

HUNGRY BONE SYNDROME

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La sindrome “dell’osso affamato” (*hungry bone syndrome*, HBS) è una **condizione di ipocalcemia grave** (manca ancora il consenso sul *cut-off* da adottare) e **prolungata** (persistente oltre il 4° giorno post-operatorio), **potenziale complicanza acuta di un intervento di paratiroidectomia per iperparatiroidismo primitivo (IPP)**.

I dati sulla HBS non sono numerosi e non esistono linee guida per la sua gestione. Nel 2013 è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura (1).

Nell’IPP il *turn-over* osseo è aumentato per incremento della frequenza di attivazione di nuovi siti di rimodellamento e conseguente aumento dello spazio di rimodellamento (quella quota di tessuto osseo in ogni istante riassorbita dagli osteoclasti ma non ancora riformata dagli osteoblasti a causa del fisiologico ritardo temporale tra riassorbimento e formazione).

La paratiroidectomia, riducendo drasticamente gli elevati livelli circolanti di paratormone (PTH), deprime l’effetto stimolatorio sul riassorbimento osteoclastico e conduce a una diminuzione della frequenza di attivazione di nuovi siti di rimodellamento e dello spazio di rimodellamento, meccanismo che si ritiene responsabile della grave e prolungata ipocalcemia, **associata a ipofosforemia e ipomagnesiemia**, caratteristica della HBS.

Il **quadro clinico** della HBS è caratterizzato dalla comparsa, nei giorni immediatamente successivi all’intervento, dei segni e sintomi tipici dell’ipocalcemia, proporzionali alla sua entità: parestesie peri-orali, spasmi muscolari, segni di Chvostek e di Trousseau, e, nei casi più gravi di persistenza di ipocalcemia severa non adeguatamente corretta, convulsioni generalizzate e aritmie cardiache che possono condurre persino all’*exitus*.

La **prevalenza** della HBS è estremamente variabile tra le differenti casistiche; nei Paesi Occidentali appare in riduzione nelle ultime due decadi, probabilmente poiché il dosaggio routinario della calcemia consente oggi la diagnosi precoce di IPP a uno stadio ancora asintomatico, prima che divengano manifesti gli effetti sullo scheletro degli elevati livelli di PTH.

Sono stati identificati vari **fattori di rischio** per lo sviluppo di HBS, come l’**età avanzata** al momento dell’intervento chirurgico e un **deficit di vitamina D** (bassi livelli di 25(OH)D e di 1,25(OH)₂D). Altri fattori di rischio includono **volume e peso dell’adenoma paratiroideo** asportato e soprattutto il **coinvolgimento osseo IPP-correlato** (osteite fibroso-cistica, erosioni ossee sub-periostali e tumori bruni). In particolare, la HBS è riportata nel 25-90% dei pazienti con evidenza radiologica di patologia ossea IPP-correlata vs. lo 0-6% dei pazienti senza coinvolgimento scheletrico. È stato suggerito che i livelli pre-operatori di fosfatasi alcalina, riflettendo l’entità del *turn-over* osseo e indirettamente il grado di attività osteoclastica e riassorbimento osseo, possano predire l’entità e la durata dell’ipocalcemia dopo l’intervento, mentre la MOC non riveste utilità come esame predittivo dell’HBS.

I dati basati sull’evidenza sono insufficienti per stabilire quale sia il modo più efficace per trattare e soprattutto prevenire questa potenziale grave complicanza della paratiroidectomia.

Il **trattamento** della HBS mira:

- nel breve termine a riempire i depositi di calcio mediante **dosi elevate di calcio e di metaboliti attivi della vitamina D**;
- nel lungo termine a garantire la normalizzazione del *turn-over* osseo e la rimineralizzazione scheletrica.

Negli **stadi precoci della HBS** le dosi di calcio richieste per riportare e mantenere la calcemia ai limiti inferiori di norma sono tali da richiedere la supplementazione per via endovenosa. Un possibile trattamento prevede (2):

1. la somministrazione di 1-2 fiale di calcio gluconato 10% diluite in 100 cc di soluzione fisiologica NaCl 0.9% o glucosata 5% da infondere in 10 minuti, per ottenere un transitorio aumento della calcemia, eventualmente ripetibile fino al miglioramento del quadro clinico;
2. per prevenire una ricaduta della calcemia, l’infusione continua di 10 fiale di calcio gluconato 10% diluite in 1000 cc di soluzione fisiologica NaCl 0.9% o glucosata 5% alla velocità iniziale di 50 mL/h (possibilmente in vene di grosso calibro o attraverso un catetere venoso centrale per minimizzare il rischio di irritazione locale o necrosi tissutale da stravasamento accidentale nei tessuti circostanti).



Elisa Cairoli (elisa.cairoli@live.it) & **Iacopo Chiodini**
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità - Università degli Studi di Milano
UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

Subito dopo l'intervento andrebbe iniziata la supplementazione con preparazioni di calcio per os (calcio carbonato sino a 3 g/die), associata all'utilizzo di adeguate dosi di metaboliti attivi della vitamina D, come il calcitriolo (0.5-2 µg/die), titolando le dosi sulla base della calcemia. L'ipomagnesiemia, quando presente, andrebbe adeguatamente corretta per via endovenosa o orale, a seconda che siano richieste rispettivamente alte o basse dosi.

Poiché l'ipovitaminosi D è stata associata a un incremento del rischio di sviluppare la HBS dopo la paratiroidectomia, è generalmente consigliata la **supplementazione pre-operatoria con colecalciferolo**, allo scopo di normalizzare i livelli di vitamina D, ossia raggiungere e mantenere livelli di 25(OH)D > 30 ng/mL. In particolare, un recente studio clinico randomizzato placebo-controllo (3) ha dimostrato che nei pazienti con IPP la supplementazione giornaliera con colecalciferolo ad alte dosi (in questo studio 2800 UI/die) prima dell'intervento è un trattamento sicuro per normalizzare i livelli di vitamina D, ridurre i livelli di PTH e il riassorbimento osseo e migliorare la densità minerale ossea. È stato proposto il **trattamento pre-operatorio con bisfosfonati** per ridurre la durata e la gravità dell'ipocalcemia post-operatoria, mediante significativa riduzione del *turn-over* osseo prima dell'intervento chirurgico; va però sottolineato che il trattamento pre-operatorio **a breve termine potrebbe addirittura peggiorare l'ipocalcemia post-operatoria**, tramite riduzione isolata del riassorbimento osseo senza consentire una consensuale riduzione della neoformazione. A oggi inoltre non sono disponibili studi prospettici o studi clinici randomizzati che indaghino specificamente l'utilizzo dei bisfosfonati nella prevenzione o nella riduzione della gravità della HBS e i dati attualmente disponibili, provenienti da casi singoli o studi retrospettivi, sono conflittuali.

Poiché anche bassi livelli di calcitriolo sono stati identificati come potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di HBS, è stato infine ipotizzato che la supplementazione pre-operatoria con calcitriolo possa ridurre la durata dell'ipocalcemia in pazienti sottoposti a paratiroidectomia per IPP, tuttavia anche in questo caso i dati in letteratura non sono conclusivi.

In conclusione, la HBS è una complicanza oggi relativamente infrequente ma potenzialmente grave della paratiroidectomia per IPP. Attualmente la terapia è scarsamente standardizzata e prevede l'utilizzo di dosi elevate di calcio e metaboliti attivi della vitamina D per correggere l'ipocalcemia e successivamente ripristinare un normale *turn-over* osseo.

Sono necessari studi prospettici per identificare i pazienti con IPP a rischio di HBS e definire i trattamenti ottimali pre- e post-intervento in tali pazienti.

Anche se la HBS si può manifestare dopo intervento di tiroidectomia nei pazienti con grave tireotossicosi, specialmente se giovani, non sono noti studi su questo aspetto particolare di HBS.

Bibliografia essenziale

1. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol [2013, 168: R45-53](#).
2. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ [2008, 336: 1298-302](#).
3. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 1072-80](#).