

# MANAGEMENTUL HIPOPARATIROIDISMULUI POSTOPERATOR (REVIUL LITERATURII)

## MANAGEMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM (A REVIEW)

**Ambros Tatiana** - medic endocrinolog

CSF „Galaxia”

### Rezumat

Dezvoltarea hipoparatiroidismului postoperator este una dintre problemele mari ale endocrinologiei clinice moderne. Acest lucru se datorează faptului că la pacienții operați cu patologii tiroidiene, de multe ori (0,6-15%), se atestă o scădere semnificativă a nivelului de calciu în sânge din cauza deteriorării sau îndepărtării glandelor paratiroide în timpul intervenției chirurgicale. Hipoparatiroidismul postoperator poate fi permanent sau temporar. Hipoparatiroidismul nedignosticat și respectiv netratat duce la consecințe grave și invalidizante (convulsii, criză tetanică, deces etc). Astfel un management corect al hipoparatiroidismului ar evita handicapul fizic și social al pacienților.

### Abstract

The development of postsurgical hypoparathyroidism is one of the major problems of modern endocrinology. This is due to the fact that patients with thyroid pathologies, have a significant decrease in blood calcium (0.6-15%), due to injury to the parathyroid glands during surgery or inadvertent resection. Postoperative hypoparathyroidism may be permanent or temporary. Undiagnosed and untreated hypoparathyroidism leads to serious and disabling consequences (seizures, tetanus, death, etc.). Thus, it is important that a proper management of hypothyroidism avoids the physical and social disability of patients.

### Introducere

Hipoparatiroidismul postoperator (HPTPO) este cea mai frecventă consecință a chirurgiei tiroidei. Hipoparatiroidismul dobândit rezultă în urma rezecției inadecvate sau leziunii glandelor paratiroide și în special a vascularizatiei acestora, în timpul tiroidectomiei, para-tiroidectomiei sau disecției radicale a gâtului. Factori de risc pentru hipoparatiroidism sunt chirurgia centrală bilaterală a gâtului, tiroidectomia în cancer, tratamentul chirurgical al hiperplaziilor paratiroidelor (PT), sexul feminin, deficitul de vitamina D, sarcina, lactația, patologiele tiroidiene autoimune, bypassul gastric. [1,2]

Incidența HPTPO este complicat de apreciat. Un reviu al literaturii internaționale estimează că HPTPO permanent apare în 0,5-6,6% din toate tiroidectomiile, rata fiind mai mare în anumite serii, însă în centrele specializate este de 0,9-1,6%. [2] AACE (asociația americană a endocrinologilor clinicieni) prezintă date conform cărora în mâini iscusite a chirurgilor de performanță, riscul HPTPO permanente după o tiroidectomie totală este <1%. Limfadenectomia compartimentului central crește riscul de la 1 la 15%. [1,3]

### Definiție

Definiția hipoparatiroidismului clinic - sindromul care se manifestă prin afectarea metabolismului calciului (hipocalcemie) și fosforului și este datorat sintezei alterate, secreției sau efectului periferic scăzut al parathormonului. [1,4,5]

Hipoparatiroidismul postchirurgical este de obicei clasificat

ca tranzitoriu sau permanent. Tranzitoriu este atunci când după 12 luni de tratament cu suplینirea deficitului (Ca, VitD, Mg) se obține restabilirea funcției PT, pe când despre HPTPO permanent se va vorbi când după 1 an postoperator nu se obține ameliorarea completă a funcției. [1]

HPTPO determină hipocalcemie și hiperfosfatemie prin scăderea mobilizării calciului din depozitele osoase, scăderea reabsorbției calciului la nivelul nefronului distal și micșorarea excreției fosforului, scăderea activării 1 $\alpha$ -hidroxilazei renale cu formare insuficientă de 1,25-dihidroxivitamina D și absorbție scăzută a calciului la nivel intestinal. [2,6]

### Tabloul clinic

Semiologia clinică include elemente de tip hiperexcitabilitate neuro-musculară și neuro-psihică specifice hipocalcemiei [1,2,4,6]:

- convulsii (inclusiv convulsii generalizate tonico-clonice);
- spasme ale mușchilor feței, mîinii, reflexul carpedal;
- dureri și paretezii în mușchii gambei;
- dereglări de ritm cardiac (alungirea intervalului QT și altele.)
- laringospasm (în criză tetanică);
- semnele Chvostek, Weiss, Trousseau pozitive,
- agitație psihomotorie, cu stridor laringian și spasm.

Clinic hipocalcemia se poate prezenta dramatic prin tetanie acută, convulsii, alterarea statusului mental, insuficiență cardiacă congestivă refractară sau stridor; durata, severitatea

și rapiditatea dezvoltării hipocalcemiei determină gravitatea clinică. Simptomele tipice includ crampe musculare, fasciculații, parestezii periorale și acrale, laringospasm, bronhospasm și chiar convulsii. În cazul HPTPO netratat survin complicații cronice precum cataracta prematură, pseudotumor cerebral și calcificarea ganglionilor bazali (sindrom Fahr). [4] E important de menționat că în cazurile cronice, pacienții cu niveluri extrem de scăzute ale calcemiei pot fi asimptomatici. [2]

### Diagnostic

Hipoparatiroidismul este stabilit atunci când nivelul de parathormon intact (iPTH) este normal sau scăzut la un pacient cu nivele serice scăzute ale calciului total corelat la albumină sau calciu ionic, după ce s-a exclus hipomagnezemia. Fosforul seric este crescut sau la limita superioară a normalului.

În cazul unei hipocalcemii testele de laborator trebuie să includă: calciu seric total, ionic, albumină, fosfor, magneziu, creatinină, iPTH, nivelul de 25OH-vitamina D. Calciul seric total se corelează în funcție de albuminemie:  $Ca\ total\ corectat = Ca\ total\ măsurat + 0.8 \times (4.0 - albumina\ serica)$ , unde calciul este măsurat în mg/dl, iar albumina în g/dl. [2]

Atunci când ne referim la HPTPO ghidurile internaționale propun o strategie intraoperatorie/imediat postoperatorie după chirurgia tiroidei (gâtului). Pacienții cu valoarea PTH >15ng/ml, măsurat la 20 minute sau mai târziu după intervenție pot fi menajați doar cu preparate de calciu profilactic. La pacienții cu PTH <15ng/ml trebuie inițiată terapia cu calcitriol (0,5mcg BID) în combinație cu calciu (și posibil magneziu) și de monitorizat nivelele serice overnight/24 ore. Mai multe studii au demonstrat eficiența determinării iPTH în perioada postoperatorie precoce (1,2,4,6, sau 24 ore mai târziu). Timpul de înjumătățire scurt al PTH, în normă, este de 3-5 minute, susține dependența de valorile iPTH postoperatorie precoce. În mod tipic, un nivel al iPTH de la 10 până la 15 pg/ml este predictiv pentru hipocalcemia ulterioară. Nivelurile de calciu, atunci când sunt utilizate, se verifică în seara după operație, în dimineața următoare și la fiecare 6 până la 12 ore după cum este indicat. [1] Calciul nu este un parametru atât de stabil cum ar fi iPTH și respectiv nu se modifică în perioada postoperatorie imediată.

Un chirurg poate subestima rata de hipoparatiroidism tranzitoriu, deoarece profilaxia preoperatorie ar putea masca simptomele și semnele. Profilaxia poate grăbi externarea pacientului în rândul pacienților cu tiroidectomie și induce hipoparatiroidismul cu complexul de probleme pe care la etapa post-spitalicească și ambulatorie nu întotdeauna este determinată, acordându-se prioritar atenție substituției hormonilor tiroidieni cu neglijarea suplínirii metabolismului fosfo-calcic. Monitorizarea calciului și iPTH/PTH este puternic încurajată la pacienții cu chirurgie bilaterală tiroidiană, dar din păcate este dependentă de experiența doctorilor și a resurselor de laborator disponibile la nivel local.

### Profilaxia postoperatorie precoce

Cea mai bună profilaxie pentru a evita hipocalcemia postoperatorie după tiroidectomie totală este conservarea glandelor paratiroide intraoperator, cu o disecție capsulară, pentru a menține aportul de sânge la glandele paratiroide. Nu este întotdeauna necesar să fie identificate vizual toate cele 4 glande paratiroide pentru a realiza acest lucru. Un studiu retrospectiv a demonstrat că operațiile care identifică 1 sau 2 glande paratiroide au avut mai puțin hipocalcemie decât

operațiile care conservează 3 până la 4 glande paratiroide. [7] În ciuda obiectivului de conservare a glandelor paratiroide, hipocalcemia va avea loc în 10-20% dintre tiroidectomiile și va crește până la 30% sau mai mult după tiroidectomiile pentru boala Graves sau cancerul tiroidian, în special atunci când sunt combinate cu o disecție a ganglionilor limfatici din compartimentul central.

O abordare profilactică corespunzătoare pentru prevenirea hipocalcemiei postoperatorii este inițierea de rutină a tratamentului cu calciu oral cu/fără calcitriol (metabolit activ al vitaminei D). În mod tipic, carbonatul de calciu este preparatul preferat, administrat 500-1000 mg de 3 ori pe zi. Calciul oral de rutină a fost demonstrat că reduce hipocalcemia postoperatorie în aproximativ 10% din cazuri. Adăugarea calcitriolului, de obicei într-o doză de 0,5 până la 1,0 mcg pe zi, crește eficiența. În cazul pacienților cu hipomagnezieemie, suplimentele de magneziu pot grăbi revenirea la eucalcemie și pot diminua constipația inerentă înlocuirii cu doze mari de calciu. Un studiu prospectiv, randomizat, după tiroidectomie totală a arătat că 1500 mg calciu pe cale orală plus 1 mcg calcitriol de 2 ori/zi au fost superioare cu 0,5 mcg de calcitriol de 2 ori/zi sau fără calcitriol. [1] Dacă se dezvoltă hipercalcemia, aceasta poate fi semnificativă din punct de vedere clinic și justifică o monitorizare atentă pentru ajustarea medicamentelor pentru a asigura eucalcemia. Având în vedere costul scăzut și ușurința terapiei profilactice de calciu pentru pacienții cu risc de hipoparatiroidism, se recomandă profilaxia cu calciu. [1,2,4,5,9]

### Tratamentul hipocalcemiei severe (criza tetanică)

Simptomele severe (convulsii generalizate, spasme musculare accentuate, laringospasm, lipotimie, dereglarea ritmului cardiac) necesită terapie intravenoasă cu preparate de calciu, chiar dacă calcemia este doar moderat scăzută (1,75 - 2,00 mmol/l).

- Calciul intravenos trebuie administrat în bolus (1-2 g de gluconat de calciu (20 ml soluție de 10 %) în 50 ml de dextroză 5% infuzată timp de 20 de minute) sau perfuzarea unei soluții compuse din 11 g gluconat de calciu adăugat la soluție salină normală sau apă de dextroză 5% pentru a se obține un volum final de 1000 ml administrat câte 50 ml/oră (echivalent cu 50 mg/oră) și ajustat pentru a menține nivelul calciului în intervalul normal scăzut.

- Dacă la debut s-au administrat în bolus 2 g de calciu gluconat intravenos lent 5-7 minute, pentru menținere se recurge la administrarea în bolus fiecare 3-4 ore a 3-6ml/kg/zi de soluție gluconat de calciu 10 %, până la normalizarea nivelului calciului. [10]

- Administrarea intravenoasă se întrerupe de obicei la 24-48 de ore.

- Doze mai mari de calciu oral (3 până la 4 grame de calciu elementar administrat zilnic în 3 până la 4 doze) trebuie inițiate de îndată ce pacientul poate înghiți medicamente pe cale orală. Analogii de vitamina D, cum ar fi calcitriolul, ar trebui utilizați, dar eficiența apare la 72 de ore. Pentru monitorizarea terapiei, Ca ionic trebuie măsurat frecvent, inițial la fiecare 1-2 ore, ulterior, după stabilizarea pacientului, la 4-6 ore. [1,2,4]

### Managementul pe termen lung al hipoparatiroidismului postoperator (HPTPO)

Scopul tratamentului HPTPO pe termen lung este de a crește nivelul calciului și a scădea concentrația fosforului neorganic în ser, cu condiția evitării hipercalcemiei. Pilonii tratamentului

sunt : dieta bogată în săruri de calciu, evitarea produselor ce conțin fosfor(carne, ouă, produse lactate), preparate de calciu, preparatele vitaminei D.

Terapia orală este adecvată pentru pacienții cu calcemie totală moderat scăzută (1,75- 2,1 mmol/l), care au simptome, chiar nespecifice (astenie, anxietate, scăderea calității vieții), acestea putând fi îmbunătățite de tratament. Calciul este furnizat în mod tipic ca carbonat de calciu sau citrat de calciu. Au fost raportate doze de până la 9,450 mg pe zi, majoritatea pacienților necesitând zilnic calciu elementar de 1500 mg. Dozele sunt divizate în 2 sau 3 prize pentru a mări absorbția. Calcitriolul îmbunătățește absorbția intestinală a calciului și este aproape întotdeauna necesar. Dozele variază între 0,125 și 4,0 mcg/zi, majoritatea pacienților necesitând 0,25 mcg zilnic. Dozele sunt în mod obișnuit împărțite atunci când sunt necesare 1 mcg sau mai mult pe zi.[1] Vitamina D2(ergocalciferol) 2000-10.000UI/24ore sau vitamina D3(colecalciferol) sunt ocazional utilizate împreună cu metabolitul activat al vitaminei D(calcitriol) și pot ajuta la obținerea unui control mai ușor al nivelului de calciu. În spațiul ex-sovietic este uzual dihidrotahisterolul per os 0,5-2mg/24ore( 10-40 picături de 0,1% soluție) în terapie de durată.[1,2,4,5,10]

Diureticele tiazidice pot fi adăugate la regim atunci când controlul calciului este dificil sau hipercalcemia(>150 mg/24h) este o problemă. Diureticele tiazidice sporesc reabsorbția renală tubulară distală, măbind astfel calciul seric și reducând excreția urinară de calciu. Hidroclorotiazida (12,5-50 mg pe zi),indapamida și restricția de sodiu pot fi eficiente.[1,2,9] Terapia cu vitamina D are efectul nedorit al creșterii absorbției intestinale a fosfatului. Atunci când hiperfosfemia severă este problematică pot fi necesari, chelatori ai fosfatului. [1,2,4]

Sarcina prezintă o altă situație dinamică care necesită în mod obișnuit ajustări frecvente în suplimentele de calciu și calcitriol. În timpul sarcinii, cerințele de calcitriol pot crește sau scădea. În timpul alăptării, cerințele calcitriolului pot să scadă brusc și lipsa de cunoaștere a acestuia poate duce la hipercalcemie severă.[1] Calciul seric trebuie monitorizat cel puțin de două ori pe an la pacientul stabil.

Consecințele pe termen lung ale hipoparatiroidismului permanent includ nefrolitiază, nefrocalcinoză, calcificări ale ganglionilor bazali, calcificarea ectopică a țesuturilor moi, cataractă, potențiale defecte ale metabolismului osos și o deteriorare a calității vieții. Rar, a apărut insuficiență renală care necesită transplant renal. Măsurarea periodică a calciului din urina de 24 ore este predictivă, dar unii specialiști efectuează periodic și ecografia renală. Conținutul de minerale osoase tinde să fie crescut în hipoparatiroidism, dar microarhitectura osoasă în hipoparatiroidism este anormală și efectul asupra riscului de fractură este incert. Hipoparatiroidismul poate induce o rigiditate mai mare a oaselor care ar putea face scheletul mai predispus la dezvoltarea microfracturilor atunci când este încărcat.[8] Testarea cu absorbție de raze X nu este informativă

în evaluarea acestui risc. O zonă în special predispusă la calcificarea ectopică este zona ganglionară bazală a creierului, dar în prezent nu există recomandări oficiale pentru scanarea prin tomografie computerizată de rutină. [8]

Criterii de apreciere a eficacității tratamentului, inițial săptămânal, apoi lunar, iar după stabilizarea regimului de administrare la fiecare 6 luni:[2,5]

- dispariția simptomelor clinice ale hipocalcemiei;
- nivelul calciului seric 2,1-2,5mmol/l, calciu ionizat- 1-1,28 mmol/l;
- excreția nictimală de calciu cu urina 2,5-10,0 mmol;
- la necesitate 25OH-VitaminaD, P, Mg.

Printre ultimile noutăți în tratamentul HPTPO este PTH 1-34( nu este acceptat de FDA),dar a demonstrat rezultate frumoase în studii și parathormonul recombinat uman (rhPTH) 1-84 (acceptat de FDA în ianuarie 2015). Ultimul asociat tratamentului cu calciu și vitamina D micșorează dozele acestora și respectiv- calciuria( date demonstrate în studiul REPLACE). Acesta a fost studiul pivot, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, timp de 24 de săptămâni, efectuat cu 134 de adulți cu hipoparatiroidism randomizat 1:2 la placebo sau rhPTH 1-84. Subiecții au fost injectați o dată pe zi cu rhPTH 1-84 în comparație cu placebo, cu o titrare a dozei de la 50 la 75 sau 100 μg/zi . Studiul a arătat că 53% dintre subiecții tratați au fost în măsură să reducă dozele suplimentare de calciu și vitamina D cu o valoare ≥50%, cu 43% capabili să oprească complet toată vitamina D activă și să reducă doza de calciu la 500 mg pe zi sau mai puțin, menținând în același timp calciu seric normal.[1,9]

### Prognostic

Prognosticul pentru viață este favorabil în cazul pacienților cu HPTPO. Este necesară evidența la endocrinolog pentru controlul compensării și ajustarea terapiei o dată la 3-6 luni. O dată în 6-12 luni este obligatoriu controlul oftalmologic (risc de apariție sau progresie a cataractei). [1,5]

### Concluzii

La momentul actual în Republica Moldova la general și în special în Centrul Medical "Galaxia" sunt disponibile toate tehnicile de laborator și imagistice pentru aprecierea diagnosticului de hipoparatiroidism postoperator și practic toate preparatele necesare pentru menținerea unei calcemii normale și evitarea complicațiilor HPTPO. Subestimarea consecințelor care duc în timp la handicap fizic ireversibil este o crimă atât timp cât dispunem de tehnici și specialiști apți.

Pentru Republica Moldova, cu atât mai mult, este importantă posedarea instruirii în managementul hipotiroidismului postoperator, deoarece suntem la momentul actual într-o creștere a incidenței tiroidectomiilor, probabil datorate la rîndul lor morbidității în creștere a patologiei tiroidiene.

### Bibliografie

1. BRENDAN C. Stack, Jr., MD, et al. Postoperative hypoparathyroidism - definition and management. ENDOCRINE PRACTICE June 2015; Vol 21 No. 6, 674:683
2. MIRON A., S. Martin, C. Giulea, S. Fica Hipoparatiroidismul postoperator, un risc asumat în cazul tiroidectomiei totale pentru boala Graves (Chirurgia, 2017, 104 (6): 749-752)
3. DRALLE H. Postoperative hypoparathyroidism: central neck dissection is a significant risk factor [article in German]. Chirurg. 2012;83:1082.
4. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ) ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ Москва, декабрь 2013 г.
5. ПАНЬКИВ В.И СИМПОЗИУМ «ГИПОПАРАТИРЕОЗ» Международный эндокринологический журнал, ISSN 2224-0721 № 2(50) • 2013 110
6. DUMITRACHE C. Prof, dr. Hipoparatiroidismul. Endocrinologie clinică. 2015. 538: 547.

7. SHEAHAN P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope*. 2013;123:2324-2328.
  8. BILEZIKIAN JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26: 2317-2337.
  9. EJIGAYEHU G, Abate, Bart L. Clarke Review of Hypoparathyroidism 2016; Published online 2017 Jan 16.7: 172.
  10. ДЕДОВ И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. Гипопаратиреоз. Детская эндокринология. Учебник. 2016; 112:120.
-