptome: senzație de oboseală, senzație de sete, modificări de personalitate, iritabilitate, astenie, depresie, prurit, dificultăți de concentrare, dureri de cap, dureri abdominale, dureri osoase¹⁵.

Manifestări osoase

Acțiunea continuă a PTH-ului duce la reducerea masei corticale prin stimularea procesului de resorbție, astfel fracturile pe os patologic fiind de 2-4 ori mai frecvente la pacienții cu hiperparatiroidism secundar în comparație cu populația sănătoasă de aceeași vârstă și același sex. Acest risc este asociat cu un risc crescut de mortalitate¹⁶. Osteitis fibrosa este cea mai frecventă leziune osoasă cu turnover osos crescut din osteodistrofia renală.

Manifestări cardiace

Din punctul de vedere al mortalității crescute, caracteristica patologică cea mai importantă este reprezentată de calcificările ectopice arteriale, miocardice și valvulare cardiace. Acestea conduc în timp la hipertensiune arterială, hipertrofie ventriculară stângă, blocuri atrio-ventriculare, angină pectorală și infarct miocardic, crescând riscul evenimentelor cardio-vasculare^{17,18}.

5.2.1 Explorări de laborator

În cadrul hiperparatiroidismului secundar, valorile crescute ale PTH-ului sunt frecvent asociate cu hipocalcemie sau cu valori ale calciului situate la limita inferioară a normalului. Alte modificări sunt legate de cauza subiacentă, de exemplu, în boala cronică de rinichi putem avea hiperfosfatemie, valori ale creatininei crescute, respectiv o scădere a secreției de vitamina D. Fosfataza alcalină și osteocalcina sunt crescute prin accelerarea turnover-ului crescut¹⁹.

5.2.2 Investigații imagistice

Hiperparatiroidismul secundar este o problemă greu de controlat a pacienților cu boală cronică de rinichi,ducând la o morbiditate și mortalitate substanțială prin osteodistrofie și calcificări vasculare¹⁷.

Singurul tratament definitiv pentru HPT este rezecția chirurgicală a adenomului sau a glandei hiperplazice. Procedura tradițională este de explorare cervicală bilaterală și are o rată de succes de 95%. Recent, s-au dezvoltat proceduri mai puțin invazive, cum ar fi explorarea unilaterală a regiunii cervicale, paratiroidectomie minim invazivă (MIP), paratiroidectomie asistată video. Acestea au câștigat popularitate datorită timpului operativ redus și a riscului scăzut de a leza țesuturile adiacente. Din acest motiv, localizarea preoperatorie joacă un rol important pentru a detecta localizarea precisă a glandei afectate și pentru a crește rata de succes. De asemenea, trebuie identificate posibilele glande ectopice, respectiv glandele paratiroidiene supranumerare²⁰.

Imagistica preoperatorie a tuturor glandelor paratiroide, din păcate, nu poate fi întotdeauna realizată la pacienții cu hiperparatiroidism secundar. Opțiunile neinvazive ale acestor pacienți include: examinarea cu ultrasunete a regiunii cervicale, scintigrafia paratiroidiană, examinarea computer-tomografică (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și elastografia. Comparativ cu hiperparatiroidismul primar, unde există o creștere volumului unei singure glande paratiroide, dificultatea în cel secundar este de a detecta toate glandele paratiroide, adesea, apariția hiperplaziei în hiperparatiroidismul secundar ne fiind uniformă. Acest lucru duce la coexistența, la același pacient, a paratiroidelor de volume diferite, ceea ce poate duce la imposibilitatea de a identifica glandele de dimensiuni mici¹⁷.

5.2.2.1 Ecografie

Ultrasonografia este metoda de preferat datorită disponibilității, a raportului cost-efect și a faptului că este non-invazivă. Unul dintre avantajele majore ale ecografiei este faptul că nu expune pacienții la izotopi radioactivi sau raze Roentgen, are o durată scurtă și este confortabil pentru pacienți.

Glandele paratiroide normale sunt rareori vizualizate, datorită dimensiunii lor mici și localizarea lor posterioară. Aspectul ecografic al glandelor mărite este reprezentat de o masă hipocogenă ovală sau asimetrică, cu dimensiuni variabile, separate de glanda tiroidă, iar uneori se pot identifica calcificări sau degenerari chistice. Diferențierea între o glandă paratiroidă și un nodul tiroidian posterior poate fi uneori dificilă, experiența examinatorului având ultimul cuvânt în aceste cazuri²¹.

Refahi S, et al. au evaluat 91 de pacienți cu boală cronică de rinichi pentru a determina acuratețea ecografiei de înaltă rezoluție (14 MHz) în determinarea glandelor paratiroide din hiperparatiroidismul secundar. 43,9% dintre pacienți au prezentat glande paratiroide mărite, cu o medie de 8,7 mm. De asemenea s-a observat și o corelație semnificativă între nivelul hormonului paratiroidian și glandele paratiroide mărite ($P < 0.0001$). Sensibilitate și specificitatea ultrasonografiei au fost de 62.5%, respectiv 85.7% în detectarea glandelor paratiroide la pacienții cu hiperparatiroidism secundar²².

Unul dintre dezavantaje este faptul că ultrasonografia este limitată în descoperirea paratiroidelor ectopice, care pot fi "ascunse" retrosternal sau retroclavicular, fiind astfel mascate acustic. În același timp, paratiroidele plasate retrotraheale sau retroesofagien nu pot fi observate din cauza aerului traheal care blochează semnalul²¹.

5.2.2.2 Scintigrafie

Scintigrafia paratiroidiană cu Tc^{99m}Sestamibi poate reduce timpul operator și frecvența reintervențiilor chirurgicale, reducând astfel morbiditatea. Rapoartele anterioare și studiile de meta-analiză din literatura de specialitate, efectuate în principal prin tehnica în fază dublă 99mTc-MIBI pentru localizarea preoperatorie a glandelor paratiroide hiperfuncționale în hiperparatiroidismul secundar, arată o sensibilitate a scintigrafiei de 50-80%²³.

Într-un studiu retrospectiv, au fost urmăriți 71 de pacienți dintre care 53 cu hiperparatiroidism secundar, iar restul cu hiperparatiroidism primar. De asemenea, s-au înregistrat toate datele clinice și de laborator preoperatorii, precum și cele postoperatorii: localizarea, dimensiunea și rezultatele examenului histopatologic ale tuturor glandelor paratiroide anormale.

Rezultatele, după excizarea glandelor paratiroide de la cei cu hiperparatiroidism secundar, au fost următoarele: 48 de pacienți cu hiperplazie multiplă (91%), 1 pacient cu hiperplazie unică (2%), 1 pacient cu adenom solitar (2%) și 3 pacienți cu adenoame multiple (6%). Scintigrafia paratiroidiană cu Tc^{99m}Sestamibi a localizat corect 116 din 173 glande paratiroide anormale cu o sensibilitate de 67.1%, specificitate 92.3%, valoare predictivă pozitivă 97.5% și acuratețe de 71.7%. Localizarea precisă a avut loc la 63,6% din glandele paratiroide anormale. Așadar, în ceea ce privește hiperparatiroidismul secundar, scintigrafia paratiroidiană nu este o metodă cu sensibilitate și acuratețe necesare pentru detectarea tuturor glandelor anormale în hiperplazia multiplă²³.

5.2.2.3 Computer tomografie

Pentru evaluarea glandelor paratiroide, utilizând computer tomografia, se utilizează tehnica standard a planificărilor feliilor a porțiunii dintr osul hioid și carină, obținându-se secțiuni subțiri de 2-3 mm²⁴. Un studiu în care au fost incluși 109 pacienți cu hiperparatiroidism secundar, a arătat că sensibilitatea computer tomografiei este de 84,8%²⁵. Zhen L, Li H, Liu X et al au demonstrat, pe baza unui studiu făcut, că sensibilitatea, specificitatea și acuratețea SPECT/CT în determinarea glandelor paratiroide este de 78,9% , 100%, respectiv 78.9%²⁶.

Cu toate acestea, utilizarea radiațiilor ionizante și administrarea intravenoasă a substanței de contrast sunt considerate dezavantaje ale acestei tehnici de imagistică, având riscuri asociate. În plus, nodulii tiroidieni sau esofagul deplasat lateral pot fi identificate greșit ca o constatare fals-pozitivă, în timp ce, leziunile mici sau ectopice, vizualizarea slabă a structurilor gâtului sau anatomia distorsionată a gâtului, ca urmare a intervenției chirurgicale anterioare, pot duce la rezultate fals-negative²⁴.

5.2.2.4 Rezonanță magnetică nucleară

Deși mai puțin utilizat pentru localizarea preoperatorie decât ecografia și scintigrafia, RMN-ul are o sensibilitate similară cu alte tehnici în detectarea țesutului paratiroidian anormal. Mai frecvent, RMN-ul este utilizat la pacienții cu hiperparatiroidism persistent sau recurent, demonstrându-se eficace în localizarea țesutului paratiroidian anormal rămas.

Examinarea RMN are o sensibilitate discret crescută față de examinarea CT și este utilă în special în detectarea paratiroidelor mediastinale^{27,28}. Desigur, în comparație cu examenul CT, aceasta nu prezintă riscul de iradiere, dar implică costuri mai mari. În cazul RMN-ului, de asemenea, sensibilitatea scade în detectarea pluriglandulară a hiperparatiroidismului secundar (42-53%) comparativ cu cea a adenoamelor solitare (50-88%)²⁹.

5.2.2.5 Elastografie

Elastografia este o tehnică imagistică care a primit în ultimii ani o importanță deosebită, datorită evaluării non-invazive a proprietăților mecanice ale țesuturilor. Această tehnică oferă informații calitative și cantitative, ce sunt folosite în scop diagnostic, bazându-se pe schimbarea elasticității țesutului în diferite patologii (Măsurând indicele de deformare–IS, s-a arătat că adenoamele paratiroidiene au un nivel semnificativ mai crescut de rigiditate față de hiperplazia paratiroidiană²⁹). Elastografia are potențialul de a diferenția țesuturile benigne și cele maligne din stadiile incipiente ale bolii și, de asemenea, poate oferi o mai mare sensibilitate și rezoluție pentru structurile situate profund.

Sunt descrise două principii de bază utilizate pentru elastografia cu ultrasunete: examinarea gradului de deformare a unui țesut ca răspuns la o forță mecanică aplicată, de obicei este aplicat manual transducerul ecografic, (elastografie statică) și analiza vitezei de propagare a undei de forfecare (elastografie Shear Wave). Viteza de propagare a undei de forfecare este direct proporțională cu rigiditatea țesutului și poate fi măsurată în kPa³⁰.

Tehnicile de elastografie furnizează informații calitative despre rigiditatea țesuturilor prin hărți de culoare și coduri de culoare și informații cantitative prin valori numerice³¹.

5.2.2.5.1 Elastografia Strain

Proprietățile elastice ale țesuturilor se schimbă în diferite țesuturi patologice ,cum ar fi tumorile maligne și procesele inflamatorii. Elastografia Strain poate fi utilizată pentru cuantificarea și diferențierea leziunilor paratiroidiene, dar și pentru localizarea cât mai precisă a acestora, astfel, această tehnică având o importanță deosebită în cazul hiperparatiroidismului secundar sever non-responsiv la tratamentul medicamentos în care suspectăm hiperplazia nodulară a paratiroidelor, cu indicație de paratiroidectomie. Așadar, elastografia Strain este utilă pentru referirea corectă a cazurilor care trebuiesc neapărat operate, ajutând la certificarea leziunilor chistice și la diferențierea leziunilor benigne de cele maligne.

Principiu

Duritatea țesutului poate fi evaluată folosindu-se modulul de elasticitate sau modulul lui Young ,care este definit ca fiind raportul dintre tensiunea axială și deformația axială în domeniul de valabilitate al legii lui Hooke. Legea lui Hooke se referă la deformarea materialelor elastice supuse acțiunii forțelor. Deoarece tensiunea aplicată este gradat atenuată la trecerea prin țesuturi, pentru calcularea modulului de elasticitate (E) se folosește raportul de deformare –“strain ratio”. Acest raport mediu de deformare indică rigiditatea țesuturilor în două zone diferite de interes: zona de referiță și zona lezională. Sub un stres similar, deformarea într-un țesut mai rigid este mai mică decât deformarea într-un țesut mai moale. Așadar, deformarea țesuturilor fiind invers proporțională cu gradul acestora de rigiditate³².

Metodă

Elastografia diferitor țesuturi se poate efectua cu ajutorul unor aparate ecografice care au funcția de elasticitate. Imaginea este redată după un cod de culori care descrie rigiditatea țesuturilor de la moale la dur, după cum urmează : roșu (țesuturi moi), verde (grad intermediar de rigiditate) și albastru (țesut rigid)³³.

Folosind scorul de elasticitate Tsukuba (folosit pentru clasificarea nodulilor de la nivelul sanului), imaginile pentru o leziune hipoecogenă obținută la modul B, elastografic au fost clasificate astfel:

Scorul 1: Se evidențiază leziuni hipoecogene la nivelul întregii arii examinate cu ultrasunete, iar la elastografie acestea apar colorate cu verde, la fel ca în țesuturile normale. Acesta este un pattern tipic pentru leziunile benigne.

Scorul 2: Cuprinde leziuni hipoecogene la examinarea în modul B, care la elastografie suferă deformări în cea mai mare parte și apar colorate ca un mozaic verde și albastru, care este specific pentru leziunile benigne de asemea.

Scorul 3: Cuprinde leziuni hipoecogene la modul B , iar în timpul comprimării elastografice apar deformări numai la periferia zonei. Centrul leziunii este indicat cu albastru , iar zonele periferice sunt colorate în verde, corespunzând cel mai adesea unor leziuni benigne.

Scorul 4: Apar leziuni hipoecogene la examinarea modul B, iar la examinarea elastografică nu apar modificări în interiorul acestei zone hipoecogene . Întreaga leziune apare colorată în albastru. Acest pattern este sugestiv pentru leziunile maligne.

Scorul 5: Nu apar modificări la examinarea elastografică nici în aria hipoecogenă și nici la periferia acesteia . Leziunea și zonele adiacente acesteia apar colorate în albastru. Acest pattern indică un carcinom invaziv³³.

Elastografia si-a demonstrat utilitatea in multiple patologii: patologia hepatică, patologia prostatei, patologia sânelui, patologia paratiroidiana si patologia tiroidiana.

Potrivit unui studiu făcut de Cakir B, Seyrek FNC, Topaloglu O, et al , în care au fost incluși 230 de pacienți, elastografia poate fi utilizată cu succes pentru a localiza și diferenția leziunile paratiroidiene, ajutând astfel la ghidarea abordării chirurgicale. Acești pacienți au avut analize de laborator specifice pentru hiperparatiroidism și leziuni paratiroidiene localizate cu ajutorul ecografiei.

Au fost determinate scorurile elastografiei și indicele de deformare (SI-strain index), folosind raportul țesut tiroidian-leziune paratiroidiană, iar rezultatele au fost următoarele: au fost identificate 245 de leziuni la cei 230 de pacienți. La examenul histopatologic au existat 202 (82,45%) adenoame paratiroidiene, 26 (10,61%) adenoame paratiroidiene atipice și 17 (6,94%) cazuri de hiperplazie paratiroidiană. În 221 (90,2%) leziunilor paratiroidiene, scorul USE a fost de 1 sau 2. Valoarea SI a adenoamelor paratiroidiene atipice a fost semnificativ mai mare decât a adenomele paratiroide și a leziunile hiperplaziei (1,5 (0,56–4,86), 1,01 (0,21–8,43) și, respectiv, 0,91 (0,26–2,02), $P = 0,003$)³⁴.

În studiul “Qualitative strain elastography – strain ratio evaluation – an important tool in breast cancer diagnostic” s-au examinat 174 de subiecți cu noduli la nivelul sânelui, rezultatele ecografiei și elastografiei (cantitative și calitative) fiind comparate cu rezultatele histopatologice ale specimenelor biopsiate.

Rezultatele au fost următoarele: examenul histopatologic a aratat că 102 dintre noduli au fost benigni, respectiv 72 maligni. Elastografia calitativă a avut o performanță diagnostică mai bună (sensibilitate de 82,4% și specificitate de 81,9%) decât ultrasonografia Doppler (sensibilitate 70,3% și specificitate de 73,5%). Însă, elastografia cantitativă, folosind raportul grăsime-leziune, a avut o discriminare mai bună pentru malignitate, pragul optim detectat fiind $>4,88$. Prin utilizarea acestui prag, capacitatea diagnostică a elastografiei cantitative a fost mai bună decât ultrasonografia sau elastografia calitativă (86,5% sensibilitate și 90,4% specificitate)³⁵.

Problema majoră a elastografiei, indiferent de dispozitiv sau tehnică, este posibilitatea existenței paratiroidelor ectopice sau supranumerare. Incidența raportată a glandelor supranumerare variază de la 3% la 13%, cel mai frecvent loc ectopic citat fiind timusul³⁶.

5.2.2.5.2 Elastografia Shear Wave

Principiu

Elastografia Shear Wave evaluează rigiditatea țesutului prin evaluarea vitezei de propagare a undelor de forfecare. Undele de forfecare induc vibrații prin forța radiației acustice printr-un fascicul de ultrasunete focalizat, făcându-l o tehnică mai independentă de operator. Undele de forfecare circulă rapid, traversând țesuturile, sistemul având puterea de achiziție a miilor de imagini pe secundă în vederea realizării de imagini în timp real. Analizând cu secvența de achiziție ultrarapidă a deplasărilor particulelor, se pot obține măsurători cantitative ale elasticității țesutului³⁷.

Metodă

Două metode elastografice utilizează SWE: Supersonic Shear Wave și ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse).

În Supersonic Shear Wave, se utilizează fasciculul cu ultrasunete focalizat și deplasările particulelor țesutului pot fi măsurate folosind viteza de propagare a undelor de forfecare (m/s) sau prin măsurarea directă în ROI (kilopascali-kPa), obținând, astfel, date cantitative. Datele calitative sunt, de asemenea, disponibile prin intermediul hărților color. În comparație cu elastografia Strain, software-ul Supersonic afișează un cod de culori diferit- țesuturile elastice apar colorate în albastru, iar țesuturile rigide apar colorate în roșu³⁷.

Elastografia Shear Wave și-a demonstrat aplicabilitatea în diverse patologii, precum: patologia sânelui, patologia hepatică (detectarea leziunilor mici, patologia hepatică difuză), patologia prostatică, patologia tiroidiană, patologia paratiroidiană și patologia musculo-scheletală.

În studiul “Shear Wave Elastography in Diagnosing Secondary Hyperparathyroidism” au fost evaluați 59 de pacienți cu BCR în stadiul final, cu glande paratiroide hiperplaziate vizibile la ultrasonografie și confirmate de examenul biochimic și scintigrafie. Indicele de elasticitate mediu al țesutului paratiroidian (7.83 kPa) a fost semnificativ mai mic comparativ cu țesutul tiroidian (13.76 kPa) și muscular din jur (15.78 kPa). La o valoare a cutoff-ului de 9.98 kPa 2 D-SWE are o bună acuratețe diagnostică a leziunilor paratiroidiene. Folosindu-se curba ROC, s-a observat că la o valoare a EI mai mică de 9.98 kPa țesutul paratiroidian este corect identificat cu o sensibilitate de 93.8%, sepecificitate de 90.7%, si acuratețe de 91.75%, când este comparat cu țesutul muscular din jur³⁸.

VI. TRATAMENT

O schimbare a avut loc în abordarea tratamentului hiperparatiroidismului secundar, odată cu înțelegerea faptului că modificările metabolismului fosfo-clcic în boala cronică de rinichi, nu numai că provoacă osteodistrofie renală și anomalii osoase, dar de asemenea, cresc riscul bolilor cardiovasculare și al mortalității, prin calcificări vasculare³⁹.

Preparatele de vitamina D, calcimimeticele, chelatorii de fosfat sunt folosiți în tratamentul hiperparatiroidismului secundar, tratamentul chirurgical fiind utilizat numai în cazurile refractare, definite ca severe, persistente, cu creșteri ale valorilor PTH-ului seric ce nu pot fi reduse prin tratament medical, fără a provoca complicații metabolice severe, în conformitate cu ghidurile KDIGO³⁹. Ghidurile KDIGO sugerează menținerea unui nivel seric al PTH-ului între două până la nouă ori nivelul normal superior pentru pacienții dializați, dar rapoartele din literatura de specialitate sugerează că un nivel plasmatic al PTH-ului de peste 800 pg/ml și o hipercalcemie susținută, definită ca calciu seric mai mare de 10,4 mg/dl, și hiperfosfatimie, reprezintă o indicație absolută pentru paratiroidectomie, indiferent de simptome^{40,41}.

6.1 Tratament medicamentos

Fiziopatologia complexă a hiperparatiroidismului secundar face ca tratamentul să fie ținut pe mai multe direcții, cele trei obiective principale fiind: fosforul, 1,25 vitamina D și PTH-ul.

6.1.1 Preparate de vitamina D

Calcitriolul și analogii de vitamina D (paricalcitol, mexacalcitol) sunt eficienți în reducerea concentrațiilor de PTH în boala cronică de rinichi. Studii observaționale au arătat un avantaj de supraviețuire în rândul pacienților dializați tratați cu compuși injectabili de vitamina D comparativ cu placebo⁴².

Însă, utilizarea de analogi de vitamina D este constrânsă de o fereastră terapeutică îngustă, deoarece dozele farmacologice cresc absorbția mineralelor intestinale, iar hipercalcemia și hiperfosfatemia ulterioară pot avansa calcificarea vasculară. Această problemă este agravată de rezistența la analogii de vitamina D la pacienții la care hiperparatiroidismul secundar sever a progresat la hiperplazia nodulară cu scăderea expresiei receptorilor de vitamina D, paratiroidectomia fiind un următor pas rezonabil¹².

6.1.2 Calcimimetice

Calcimimeticele sunt modulate alosterice pozitive ale receptorului de detectare a calciului, inducând o modificare conformațională care crește sensibilitatea glandelor paratiroide la calciul circulant.

Dacă calcimimeticele influențează mortalitatea, evenimentele cardiovasculare majore sau rata fracturilor rămâne un subiect controversat. Studiul de evaluare al cinacalcetului, făcut comparativ cu placebo pe 3883 de pacienți pe hemodializă, a descris o reducere nesemnificativă a evenimentelor cardio vasculare și vasculare periferice, a mortalității⁴³. Raportul cost-eficiență este un alt aspect.

6.1.3 Chelatori de fosfați

Chelatorii de fosfați nu sunt aprobați pentru a fi folosiți în stadiul de predializă, iar utilizarea sărurilor care conțin calciu, cum ar fi carbonatul de calciu, pentru a corecta hiperfosfatemia la pacienții dializați, sporește riscul de hipercalcemie și calcificarea vasculară. Chelatorii fără calciu, sevelamerul, pot fi asociați cu o calcificare arterială mai mică, dar efectul asupra supraviețuirii este neclar¹³.

6.2 Tratament chirurgical

În ciuda disponibilității analogilor mai noi de vitamina D și a calcimimeticelor, paratiroidectomia continuă să fie o necesitate la anumite grupe de pacienți, intervenția chirurgicală fiind singurul tratament curativ. Se estimează că paratiroidectomia este necesară la aproximativ 15% dintre pacienți după 10 ani de dializă și la 38% dintre pacienți după 20 de ani de dializă¹³.

Studii demonstrează că după paratiroidectomie, indiferent de tehnica chirurgicală abordată, s-au redus semnificativ valorile principalelor constante biologice, iar simptomele clinice s-au ameliorat la majoritatea pacienților incluși⁴⁴. Paratiroidectomia este, de asemenea, asociată cu o mai bună supraviețuire a pacientului și cu un risc redus de fracturi la pacienții cu hiperparatiroidism secundar sever. Există trei tehnici chirurgicale de bază în tratamentul hiperparatiroidismului secundar: paratiroidectomia totală, paratiroidectomia cu autotransplant imediat, paratiroidectomia subtotală.

PARTEA SPECIALĂ

VII. OBIECTIV

Obiectivul acestui studiu prospectiv este de a determina, folosind elastografia Shear Wave (SWE) și elastografia în timp real (RTE), caracteristicile glandelor paratiroide hiperplazice și de a determina dacă tehnicile adaugă informații în diagnosticul preoperator al cazurilor de hiperparatiroidism secundar.

Acest studiu include pacienții cu hiperparatiroidism secundar care sunt în tratament de hemodializă cronică. Toți pacienții, cu vârsta peste 18 ani, cu boală cronică de rinichi stadiul 5 au fost sub terapie de hemodializă. Toți pacienții au făcut hemodializă de trei ori pe săptămână.

Studiul a cuprins 50 de pacienți care au prezentat afecțiuni paratiroide certificate prin evaluare clinică, biochimică și scintigrafie sau scanare RMN. Comitetul de etică de la Centrul de dializă a aprobat studiul, iar toți pacienții si-au dat consimțământul în scris.

7.1 Criteriu de includere

Toți pacienții au fost adulți cu boală renală în stadiu final confirmată, urmau tratament de substituție renală și au prezentat hiperparatiroidism secundar mai mult de șase luni înainte de evaluarea ecografică. Am inclus pacienți cu hiperparatiroidism secundar confirmat prin test biochimic și confirmat prin evaluare scintigrafică și/sau RMN. Am inclus, de asemenea, pacienți cu paratiroidectomie subtotală, care au prezentat mărirea paratiroidelor la evaluarea ecografică. Analiza finală a fost făcută pe glandele paratiroide totale identificate, indiferent dacă există una sau mai multe glande hiperplastice identificate la fiecare pacient.

7.2 Criteriu de excludere

Glandele paratiroide ectopice diagnosticate prin intermediul scintigrafiei MIBI au fost excluse. De asemenea, nu au fost luate în considerare cazuri secundare de hiperparatiroidism care au suferit paratiroidectomie totală, cu boală osoasă adinamică secundară.

VIII. METODĂ

8.1 Ecografie convențională

Ecografia paratiroidiană convențională în modul B a fost efectuată în toate cazurile pe Aixplorer Mach 30 (SuperSonic Imagine, Franța), folosind-se un transducer liniar de înaltă rezoluție de 15-4 MHz, cu pacientul în poziție supină, cu respirație regulată, aplicând o cantitate adecvată de gel conductor pentru ultrasunete (**Figura 1**).

Folosind ecografia în “scară gri”, am evaluat următorii parametri: dimensiunile tiroidiene (două dimensiuni în scanare transversală și o dimensiune în longitudinal), volumul tiroidian, dimensiunile hiperplaziei paratiroide, volumul paratiroidian, forma și ecogenitatea. Ecografia Doppler a fost efectuat pentru a observa prezența modelului vascular al glandelor paratiroide. Toți pacienții au fost evaluați clinic și ecografic de către doi practicieni, unul cu o experiență de peste 15 ani în ecografia tiroidiană, paratiroidă și de gât.

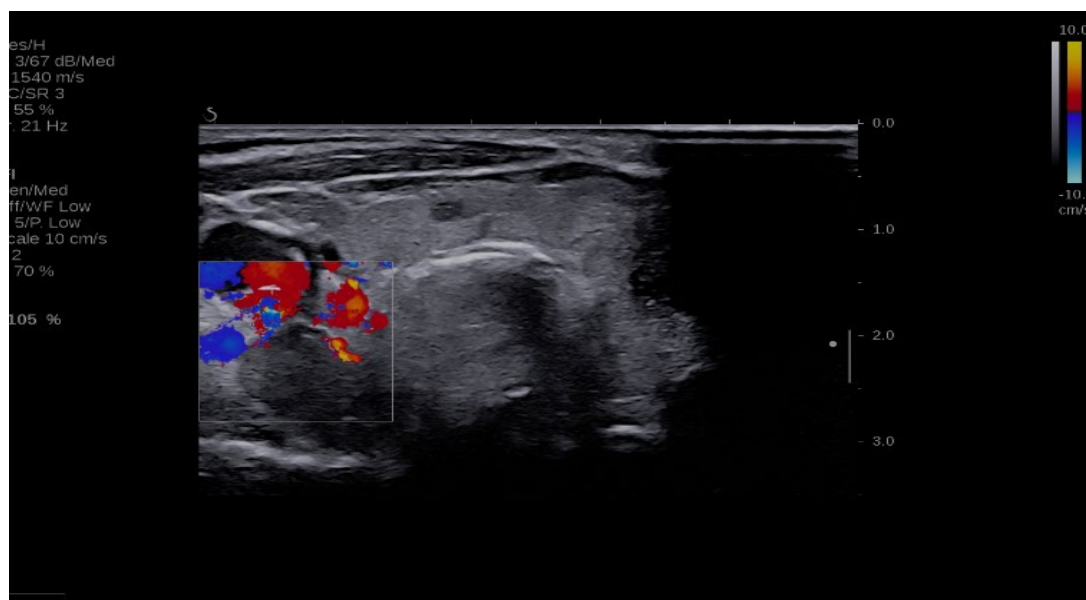


Figura 1. Evaluarea ultrasonografică a glandei paratiroide hiperplaziate modul 2B, vizualizarea glandei paratiroide drepte în modul Color Doppler.

8.2 Examen elastografic

8.2.1 Elastografie Shear Wave

După efectuarea ecografiei convenționale, a fost efectuată elastografia Shear Wave-2D utilizând sistemul Aixplorer (SuperSonic Imagine, Franța) și folosind un transducer liniar de înaltă rezoluție, cu multifrecvență, de 18-4MHz. Pacienții au rămas în poziție supină, cu hiperextensia gâtului. Examinatorul a menținut poziția fixă a transducerului în zona examinată, fără a aplica nicio compresie manuală, permițând transducerului să inducă automat vibrații în țesut și evitând orice mișcare în așteptarea stabilizării imaginii.

Evaluarea calitativă a fost obținută pentru prima dată folosind elastograme în timp real. Informații cantitative au fost obținute ulterior, după utilizarea unui program software special. Am determinat parametrii identificați ca indici de elasticitate (EI). Setările implicite pentru evaluarea paratiroidei 2D-SWE nu sunt recunoscute, iar pentru studiu am utilizat setări tiroidiene 2D-SWE (interval 0-100 kPa) (**Figura 2**). În elastografia Shear Wave se pot obține măsurători cantitative pentru determinarea proprietăților de elasticitate a țesutului în regiunea de interes (ROI).

În sistemul Aixplorer, regiunea de interes este cuantificată ca și cutie de cuantificare (Q-Box). Q-Box este disponibilă doar pe imaginea înghețată și oferă informații cantitative despre rigiditatea țesutului. Rezumatul proprietăților de elasticitate a țesuturilor este afișat automat folosind software-ul mașinii: valoarea de rigiditate medie (SWE-medie), valoarea de rigiditate maximă (SWE-max), valoarea de rigiditate minimă (SWE-min), deviația standard (SWE-DS) și diametrul regiunii de interes. Un raport între două zone de interes diferite pe aceeași imagine poate fi obținut utilizând Q-Box Ratio. Parametrul numeric obținut - raport SWE - permite practicantului să compare rigiditatea a două zone pe aceeași imagine.

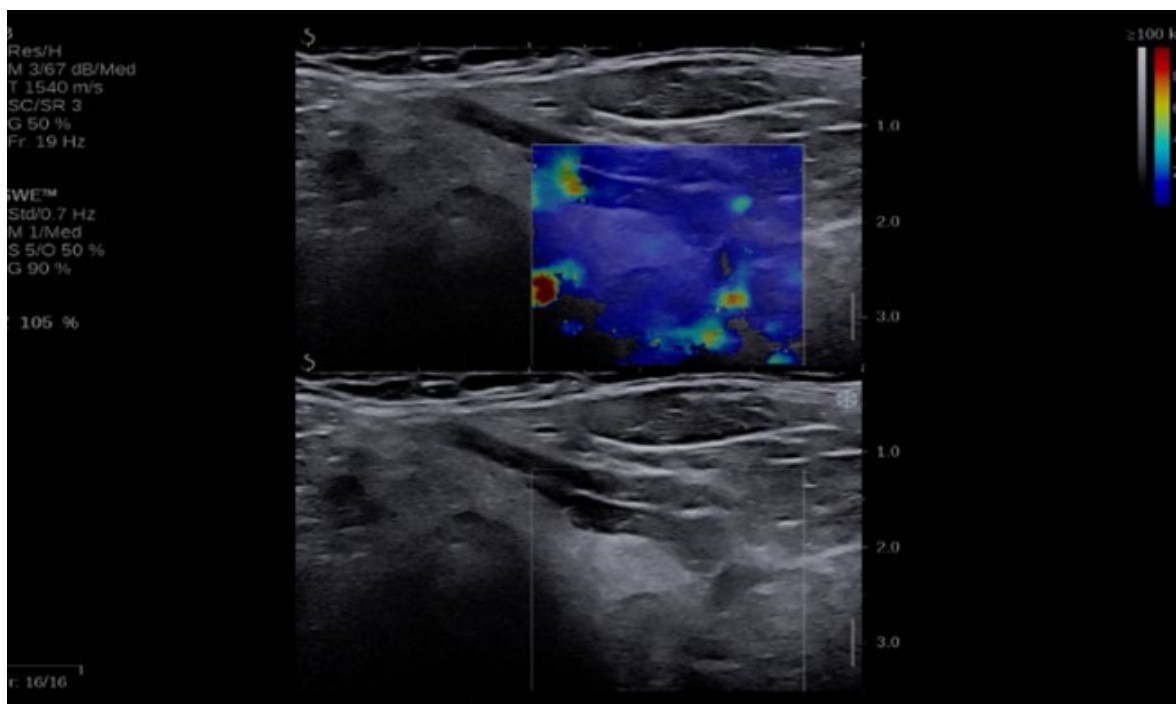


Figura 2. Elastogramă suprapusa în modul B, hiperplazie paratiroidă, hartă de culoare a elasticității țesuturilor.

Am comparat indicele de elasticitate folosind raportul Q-Box al leziunilor paratiroidiene cu țesutul tiroidian (**Figura 3**).

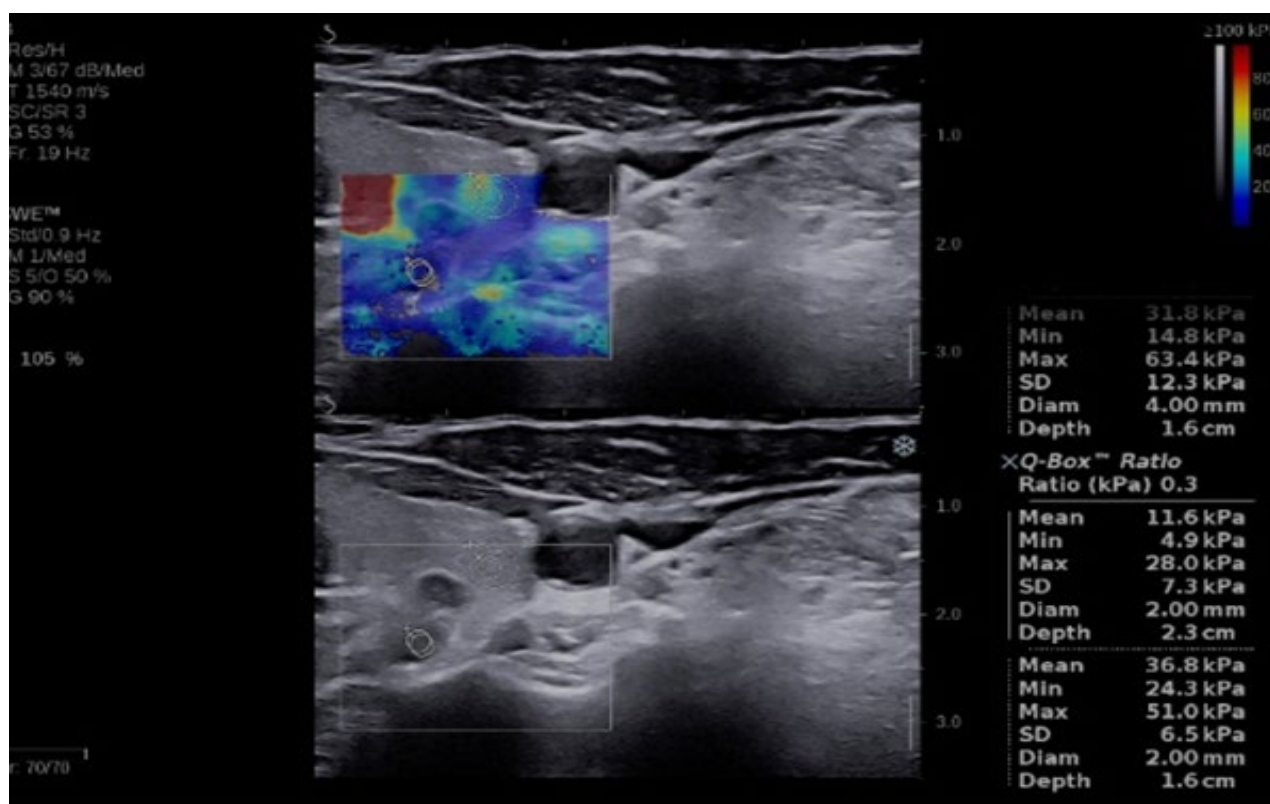


Figura 3. Raportul Q-Box al hiperplaziei paratiroidiene cu testul tiroidian.

8.2.2 Elastografie Strain

Elastografia în timp real (RTE) a fost efectuată după evaluarea ecografică convențională, utilizând Hitachi Preirus (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japonia) cu o sondă lineară de 6-13 MHz (**Figura 4**).

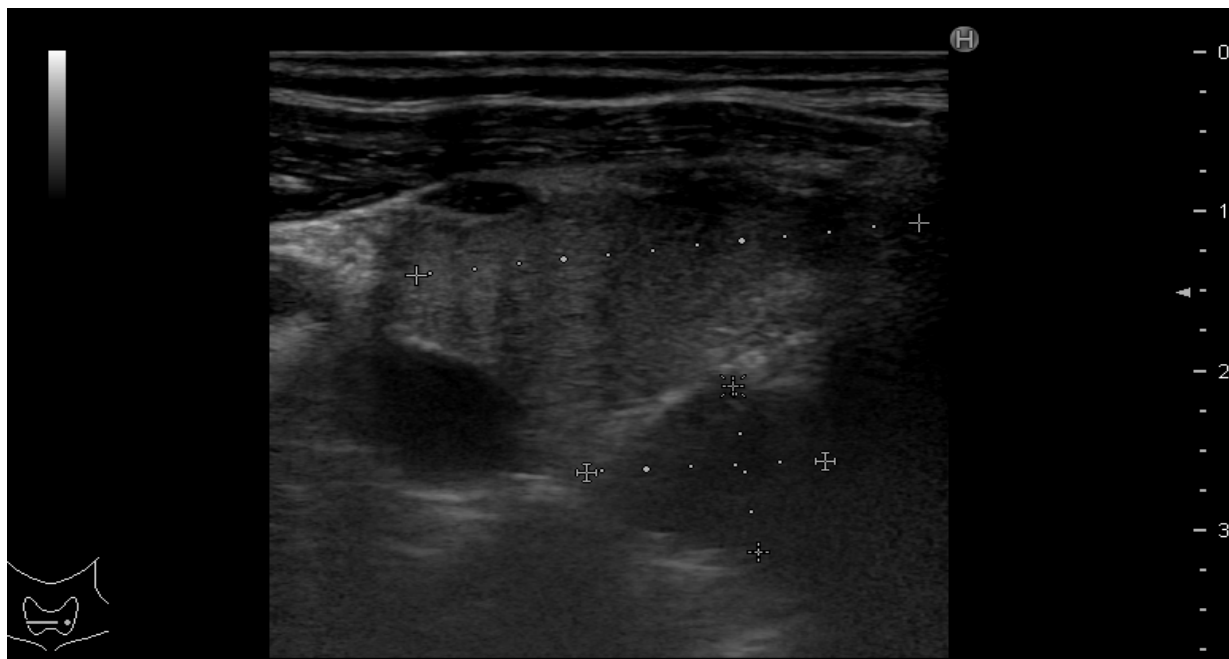


Figura 4. Evaluarea ultrasonografică a glandei paratiroidice hiperplaziate modul 2B, vizualizarea glandei paratiroidice hiperplaziate.

Elastografia Strain depinde de deformarea externă indusă pe țesut. Țesutul rigid prezintă un grad mai mic de deformare și mișcare, în comparație cu țesutul normal (elastic). Elastogramele color de la culoarea roșie (țesut moale), până la cea albastră (țesut rigid) sunt afișate împreună cu ecografia convențională 2B, oferind informații calitative despre elasticitatea țesutului.

Criteriile Rago utilizate pentru patologia nodulară tiroidiană au fost aplicate evaluării calitative a elastografiei Strain: scor 1 - elasticitate în întreaga leziune, scor 2 - în mare parte moale, scor 3 - moale în partea periferică a leziunii, scor 4 - întreaga leziune este rigidă, scorul 5 - rigiditate care se extinde dincolo de marginile leziunii, infiltrându-se în țesutul înconjurător.

Principala limitare a acestei analize calitative este profunzimea leziunilor, oferind hărți colorate incomplete. Majoritatea glandelor paratiroidice evaluate au fost de scor 1 conform criteriilor Rago.

Informații semi-cantitative pot fi, de asemenea, obținute folosind elastografia Strain, prin compararea rigidității țesutului din zona de interes (ROI) a parenchimului țesutului paratiroidian cu țesutul tiroidian. Rezultatul este raportul de deformare –“strain ratio” (SR).

Am efectuat măsurători semi-cantitative, raportul strain ratio (SR) pentru parenchimul paratiroidian față de parenchimul tiroidian (**Figura 5**).

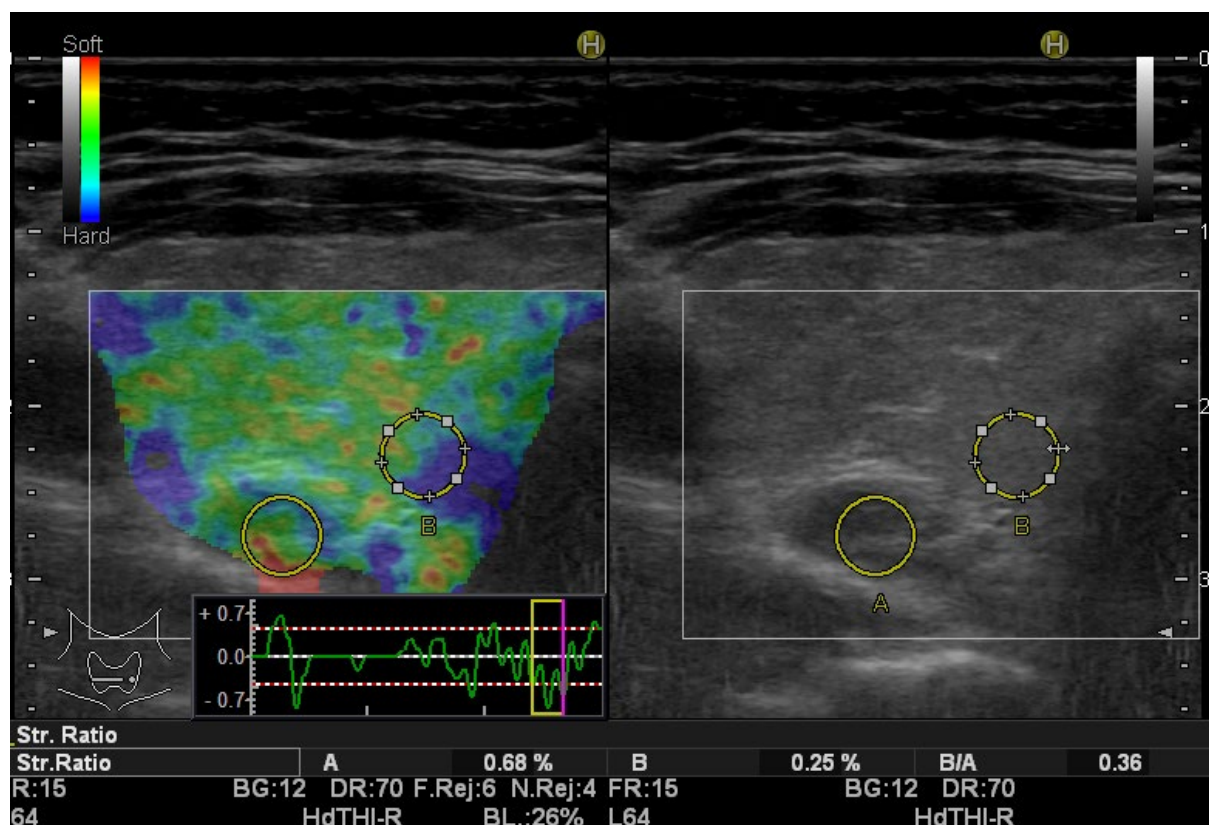


Figura 5. Evaluare elastografică, metoda Real Time Elastography, metoda semicantitativă, raport țesut paratiroidian și țesut tiroidian.

8.3 Evaluare scintigrafică cu Tc99mSestamibi

Toți cei 50 de pacienți incluși în studiu au fost pacienți cu cel puțin o glandă paratiroidă hiperplazică, cu un diametru mai mare de 0,5 cm, confirmate prin evaluare clinică și biochimică și localizate prin scintigrafie paratiroidiană Sestamibi (MIBI). Scanările de scintigrafie au fost analizate de specialiștii în medicină nucleară, care nu au știut de evaluarea ecografică.

8.4 Examinare biochimică

Profilul clinic și biochimic complet a fost obținut pentru fiecare pacient în parte. Înainte de a primi hemodializă, s-au colectat aproximativ 10 ml de sânge, centrifugat, depozitat la 4 grade Celsius și utilizat pentru analizele biochimice în termen de 1 oră după colectare. Valorile serice ale calciului total și ale fosforului au fost examinate de un analizator auto (Dimension RxL Max Integrated Chemistry System, Siemens, metoda spectrofotometriei de masă).

Cuantificarea adecvării hemodializei este evaluată prin volumul de plasmă epurat împărțit la volumul de distribuție al ureei (Kt/V), folosind modelul cinetic al dializei cu compartiment individual. Au fost luate în considerare următoarele măsurători: calciul (interval de referință 8,5-10,2 mg/dl) - metoda spectrofotometriei de masă, PTH-ul (15-65 pg/ml) - metodă imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA), vitamina D (30-100 ng/ml) - metodă imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA) și indicele Kt / V calculat direct pentru fiecare pacient. Nu am luat în considerare în acest studiu alte complicații, cum ar fi boala osoasă sau riscul cardiovascular.

IX. REZULTATE

Analiza statistică

Datele din lucrarea de față au fost sintetizate cu ajutorul statisticii descriptive.

Variabilele numerice sunt prezentate ca medie $\pm$ deviație standard (DS), valoarea minimă și maximă în cazul variabilelor continue, precum: vârsta, indicele de masă corporală, durata și coeficientul de dializă, parametrii de laborator (calciu, fosfor, Vitamina D, PTH).

În ceea ce privește variabilele categoriale, acestea au fost prezentate ca număr și procente: sexul, numărul și localizarea glandelor paratiroidiene hiperplazice. Pentru a compara gradul de elasticitate dintre parenchimul paratiroidian și tiroidian s-a utilizat testul T-student. Curba ROC a fost utilizată pentru a ilustra capacitatea de clasificare a parenchimului în funcție de elasticitatea acestuia, iar pragurile utilizate pentru diferențierea dintre paratiroidă și tiroidă au fost determinate utilizând indicele Youden.

S-a considerat un nivel de încredere de 95% ($p < 0.05$). Rezultatele obținute sunt redate sub formă de figuri și tabele.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS 25.1 (IBM, Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) și Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, SUA).

S-au evaluat 50 de pacienți, 28 (56%) pacienți de sex masculin și 22 (44%) de sex feminin, cu vârsta medie ($\pm$ DS) de 57.88 ± 11.14 ani și cu limitele cuprinse între 34-82 de ani (**Figura 6**), în stadiul 5 de BCR confirmat, înregistrați în programul de dializă cronică, pe terapie de supleere renală. S-a efectuat examenul ecografic convențional, elastografie Shear Wave-2D și elastografie Strain. Caracteristicile de bază ale grupului de studiu sunt prezentate în tabelul 1.

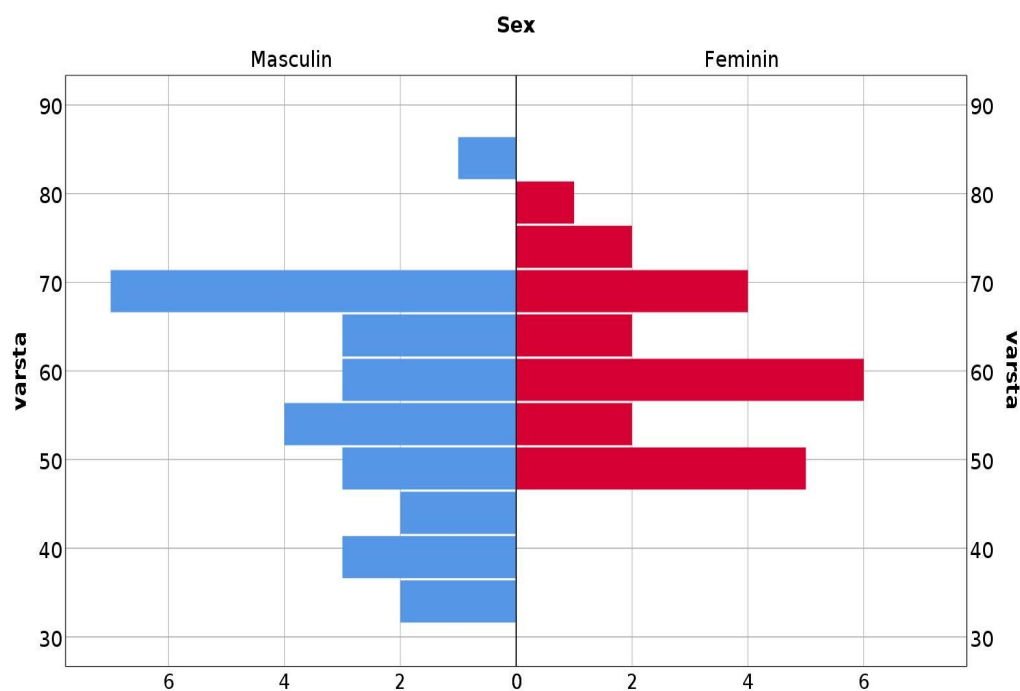


Figura 6. Piramida populațională

Caracteristici	Grupul de studiu
Indicele de masă corporală	28.64 ± 6.64
Ani de dializă	5.65 ± 4.19
Raport Kt/V	1.37 ± 0.11
Calciu seric total (mg/dl)	8.75 ± 0.73
Fosfor (mg/dl)	6.17 ± 1.76
25-OH-Vitamina D (ng/ml)	32.59 ± 13.26
Parathormon (pg/ml)	1008.76 ± 742.25

Tabelul 1. Caracteristicile de bază ale grupului de studiu

În ceea ce privește distribuția localizării glandelor paratiroide hiperplazice, din figura de mai jos (**Figura 7**) se poate observa că cea mai mare incidență se găsește la nivelul zonei stângi superioare, 28 cazuri, iar cea mai mică incidență se remarcă la nivelul zonei stângi inferioare, 8 cazuri.

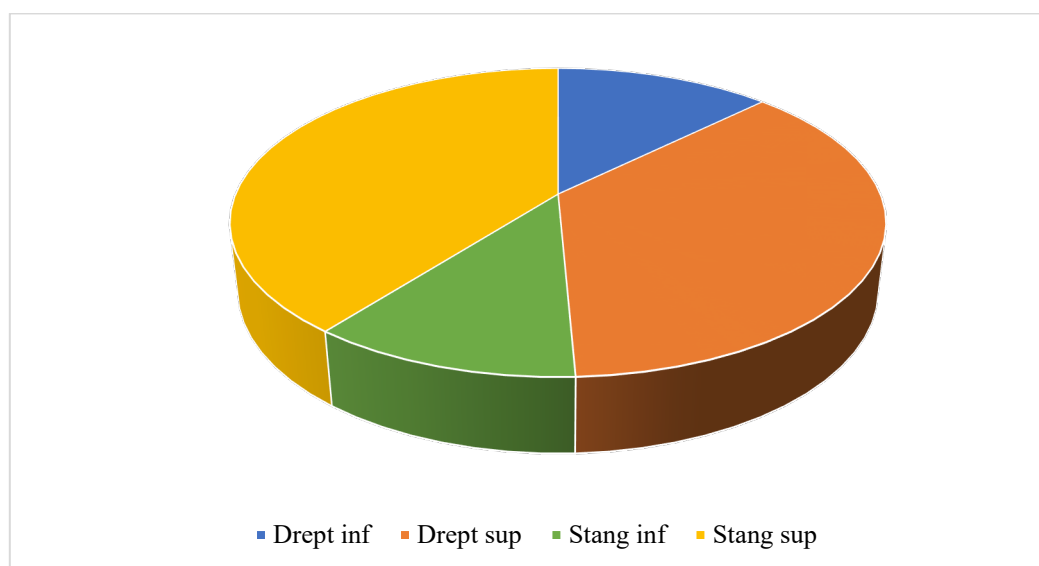


Figura 7. Distribuția localizării glandelor paratiroide hiperplazice

Parametrii figurii 7	
Drept inferior	9 cazuri
Drept superior	26 cazuri
Stang inferior	8 cazuri
Stang superior	28 cazuri

Conform figurii de mai jos (**Figura 8**) se poate evidenția faptul că la 31 dintre pacienți s-a identificat prezența unei singure glande hiperplaziate, 17 pacienți au prezentat două glande hiperplaziate, iar incidența prezentei a trei glande hiperplaziate s-a remarcat la un număr mic de pacienți, 2 cazuri.

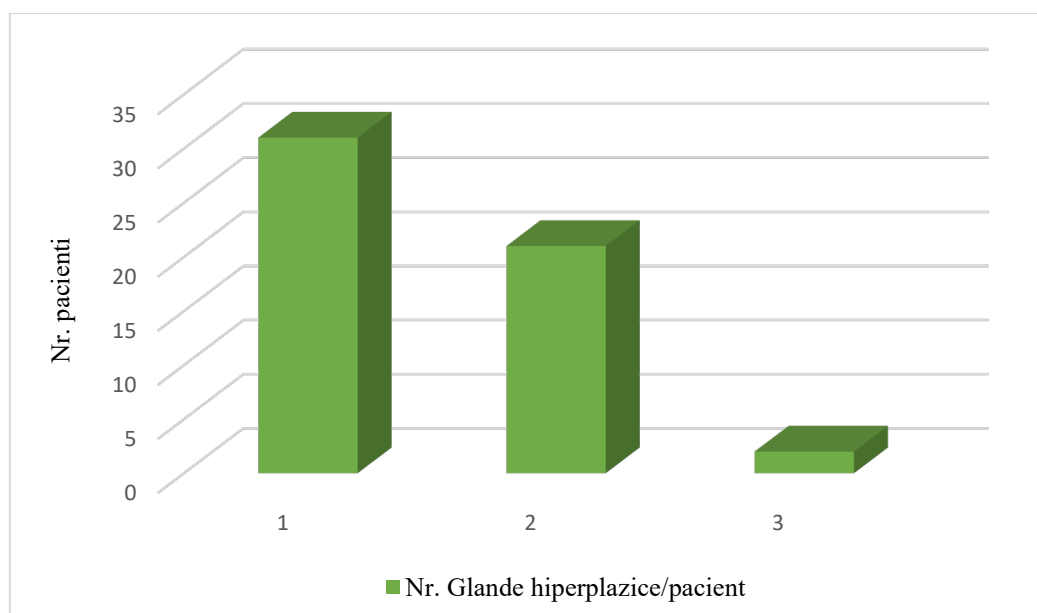


Figura 8. Distribuția numărului de glande hiperplaziate identificate

Au fost studiate un număr total de 71 de glande paratiroide hiperplazice. S-au făcut măsurători pentru fiecare glandă paratiroidiană, s-a determinat volumul acestora, de asemenea, s-au făcut comparații cu țesutul tiroidian normal. În tabelul de mai jos (Tabelul 2.) sunt redate principalele evaluări efectuate glandelor hiperplazice identificate în cadrul studiului.

Tabelul 2. Generalități privind glandele paratiroidiene hiperplazice din cadrul studiului

<i>Volum (mL)</i>	<i>0.22 ± 0.24</i>
<i>SWE ratio paratiroidă/tiroidă</i>	<i>0.62 ± 0.23</i>
<i>STRAIN ratio paratiroidă/tiroidă</i>	<i>1.12 ± 1.14</i>

În ceea ce privește elastografia Strain, conform figurii de mai jos se poate remarca faptul că într-o proporție de 51% transmiterea undei nu s-a realizat datorită localizării glandelor în structurile mai profunde ale gâtului, realizându-se în acest caz apariția RBG (red, green, blue), astfel, având o specificitate și sensibilitate mai scăzută în localizarea glandelor paratiroide (**Figura 9**).

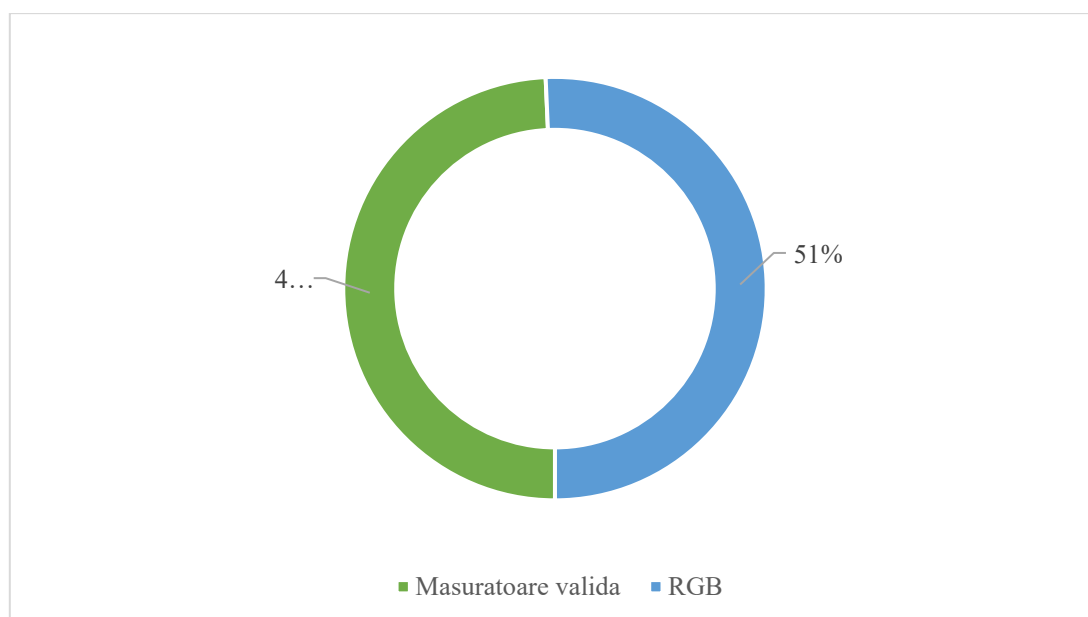


Figura 9. Distributia STRAIN BRG

În ceea ce privește media 2D-SWE, valoarea obținută pentru parenchimul tiroidian a fost de 13.77 ± 3.30 kPa, în timp ce valoarea pentru parenchimul paratiroidian a fost de 8.14 ± 3.01 kPa. Această diferență a fost semnificativă din punct de vedere statistic (testul T-student, $p < 0.001$). Astfel, și din figura de mai jos (**Figura 10**) se poate observa faptul ca media SWE a parenchimului tiroidian este mult mai mare comparativ cu media SWE a parenchimului paratiroidian.

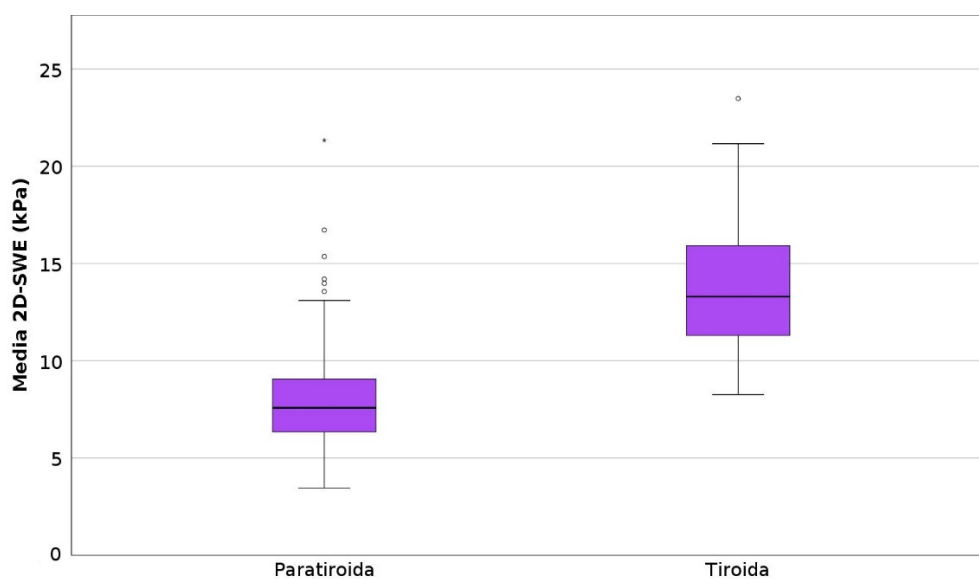


Figura 10. Comparație media 2D- SWE între paratiroidă și tiroidă

În ceea ce privește minimul SWE obținut pentru țesutului paratiroidian și cel tiroidian din cadrul studiului, în urma testului T student utilizat, s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0.001$). Conform figurii de mai jos (**Figura 11**) se poate remarca că, de asemenea, în cazul determinării minimului SWE valori mai crescute s-au înregistrat pentru tiroidă comparativ cu paratiroida, 9.51 ± 2.96 , respectiv 4.71 ± 2.16 .

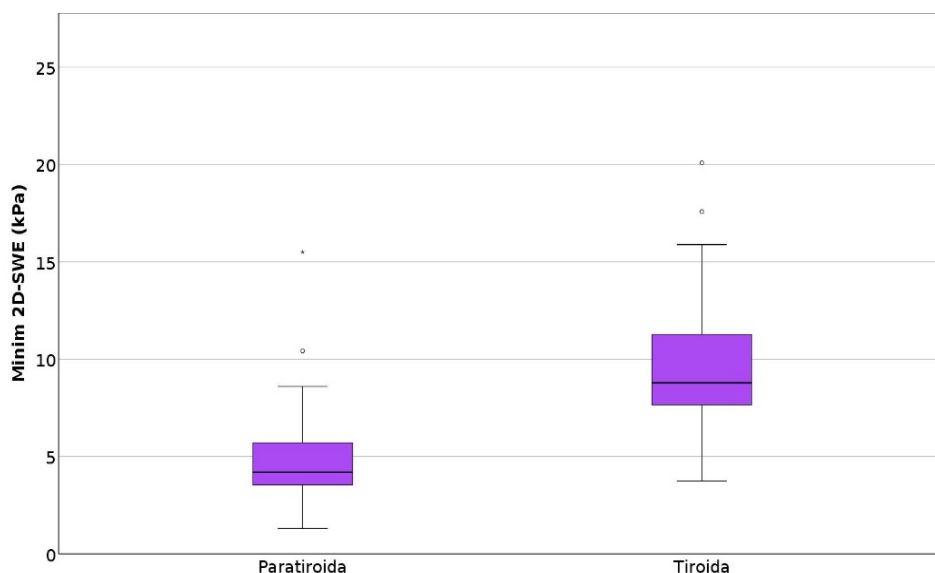


Figura 11. Comparatie 2D- minim SWE între paratiroidă și tiroidă

Pe baza rezultatelor ecografice și scintigrafice, a fost utilizată curba ROC (Receiver Operating Characteristics) pentru a evalua capacitatea discriminativă a elastografiei cantitative în ceea ce privește leziunile paratiroidiene, prin măsurarea următorilor parametrii: minim-SWE PTX/T, medie-SWE PTX/T.

Alegerea rapoartelor minim-SWE PTX/T și medie-SWE PTX/T a fost făcută după studiul cazurilor din literatură, acestea prezentând cea mai bună specificitate, sensibilitate și acuratețe pentru localizarea glandelor paratiroide hiperplaziate³⁸

La o valoare a cut-off-ului $< 9,81$ kPa, media- SWE a avut o specificitate de 87,3%, sensibilitate de 93% și acuratețe de 92,26% în identificarea corectă a țesutului paratiroidian, folosind ca standard țesutul tiroidian. Comparativ cu minim-SWE, care la o valoare < 6.01 kPa a avut o sensibilitate, specificitate și acuratețe de 94,4 %, 84,5%, respectiv 98,4% în diferențierea țesutului paratiroidian (**Tabel 3**).

Tabelul 3. Parametrii curbei ROC

	<i>Medie-SWE PTX/T</i>	<i>Minim-SWE PTX/T</i>
<i>AUROC</i>	0.917 [0.866 – 0.967]	0.932 [0.889 – 0.975]
<i>Sensibilitate</i>	93%	94.4%
<i>Specificitate</i>	87.3%	84.5%
<i>Valoare predictivă pozitivă</i>	92.5%	93.7%
<i>Valoare predictivă negativă</i>	88%	85.9%
<i>Acuratețe</i>	90.1%	98.4%
<i>p-value</i>	<0.001	<0.001
<i>Valoare cut-off paratiroidă</i>	<9.81	<6.01

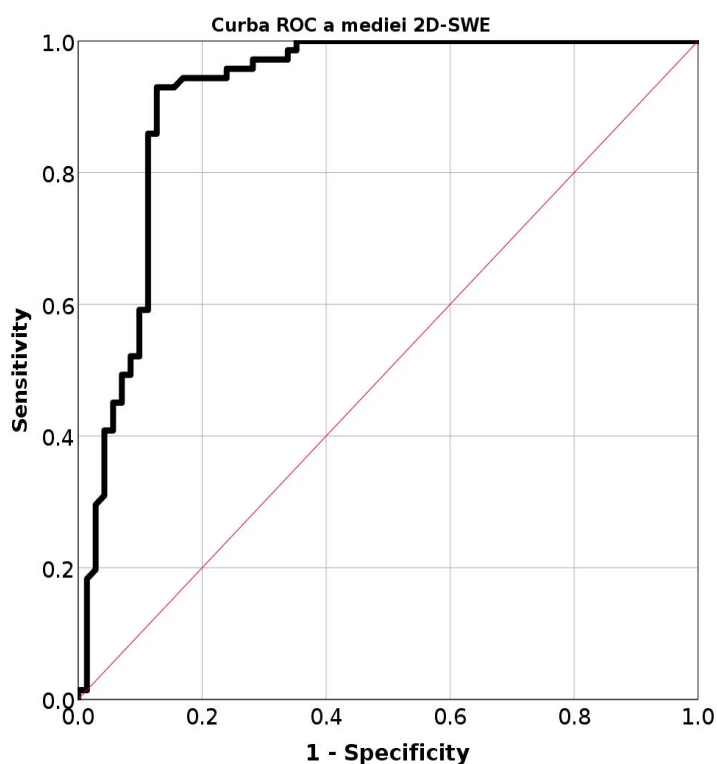


Figura 12. Curba ROC pentru predicția glandelor paratiroide hiperplazice folosind media 2D-SWE pentru paratiroidă (tiroidă ca țesut de referință)

Curba ROC a fost utilizată pentru a evalua valorile medii SWE pentru țesutul paratiroidian în comparație cu valorile medii SWE pentru țesutul tiroidian, cu AUC 0.917 cu

CI 95% [0.866 – 0.967] (**Figura 12**). În concluzie, valoarea mai mică de 9,81 kPa are o specificitate de 87.3%, sensibilitatea de 93% în diferențierea țesutului paratiroidian, în raport cu țesutul tiroidian.

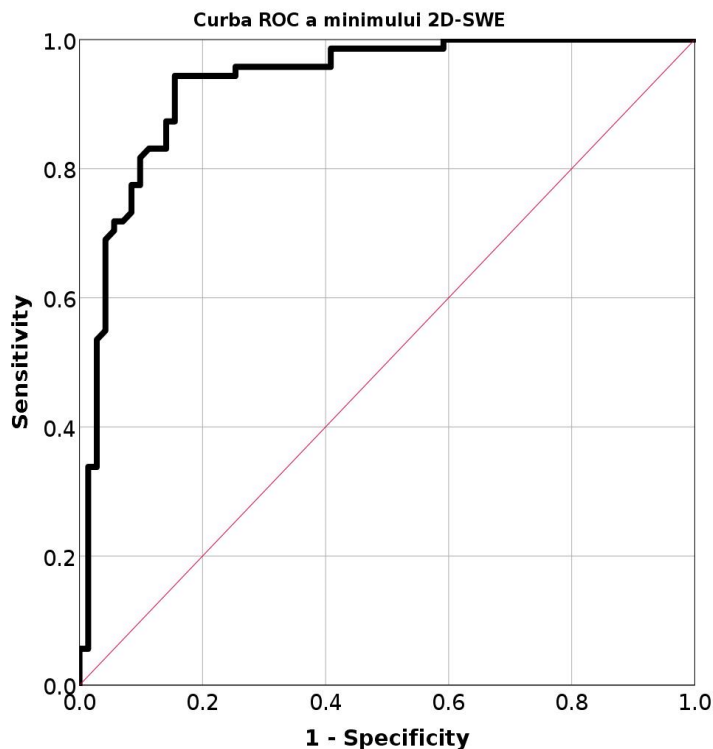


Figura 13. Curba ROC pentru predicția glandelor paratiroide hiperplazice folosind minimul 2D-SWE pentru paratiroidă (tiroida ca țesut de referință)

Curba ROC a fost utilizată pentru a evalua valorile minime SWE pentru țesutul paratiroidian în comparație cu valorile minime SWE pentru țesutul tiroidian, cu AUC 0.932 cu CI 95% [0.889 – 0.975] (**Figura 13**). În concluzie, valoarea mai mică de 6,01 kPa are o specificitate de 84.5%, sensibilitatea de 94.4% în diferențierea țesutului paratiroidian, în raport cu țesutul tiroidian.

Am cercetat dacă există o interrelație între valorile SWE pentru paratiroidă și concentrațiile serice de PTH, vitamina D, fosfor și performanța dializei, Kt /v. Nu au fost gasite corelații semnificative între volumul paratiroidian, PTH-ul seric, vitamina D și concentrația fosforului și indicele mediu SWE de elasticitate.

În urma testului **Fisher exact**, s-a observat că există diferențe semnificative statistice ($p < 0.001$) între cele două tipuri de elastografie, metoda SWE fiind mai fiabilă comparativ cu metoda Strain pentru identificarea glandelor paratiroide hiperplazice.

După cum se observa și în figura de mai jos (**Figura 14**), în cazul metodei SWE, rata de masuratori valide a fost de 100%, comparativ cu metoda Strain, unde procentul a fost de 49.3%, având astfel o specificitate și sensibilitate mai scăzută în cazul glandelor paratiroide.

În ceea ce privește elastografia Strain, într-o proporție de 51% transmiterea undei nu s-a realizat datorită localizării glandelor paratiroide în structurile mai profunde ale gâtului, având în acest caz apariția RBG (red, green, blue), având un număr de 36 de leziuni neidentificate și 35 de leziuni identificate. Prin metoda SWE s-au identificat 71 de leziuni la cei 50 de pacienți.

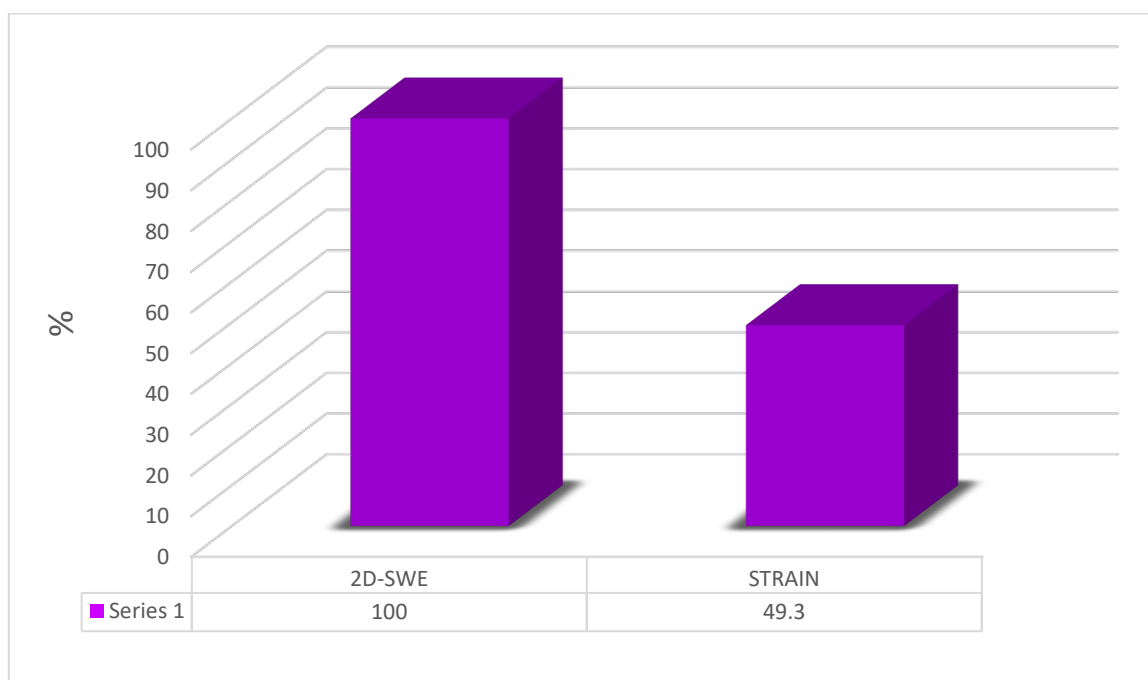


Figura 14 . Distributia masuratorilor validate a celor 2 metode

X. DISCUȚII

În acest studiu prospectiv, am determinat caracteristicile elastografice, folosind două metode elastografice diferite, Shear Wave Elastography și Strain Elastography, ale glandelor paratiroidiene hiperplaziate secundare bolii renale în stadiu final. Acestea au fost comparate cu caracteristicile elastografice ale țesutului tiroid înconjurător. Studiul a inclus glandele paratiroide hiperplazice, care au fost inițial localizate cu ajutorul ultrasonografiei convenționale în modul B și confirmate folosind scintigrafia paratiroidiană cu Tc99mSestamibi. Studiul nostru a inclus pacienți dintr-un singur centru de dializă.

Rolul ultrasonografiei și al elastografiei nu este definit în ghidurile internaționale pentru hiperparatiroidism secundar. Nu există scop bine definit aplicat pentru ecografia paratiroidiană în managementul tratamentului hiperparatiroidismului secundar renal. Deoarece boala nodulară tiroidiană este foarte frecventă în cazurile pacienților cu boală renală în stadiu final și diagnosticul discriminatoriu este obligatoriu, identificarea și localizarea țesutului hiperplazic paratiroidian sunt obligatorii.

Rolul măsurărilor elastografice în teritoriul paratiroidian avansează, deoarece au fost efectuate mai multe studii privind elasticitatea leziunilor paratiroide care au arătat că elastografia este o tehnică utilă în diferențierea patologiei paratiroide.

În studiul nostru, cea mai precisă măsurătoare cantitativă a indicelui de elasticitate al țesutului paratiroidian a fost valoarea medie SWE. SWE-medie ($\pm$ DS) a fost de 8.14 ± 3.01 kPa pentru toate glandele paratiroide înscrise în studiu.

Datorită diferenței semnificative între caracteristicile SWE ale țesutului paratiroidian hiperplazic și cele ale țesutului tiroidian, capacitatea de diagnostic discriminativă a elastografiei cantitative este bună. Comparând indicele de elasticitate al glandelor paratiroide hiperplazice cu valoarea medie SWE a țesutului tiroidian (13.77 ± 3.30 kPa) elasticitatea țesutului paratiroidian hiperplaziat a fost semnificativ mai mică decât cea a tiroidei. La o valoare a cut-off-ului $<9,81$ kPa, sensibilitatea și specificitatea pentru SWE-mean pentru identificarea țesutului paratiroidian, folosind țesutul tiroidian ca standard, a fost de 93%, respectiv 87,3%.

La o valoare <6.01 kPa, SWE-min a avut o sensibilitate, specificitate și acuratețe de 94,4 %, 84,5%, respectiv 98,4% în diferențierea țesutului paratiroidian, având ca referință țesutul tiroidian.

Nu există nicio valoare de prag pentru dimensiunea și volumul glandei paratiroide patologice. Cu toate acestea, există mai multe date care sugerează corelația dintre diametrul glandei paratiroide și nivelurile de PTH, o valoare prag de 1 cm fiind sugestivă pentru

necesitatea tratamentului medical. Se așteaptă o corelație ridicată între examinarea elastografică a glandei paratiroide și dimensiunea acesteia.

În studiul nostru, am observat, de asemenea, o interrelație importantă între examinarea SWE paratiroidiană și concentrațiile serice de PTH, vitamina D, fosfor și performanța dializei, Kt /v. Chiar dacă nu au existat corelații semnificative între volumul paratiroidian, PTH-ul seric, vitamina D și concentrația fosforului și indicele mediu SWE de elasticitate, trebuie să reținem că elasticitatea țesutului nu depinde de mărime sau volum.

Elastografia măsoară gradul de deformare al țesuturilor, estimată prin diferența finită între receptările ecourilor trimise de către organ obținute prin semnale ecografice corelate înainte și după distorsiune. Histologic, glandele paratiroide hiperplazice prezintă celularitate dominantă reprezentată de celule principale în fazele timpurii ale bolii și oxifile în cazurile avansate. Măsurarea elastografiei va depinde de rata de ocupare a celulelor și de fazele bolii.

Există mai multe studii citate în literatura de specialitate care au documentat măsurarea elastografică a hiperplaziei paratiroidiene. Cu toate acestea, măsurătorile nu s-au făcut la pacienții din centrele de dializă, la pacienții cu boală renală în stadiu final. Studiile de literatură au utilizat mai multe metode elastografice și au dat multiple valori ale cut-off-ului pentru hiperplazia paratiroidiană: 1,46 m/s (determinată cu elastografia Shear wave)⁴⁵, $1,35 \pm 0,61$ (valoarea indicelui de contrast de elasticitate și deviația standard determinată cu indicele Elastoscane Score)⁴⁶. Studiile au inclus glande paratiroidene hiperplazice, dar acestea nu au fost prezente la pacienții cu ESRD sau cu terapia RRT.

Există multiple studii efectuate în vederea determinării caracteristicilor ecografice ale glandelor paratiroide din hiperparatiroidismul secundar, care descriu hiperplazierea acestora, în special la pacienții care urmează hemodializă de peste 3 ani³⁸. Același studiu afirmă că glanda paratiroidiană crește în dimensiune direct proporțional cu durata dializei. Alte studii nu au găsit nicio corelație între hiperplazia paratiroidiană și caracteristicile clinice sau biochimice.

Un studiu mai amplu efectuat pe 215 paratiroidectomii a concluzionat că hiperparatiroidismul renal poate fi controlat prin paratiroidectomie totală și grefa antebrațului, dar decizia se bazează pe mai mulți factori, precum boala osoasă și calcificarea vaselor. De asemenea, autorul a menționat că hiperparatiroidismul recurent și persistent reprezintă o problemă postoperator³⁸. Un alt studiu a arătat că volumul glandelor paratiroide hiperplazice (mai mari de 300 mm³ sau 1 cm în diametru), determinat ecografic, este asociat cu probabilitatea prezenței hiperplaziei nodulare, iar boala poate fi refractară la terapia medicală³⁸.

O altă problemă majoră în chirurgia paratiroidă este paratireomatoza și carcinomul paratiroidian.

Un studiu a concluzionat că timpul total (măsurat în luni) de terapie de substituție renală, în special hemodializă, a fost asociat cu un risc crescut de paratiroidectomie, cea mai puternică asociere fiind cea a concentrației serice a fosfatului (peste 1,85 mmol/l). O variabilă independentă asociată cu un risc crescut de paratiroidectomie a fost concentrația serică de PTH⁴⁷.

Un alt studiu, bazat pe examinare ecografică, efectuat la pacienți cu hiperparatiroidism secundar, cu sau fără terapie de substituție renală, a arătat că evaluarea ecografică trebuie efectuată la pacienții cu concentrații plasmatice de PTH mai mari de 400 pg / ml pentru cel puțin 3 determinări în 3 luni, cu sau fără RRT⁴⁸.

Studiile din literatură au concluzionat că deficiența severă de vitamina D, la pacienții cu ESRD și RRT de hemodializă, sub 12 ng / ml arata un risc ridicat de mortalitate, în special la pacienții care suferă de diabet zaharat⁴⁸.

Există implicații clinice cu privire la utilizarea elastografiei în diagnosticarea și tratarea pacienților cu hiperparatiroidism secundar. Este o metodă simplă, independentă de operator, repetabilă și reproductibilă, complementară ecografiei convenționale, făcând diferența între țesutul paratiroidian, respectiv țesutul tiroidian. Elastografia ar putea aduce informații importante cu privire la elasticitatea paratiroidei și ar putea fi un instrument util în studierea și tratarea hiperparatiroidismului secundar.

Alte studii în domeniu ar putea ajuta la stabilirea valorii elastografiei paratiroide în hiperparatiroidism secundar.

CONCLUZII

În concluzie, scopul acestui studiu prospectiv a fost cuantificarea valorii elastografiei Strain și a elastografiei Shear Wave-2D în diagnosticarea și tratarea hiperparatiroidismului secundar. Deși elastografia Strain poate fi un instrument util calitativ folosind harta culorilor, elastografia 2D-SWE poate oferi o mai bună diferențiere a elasticității țesutului în localizarea glandelor paratiroide hiperplazice.

Prin utilizarea acestei tehnici elastografice, o valoare mai mică decât 9.81 kPa pentru indicele de elasticitate mediu este sugestivă pentru glanda paratiroidă hiperplazică. De asemenea, atunci când se utilizează indicele minim de elasticitate, o valoare mai mică decât 6.01 kPa, având ca standard țesutul tiroidian, este foarte sugestivă pentru hiperplazia paratiroidiană la pacienții cu hiperparatiroidism secundar.

BIBLIOGRAFIE

1. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, et al. The history of the parathyroid glands. *Hormones*. 2011;10(1):80–4.
2. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. *StatPearls*. 2020.
3. Papilian V. Anatomia Omului, Volumul II: Splanhnologia. Anatomia Omului. București: Editura BIC ALL. 2011. 340–341 p.
4. Ilahi A, Ilahi TB. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid. *StatPearls*. 2019.
5. Khan M, Sharma S. Physiology, Parathyroid Hormone (PTH). *StatPearls*. 2018.
6. Hinson J, Raven P, Chew S. HORMONAL REGULATION OF PLASMA CALCIUM AND CALCIUM METABOLISM. In: *The Endocrine System*. 2010. p. 147–59.
7. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. *StatPearls*. 2020.
8. Vorland CJ, Stremke ER, Moorthi RN, et al. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(5):473–482.
9. Chandran M, Wong J. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: An endocrine and renal perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):391–9.
10. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, Saran R, Do T, Fryzek J. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: A systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol*. 2015.
11. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *The Permanente journal*. 2016;20(3):15-127.
12. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913–21.
13. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):952–61.
14. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, et al. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2019.
15. Bratucu MN, Garofil ND, Radu PA, et al. Measurement of quality of life after total parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism and end stage renal disease. *Chir*. 2015;110(6):511–7.
16. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;85(1):166–73.
17. Strambu V, Bratucu M, Garofil D, et al. The value of imaging of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Chirurgia*. 2019;114(5):541-9.

18. Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1433–41.
19. Stoian D, Vlad M, Zosin I, et al. *Curs de endocrinologie clinică.* Timișoara:Editura Victor Babeș.2018.
20. Mohammadi A, Moloudi F, Ghasemi-Rad M. Preoperative localization of parathyroid lesion: Diagnostic usefulness of color doppler ultrasonography. *Int J Clin Exp Med.* 2012; 5(1): 80–86.
21. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med.* 2013;32(7):1319-29.
22. Refahi S, Anari H, Bashardoust B, Pourissa M. The Diagnostic Accuracy of High Resolution Ultrasound Imaging for Detection of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure. *Acta Med Iran.* 2011; 49(8):527-30.
23. Saengsuda Y. The accuracy of 99m Tc-MIBI scintigraphy for preoperative parathyroid localization in primary and secondary-tertiary hyperparathyroidism. *J Med Assoc Thai.* 2012;95 Suppl 3:S81–91.
24. Yang J, Hao R, Yuan L, et al. Value of dual-phase 99mTcSestamibi scintigraphy with neck and thoracic SPECT/CT in secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Roentgenology.* 2014;202: 180-184.
25. Lee JB, Kim WY, Lee YM. The role of preoperative ultrasonography, computed tomography, and sestamibi scintigraphy localization in secondary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res.* 2015;89(6):300–5.
26. Zhen L, Li H, Liu X, et al. The application of SPECT/CT for preoperative planning in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nuclear Medicine Communications.* 2013;34(5):439–444.
27. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O’Doherty M, Palestro CJ, et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(2):111–8.
28. Kalinin AP, Pavlov AV, Alexandrov YK, et al. Assessment of the Scintigraphic Results. In: *The Parathyroid Glands Imaging and Surgery.* Springer, Berlin;2013.
29. Ünlütürk U, Erdoğan MF, Demir Ö, et al. The role of ultrasound elastography in preoperative localization of parathyroid lesions: A new assisting method to preoperative parathyroid ultrasonography. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):492-8.
30. Franchi-Abella S, Elie C, Correias JM. Ultrasound elastography: Advantages, limitations and artefacts of the different techniques from a study on a phantom. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94:497–501.
31. Stoian D, Bogdan T, Craina M. *Elastography : A New Ultrasound Technique in Nodular Thyroid Pathology.* 2016.

32. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, et al. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;95(5):504–13.
33. Dietrich C, Barr R, Farrokh A, et al. Strain Elastography - How To Do It? *Ultrasound Int Open*. 2017;3(4):E137–49.
34. Cakir B, Seyrek FNC, Topaloglu O, et al. Ultrasound elastography score and strain index in different parathyroid lesions. *Endocr Connect*. 2019;8(12):1579–1590.
35. Stoian D, Timar B, Craina M, et al. Qualitative strain elastography-strain ratio evaluation-an important tool in breast cancer diagnostic. *Med Ultrason*. 2016;18(2):195–200.
36. Cotoi L, Stoian D, Borlea A, et al. Ultrasonographic and Elastographic Diagnostic of Parathyroid Lesions – A Literature Review. *Austin J Endocrinol Diabetes*. 2019.
37. Stoian D, Cotoi L, Sporea I, , et al. Shear Wave Elastography versus Strain Elastography in Diagnosing Parathyroid Adenomas. *Int J Endocrinol*. 2020.
38. Stoian D, Cotoi L, Dehelean CA, et al. Shear Wave Elastography in Diagnosing Secondary Hyperparathyroidism. *Diagnostics* 2019, 9, 213.
39. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011;305(11):1119-1127.
40. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, et al. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease- a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's Arch Surg*. 2015; 400: 907–927.
41. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*. 2018; 168: 422–430.
42. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: Revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int*. 2010;117:S10-21.
43. Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367: 2482–2494.
44. Neagoe RM, Sala DT, Pașcanu I, et al. Paratiroidectomia în tratamentul hiperparatiroidismului secundar. Aspecte clinice și de laborator. *Revista română de medicină de laborator*. 2014;22(3):355-367.
45. Hattapoglu S, Göya C, Hamidi C, et al. Evaluation of parathyroid lesions with point shear wave elastography. *J. Ultrasound Med*. 2016, 35, 2179–2182.
46. Isidori AM, Cantisani V, Giannetta E, et al. Multiparametric ultrasonography and ultrasound elastography in the differentiation of parathyroid lesions from ectopic thyroid lesions or lymphadenopathies. *Endocrine* 2017, 57, 335–343.50.

47. Meola M, Petrucci I, Cupisti A. Ultrasound in clinical setting of secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol.* 2013, 26, 848–855.
48. Schiller A, Gadalean F, Stoian D, et al. Vitamin D deficiency–Prognostic marker or mortality risk factor in end stage renal disease patients with diabetes mellitus treated with hemodialysis - A prospective multicenter study. *PLoS One* 2015, 10, 1–13.