

## GESTIONE CLINICA DELL'IPOPARATIROIDISMO POST-CHIRURGICO

### EPIDEMIOLOGIA

L'ipoparatiroidismo post-chirurgico è la più frequente complicanza della chirurgia tiroidea. Si manifesta in elevata percentuale, anche se solo una quota minoritaria di pazienti rimane ipoparatiroidea in modo permanente. La prevalenza di questa complicanza varia da casistica a casistica, ma si può ritenere che una riduzione del calcio sotto il valore minimo di normalità si verifichi nel 64% dei casi, contro il 22% dei casi di lesione del nervo laringeo ricorrente, l'8% delle emorragie, il 3% delle lesioni del nervo laringeo superiore, e il 2% delle complicanze settiche (1).

Non tutti i pazienti con ipocalcemia post-operatoria richiedono trattamento: in prima giornata circa il 30% dei pazienti ha necessità di trattamento **temporaneo** con vitamina D e/o calcio (2); si passa poi progressivamente al 26% nei giorni 2°-7° dopo l'intervento, al 18% a 8-30 giorni, al 15% a 6 mesi, fino a < 10% a 1 anno (3). Si definisce ipoparatiroidismo **permanente** la necessità di trattamento attivo a distanza di 6 mesi dall'intervento, che colpisce l'8.6% dei casi. L'andamento dell'ipocalcemia post-operatoria è pertanto prognosticamente favorevole, con recupero nella maggior parte dei casi.

I dati del Centro di Reggio Emilia<sup>(1)</sup> indicano che la maggior parte dei pazienti raggiunge il **nadir di calcemia in 2° giornata**, con livelli compresi fra 6.6 e 7.0 mg/dL. Pochi pazienti hanno il nadir ipocalcémico al 4° giorno, e quasi nessuno dal 5° in poi.

In 271 pazienti consecutivi sottoposti a tiroidectomia totale, Youngwirth et al. (2) riportano che il 12% presenta livelli di PTH alla 4° ora < 10 pg/mL. Di questi, il PTH sale a > 10 pg/mL nel 73% dei casi a 7 giorni e nell'82% sul lungo periodo. Al termine del follow-up, 7/271 pazienti assumevano calcio e 3/271 assumevano vitamina D.

### FATTORI DI RISCHIO

Non vi è accordo unanime su quali siano i fattori di rischio per lo sviluppo di ipoparatiroidismo dopo chirurgia tiroidea. Infatti, nel carcinoma tiroideo è stato riportato che il rischio di ipocalcemia e di lesione ricorrente non aumenta se alla tiroidectomia totale si associa lo svuotamento linfatico del compartimento centrale (4), ma anche che, al contrario, questa associazione rispetto alla sola tiroidectomia totale aumenta il rischio di ipocalcemia (sia sintomatica, 26 vs. 6.1%, che asintomatica, 44 vs. 14.3%) e della necessità di infusione endovenosa di calcio (14 vs. 2%) (5).

La patologia di base che espone al maggiore rischio di ipoparatiroidismo post-chirurgico è la malattia di Graves, a causa dell'aumentata vascolarizzazione del parenchima rispetto al gozzo e al carcinoma (6).

L'esperienza del Centro di Reggio Emilia indica che **il rischio di ipocalcemia post-chirurgica dipende dall'estensione della chirurgia tiroidea**, risultando crescente se alla tiroidectomia totale si associa lo svuotamento linfatico del compartimento centrale (ove spesso di necessità vengono rimosse una o due paratiroidi) e ancora di più se viene associato lo svuotamento linfatico del compartimento laterale del collo (che comporta la legatura dei vasi venosi reflui dalle paratiroidi, con conseguente difficoltà di immissione in circolo del PTH ed infarcimento emorragico delle ghiandole). Inoltre, il rischio dipende

1 Dati non pubblicati forniti dal Dr. Verter Barbieri della Divisione ORL dell'Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia, ottenuti su 3.700 pazienti operati tra il 1989 e il 2009.

**dalla patologia di base**, essendo il m. di Graves più a rischio di ipocalcemia rispetto a gozzo e carcinoma.

Non sono disponibili indicatori affidabili in grado di identificare quali pazienti ipoparatiroidi lo rimarranno in modo stabile e quali recupereranno una normale funzione tiroidea. Gli unici dati in merito indicherebbero che pazienti con ipocalcemia post-operatoria alla 24° ora < 7.5 mg/dL hanno rischio maggiore di ipoparatiroidismo permanente (7) rispetto a quelli con calcemia > 7.5 mg/dL. Inoltre, i pazienti con ipocalcemia permanente avrebbero una più rapida caduta calcemica, con nadir precoce rispetto a coloro che hanno ipocalcemia transitoria (8).

È stato infine riportato che il dosaggio del PTH plasmatico 1 mese dopo l'intervento sia un indicatore affidabile del recupero della funzione paratiroidea: a parità di calcemia, se il PTH è < 4 pg/mL il recupero è decisamente meno probabile rispetto ad un valore compreso tra 4 e 12 pg/mL (9). Da questo emerge la potenziale utilità pratica di un dosaggio di PTH a 1 mese dopo l'intervento, come indicatore aggiuntivo dello stato funzionale paratiroideo.

Riguardo lo sviluppo di ipocalcemia dopo chirurgia sulle paratiroidi per iperparatiroidismo i dati sono meno certi. Molto dipende dalla patologia di base (iperparatiroidismo primitivo da adenoma paratiroideo o iperparatiroidismo secondario), dai livelli calcemici pre-operatori, dai livelli pre-operatori di vitamina D, dallo stato osseo, oltre che ovviamente dal tipo di intervento effettuato e dalla procedura eventualmente seguita per il reimpianto delle paratiroidi nei ventri muscolari. È possibile che il rischio di ipocalcemia post-paratiroidectomia sia aumentato da:

- a) asportazione di più di 2 paratiroidi;
- b) intervento bilaterale;
- c) contestuale intervento anche sulla tiroide;
- d) forse entità e durata dell'iperparatiroidismo.

## TRATTAMENTO

In letteratura sono presenti dati a supporto di varie modalità di prevenzione e trattamento dell'ipoparatiroidismo post-operatorio. L'ipocalcemia può essere prevista, prevenuta o trattata, con possibilità dunque di atteggiamenti differenziati a seconda della patologia di fondo, del tipo di intervento chirurgico eseguito e dell'organizzazione locale.

**Strategia "predittiva"**. Il PTH ha emivita molto breve, e per questa ragione è stato proposto che la misurazione precoce dei livelli di PTH possa avere un significato predittivo riguardo lo sviluppo di ipocalcemia post-chirurgica.

La riduzione di meno del 40% dei livelli di PTH misurato alla 6° ora dopo l'intervento rispetto ai valori pre-intervento ha un valore predittivo negativo del 97.3% riguardo lo sviluppo di ipocalcemia. Viceversa, una riduzione > 90% raggiunge un valore predittivo positivo per ipocalcemia del 94.4% (10). Il dosaggio precoce del PTH (1-6 ore dopo la tiroidectomia) ha dunque una buona capacità predittiva riguardo al successivo sviluppo di ipocalcemia.

Sui 271 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, Youngwirth L (11) hanno valutato l'impatto dell'uso del dosaggio precoce di PTH sul numero di ipocalcemie sintomatiche e sul numero di accessi al Pronto Soccorso per ipocalcemia. Hanno trattato il gruppo 1 con metodo "sperimentale" (dosaggio di PTH a 4 ore e trattamento con calcitriolo + calcio se PTH < 10 pg/mL) e il gruppo 2 con metodo tradizionale (senza dosaggio precoce di PTH e trattamento con calcio e/o vitamina D in base al valore della calcemia). Il numero di ipocalcemie sintomatiche era del 7% nel gruppo 1 vs. il 17% nel gruppo 2. Anche il

numero di accessi al Pronto Soccorso scendeva dall'8% all'1.8% utilizzando la strategia predittiva basata sul dosaggio precoce del PTH.

L'attivazione di una strategia di questo tipo comporta un'organizzazione non ovunque disponibile. Occorre che il risultato del laboratorio sia disponibile in tempi molto rapidi, e che giunga all'osservazione del clinico in tempo utile per consentirgli di assumere le opportune decisioni. Al momento tale pratica, promettente per i buoni risultati che si è dimostrata in grado di ottenere, non risulta molto diffusa.

**Strategia "preventiva".** Sanabria et al. (12) hanno condotto una meta-analisi per valutare se la somministrazione sistematica di calcio e vitamina D a tutti i pazienti operati di tiroidectomia, a prescindere dai livelli di calcemia, potesse ridurre il numero delle ipocalcemie post-operatorie sintomatiche. I dati cumulativi dei quattro studi inclusi nella meta-analisi indicano che le ipocalcemie sintomatiche sono diminuite dal 31% dei controlli al 19% con la somministrazione profilattica di calcio a tutti i pazienti operati, e al 4% con quella di calcitriolo. È quindi possibile prevenire l'ipocalcemia trattando di routine tutti i pazienti sottoposti a tiroidectomia. Peraltro, è chiaro che adottando questa strategia preventiva una rilevante quota di pazienti assume inutilmente calcio e/o vitamina D, fattore di cui tener conto.

**Strategia "reattiva".** Intendiamo con questo termine l'approccio terapeutico più diffuso, e cioè prescrivere il trattamento con vitamina D e calcio solo quando si sviluppa una ipocalcemia significativa (ad esempio  $< 8.0$  mg/dL, con valori normali 8.5-10.5). Si evitano quindi i trattamenti non necessari, ma si accetta che una quota di pazienti sviluppi ipocalcemia severa e quindi sintomatica prima di iniziare l'adeguata correzione.

**La scelta del farmaco.** L'idrossilazione renale in posizione 1 della 25-OH-vitamina D (calcifediolo) è favorita dal PTH. Nei pazienti con ipoparatiroidismo questo processo è quindi carente, e la formazione di 1,25-OH<sub>2</sub>-vitamina D (calcitriolo, che è il metabolita attivo) può essere insufficiente. Per questa ragione, il preparato di riferimento per il trattamento dell'ipoparatiroidismo è il **calcitriolo**, con posologie comprese tra 0.25 e 1.5 µg/die (da assumere preferenzialmente al mattino; il rapporto con i pasti non è importante; in caso di dosi elevate è possibile suddividerle in due o più somministrazioni). Nella maggior parte dei casi il deficit di PTH non è totale, e quindi può risultare efficace anche il precursore colecalciferolo. La posologia necessaria, però, è molto più elevata di quella utilizzata nel deficit di vitamina D (patologia nella quale il colecalciferolo è il metabolita di prima scelta).

Nei casi di ipocalcemia più significativa si associa una **supplementazione di calcio** (1-4 g/die), tenendo conto che non raramente il calcio orale ha una bassa tollerabilità gastrointestinale e che è possibile agire sulla composizione della dieta per ottimizzare l'apporto alimentare di calcio (cosa che non è possibile per la vitamina D).

Nei casi di **ipocalcemia severa e sintomatica** si ricorre alla somministrazione di **calcio** (es. calcio gluconato fl 1 g, ripetibili più volte nelle 24 ore in accordo con i valori di calcemia e la sintomatologia) **per via venosa**, iniziando contestualmente il calcitriolo per via orale a dose piena.

Le ipocalcemie post-operatorie lievi non richiedono terapia, anche in considerazione della tendenza alla ripresa spontanea dell'attività delle paratiroidi. **Il trattamento si inizia se la calcemia scende sotto 8.0 mg/dL**, ma questa soglia è arbitraria e non rigida. È necessario tenere conto anche della sintomatologia, dei valori calcemici pre-operatori, della distanza dall'intervento, e dei segni di ipocalcemia latente. La posologia si modifica

in base all'andamento della **calcemia**, che deve essere **monitorata** a scadenze almeno settimanali per il primo mese di terapia e, a valori normalizzati, ogni mese fino a completa stabilizzazione. È opportuno controllare la magnesemia, correggendone l'eventuale deficit.

Deve essere previsto il subentro del Medico di Medicina Generale che, a seconda degli accordi locali e del grado di confidenza che egli ha con la gestione dell'ipocalcemia, riprende in carico il paziente o precocemente o, più spesso, a stabilizzazione avvenuta.

**Proposta operativa.** Nella maggior parte dei casi, si controlla l'andamento della calcemia ogni giorno dopo l'intervento chirurgico, e si imposta il relativo trattamento se la calcemia scende a livelli inferiori a 8.0 mg/dL. La strategia che abbiamo definito "reattiva" è pertanto quella maggiormente diffusa.

Qualora localmente si attivasse un'organizzazione in grado di ottenere il dato di laboratorio del PTH dosato alla 4°-6° ora dopo l'intervento, si potrebbe iniziare precocemente il trattamento con vitamina D ed eventuale calcio già prima che l'ipocalcemia si manifesti. La valutazione dei fattori di rischio associati allo sviluppo di ipoparatiroidismo post-chirurgico potrebbe portare, in casi selezionati, a seguire la strategia "preventiva", somministrando vitamina D/calcio ai pazienti operati ancora prima dello sviluppo dell'ipocalcemia, o addirittura prima dell'intervento, quando questa fosse giudicata probabile. Ad esempio, nel caso di pazienti con programmazione di svuotamento linfatico latero-cervicale bilaterale, o con m. di Basedow con gozzi voluminosi, può essere iniziata la somministrazione profilattica di vitamina D iniziando il giorno stesso dell'intervento, monitorando il successivo andamento calcemico. In sintesi:

- la strategia predittiva è di fatto poco utilizzata;
- la strategia reattiva è quella di riferimento;
- la strategia preventiva è utile quando il rischio di sviluppo di ipocalcemia è elevato in base ai fattori di rischio.

#### **FOLLOW-UP**

Il paziente viene dimesso nella maggioranza dei casi in 2°-4° giornata, con il consiglio di proseguire trattamento con calcio e vitamina D se necessario, e in ogni caso di verificare la calcemia fino a stabilizzazione. Non è frequente che si manifestino ipocalcemie tardive, con calcemia normale nei primi 4-5 giorni dopo l'intervento e riduzione successiva. A carico del Medico di Medicina Generale, o eventualmente dell'endocrinologo, rimane il compito di modificare la posologia dei farmaci, tenuto conto che la prognosi generalmente favorevole dell'ipoparatiroidismo post-chirurgico consente spesso una progressiva riduzione di calcio e vitamina D (ad esempio dimezzando le dosi, in modo alterno, della vitamina D e del calcio), fino a progressiva sospensione completa.

Nel follow-up, può essere programmato se necessario un dosaggio di PTH a 1 mese dall'intervento, come marcatore affidabile della funzione paratiroidea. Se sei mesi dopo l'intervento il fabbisogno di calcio/vitamina D persiste, l'ipoparatiroidismo è permanente. Si identifica la terapia in grado di mantenere la calcemia a livelli normali, gli intervalli fra i controlli si allungano, e la gestione viene affidata principalmente al Medico di Medicina Generale.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Rosato L, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* [2004, 28: 271-6](#).
2. Youngwirth L, et al. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res* [2010, 163: 69-71](#).
3. Glinoe D, et al. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* [2000, 26: 571-7](#).
4. Shindo M, Stern A. Total thyroidectomy with and without selective central compartment dissection: a comparison of complication rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [2010, 136: 584-7](#).
5. Roh JL, et al. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* [2009, 115: 251-8](#).
6. Thomusch O, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* [2003, 133: 180-5](#).
7. Aluffi P, et al. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp* [2008, 59: 321-4](#).
8. Pfeleiderer AG, et al. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl* [2009, 91: 140-6](#).
9. Sitges-Serra A, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* [2010, 97: 1687-95](#).
10. Noordzij JP, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* [2007, 205: 748-54](#).
11. Youngwirth L, et al. Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. *Surgery* [2010, 148: 841-4](#).
12. Sanabria A, et al. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int J Surg* [2011, 9: 46-51](#).

**TAVOLA SINOTTICA DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI**

(esclusi i preparati di associazione)

<p><b>Calcitriolo</b> (tutte le specialità sono disponibili in cps da 0.25 e 0.50 µg)</p>	<p>Calcitriolo DOC Generici Calcitriolo Dr Reddy's Calcitriolo EG Calcitriolo Hospira Calcitriolo Mylan Generics Calcitriolo Teva Difix Rocaltrol</p>
<p><b>Calcio carbonato</b></p>	<p>Cacit 1000, cp 1000 mg Calcio Carbonato EG, cp 1000 mg Calcio Carbonato Hexal, cp 1000 mg Calcio Savio, bustine 2500 mg Calciodie Spa, cp 1000 mg Calcium Sandoz, bustine 1000 mg, cp 500 mg Carbosint, bustine 2500 mg Metocal, cp da 500 mg</p>