

ARTICOLE

hipocalcemiei asociate cu un nivel scăzut de PTH. Determinarea PTH la scurt timp după intervenția chirurgicală poate ameliora managementul pacientului. Nivelul seric al PTH <15 pg/ml indică un risc crescut de hipoparatiroidie acută postoperatorie. Profilaxia postoperatorie a hipoparatiroidiei este cost-eficientă, deoarece micșorează durata de spitalizare și reduce incidența hipocalcemiei postoperatorii. Tratatamentul standardizat al hipoparatiroidiei cronice va include analogii activi de vitamină D3 și suplimente de calciu.

Cuvinte-cheie: hipoparatiroidie postoperatorie, hipoparatiroidie cronică, hipocalcemie, tratament, monitorizare

Summary

Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with postsurgical hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disorder characterized by hypocalcemia, elevated serum phosphorus and deficient PTH. Up to 75% of all cases of hypoparathyroidism result from anterior neck surgery. Postsurgical hypoparathyroidism appears in the first days after surgery and it can be transient or permanent. The diagnosis of Hypoparathyroidism is established in a patient with hypocalcemia and inappropriately low PTH levels. Measurement early postoperative intact PTH levels following thyroidectomy can help guide patient management. A postoperative PTH level <15 pg/mL indicates increased risk for acute postsurgical hypoparathyroidism. Prophylactic approach for managing potential post-thyroidectomy hypocalcemia is cost-effective, can reduce postoperative hypocalcemia and can hasten hospital discharge after thyroidectomy. Standard treatment of chronic hypoparathyroidism is activated vitamin D analogues and calcium supplementation.

Keywords: postsurgical hypoparathyroidism, chronic hypoparathyroidism, hypocalcemia, treatment, monitoring

Резюме

Практические рекомендации по диагностике и лечению послеоперационного гипопаратиреоза

Гипопаратиреоз — редкое эндокринное заболевание, сопровождающееся низким уровнем кальция, высоким уровнем фосфора и значительным снижением (недостаточностью) паратгормона (ПТГ) крови. В 75% случаев встречается послеоперационный гипопаратиреоз в результате оперативных вмешательств на шее. Послеоперационный гипопаратиреоз возникает в течение нескольких дней после операции, может быть транзиторным или стойким. Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются гипокальциемия и снижение уровня ПТГ в сыворотке крови. Измерение уровня ПТГ в ранний послеоперационный период позволяет улучшить ведение пациентов. Послеоперационный уровень ПТГ ниже 15 пг/мл является параметром развития послеоперационной острой гипокальциемии. Профилактика послеоперационного гипопаратиреоза эффективно уменьшает частоту и тяжесть послеоперационной гипокальциемии, а также позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре. Стандартная терапия хронического гипо-

CZU: 616.447-008.64-089.168.1

RECOMANDĂRI PRACTICE PENTRU
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
HIPOPARATIROIDIEI POSTOPERATORII

Dumitru HAREA¹, Ana VÎRTOSU², Zinaida ALEXA^{1,3},

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²Spitalul Internațional Medpark,

³IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

Rezumat

Hipoparatiroidia este o patologie endocrină rară, caracterizată prin hipocalcemie, hiperfosfatemie și deficit de parathormon (PTH). În 75% cazuri, hipoparatiroidia este chirurgicală – apare după intervențiile chirurgicale din regiunea gâtului. Hipoparatiroidia postchirurgicală apare în câteva zile după intervenție și poate fi tranzitorie sau permanentă. Diagnosticul hipoparatiroidiei se stabilește în cazul prezenței

паратиреоза включает пероральное применение солей кальция и активных аналогов витамина D.

Ключевые слова: послеоперационный гипопаратиреоз, хронический гипопаратиреоз, гипокальциемия, лечение, мониторинг

Introducere

Hipoparatiroidia este o patologie endocrină rară, caracterizată prin hipocalcemie și hiperfosfatemie, cauzată de deficitul de secreție sau acțiunea parathormonului (PTH) [7]. Prevalența hipoparatiroidiei constituie 37 la 100.000 populație în SUA și 22 la 100.000 populație în Danemarca [6]. Hipoparatiroidia postchirurgicală este cea mai frecventă și deseori cea mai gravă consecință pe termen lung a intervențiilor chirurgicale agresive pe tiroidă [1]. Cu toate că hipoparatiroidia este considerată o boală rară (orfană) în SUA, precum și de Comisia Europeană, în ultimii ani au fost publicate mai multe ghiduri care facilitează abordarea corectă a acestei patologii rare de către medicii practicieni [10].

Scopul studiului realizat a fost expunerea recomandărilor actuale privind diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu hipoparatiroidie cronică postoperatorie prin prisma ghidurilor de specialitate.

Materiale și metode

Au fost utilizate datele prezentate în ultimele ghiduri și analize ale literaturii de specialitate care abordează hipoparatiroidia.

Rezultate și discuții

Cu scop de aplicare, deosebim [2]:

- *hipoparatiroidie biochimică* – nivelul PTH sub limita inferioară de referință (de regulă, <12 pg/ml), asociat cu hipocalcemia;
- *hipocalcemie* – nivel scăzut al calciului ionic sau al calciului seric total ajustat la albumină;
- *hipoparatiroidie clinică* – hipoparatiroidie biochimică asociată cu manifestări clinice;
- *hipoparatiroidie tranzitorie (temporară)* – până la șase luni după tratamentul chirurgical;
- *hipoparatiroidie permanentă (cronică)* – peste șase luni după tratamentul chirurgical.

Etiologia hipoparatiroidiei. Hipoparatiroidia poate fi: congenitală sau dobândită, genetică sau nongenetică, izolată sau parte a unor sindroame, chirurgicală sau nechirurgicală, consecință a insuficienței secretorii a PTH sau a rezistenței periferice la acțiunea PTH [5, 7]. În 75% de cazuri, hipoparatiroidia este chirurgicală, postoperatorie și doar în 25% cazuri e nechirurgicală (autoimună izolată sau în cadrul sindromului autoimun poliglandular de tip 1; hipo- sau hipermagneziemie; boli infiltrative – sar-

coidoza, hemocromatoza; după tratamentul cu iod radioactiv – Graves, cancer tiroidian; genetică izolată sau în cadrul bolilor complexe) [5, 10].

Hipoparatiroidia postchirurgicală este una dintre consecințele intervențiilor chirurgicale cervicale (apare în 7,6% cazuri) [8, 9]. Hipoparatiroidia postchirurgicală apare în câteva zile după intervenție și poate fi simptomatică sau asimptomatică [8]. Hipoparatiroidia postchirurgicală poate fi tranzitorie în 75% cazuri (dispare în primele șase luni după intervenție) sau permanentă în 25% (persistă mai mult de șase luni după intervenție) [4, 9]. Frecvența hipoparatiroidiei tranzitorii variază de la 6,9% până la 49%, iar a hipoparatiroidiei permanente – de la 0,4% până la 33% [8].

Printre factorii de risc pentru hipoparatiroidia postoperatorie pot fi identificați [1, 2]:

- tiroidectomia totală sau de completare a țesutului tiroidian restant;
- tiroidectomia totală și paratiroidectomia simultană;
- tratamentul chirurgical pentru hiperparatiroidie;
- bolile tiroidiene autoimune (Graves, Hashimoto);
- gușa retrosternală;
- bypassul gastric sau malabsorbția în anamneză;
- deficitul de vitamina D și nivelul scăzut de calciu (Ca) preoperatoriu.

Diagnosticul. Diagnoza de hipoparatiroidie se stabilește în cazul prezenței hipocalcemiei asociate cu un nivel scăzut de parathormon. Hipocalcemia este definită prin nivelul Ca ionic sau Ca seric total ajustat la albumina serică mai mic decât intervalul de referință [3]. Este absolut necesară respectarea regulilor de colectare, păstrare și transport al probelor biologice [10].

Predicția perioperatorie [2]. La planificarea tiroidectomiei totale, este utilă determinarea Ca seric, PTH și 25(OH) vit. D. Mai multe metaanalize au raportat că nivelul perioperatoriu al PTH, preoperatoriu al vitaminei D și postoperatoriu al calciului sunt markeri biochimici de predicție a hipoparatiroidiei postoperatorii. Astfel, se preferă diagnosticul și tratamentul deficitului de vitamină D preoperatoriu. În cazul deficitului sever de vitamina D, este indicată temporizarea tiroidectomiei totale până la corecția deficitului.

Asociația Americană de Tiroidologie recomandă determinarea PTH peste 20 de minute după intervenția chirurgicală cu scop de prognostic al hipoparatiroidiei acute chirurgicale [2]. Obținerea unui nivel de PTH >15 pg/ml nu necesită monitorizarea intensivă a Ca seric și/sau suplimentare cu Ca. Nivelul seric al PTH <15 pg/ml indică un risc crescut

de hipoparatiroidie acută postoperatorie și necesită suplimentare per os cu preparate de Ca, calcitriol și monitorizare intensivă a Ca seric [2].

La toți pacienții care au suportat intervenție chirurgicală cervicală, peste 1-4 zile după intervenție se va verifica nivelul Ca seric și se va evalua prezența manifestărilor clinice de hipocalcemie (figura 1) [5]. Nivelul scăzut de Ca seric, asociat cu un nivel redus de fosfor seric și PTH, indică o cauză independentă de PTH a hipocalcemiei. În acest caz este posibilă prezența sindromului "oaselor flămânde", care apare datorită normalizării rapide a turnoverului osos majorat preoperatoriu (de ex., hipertiroidie, hiperparatiroidie). Această stare este temporară și va dispărea în câteva luni.

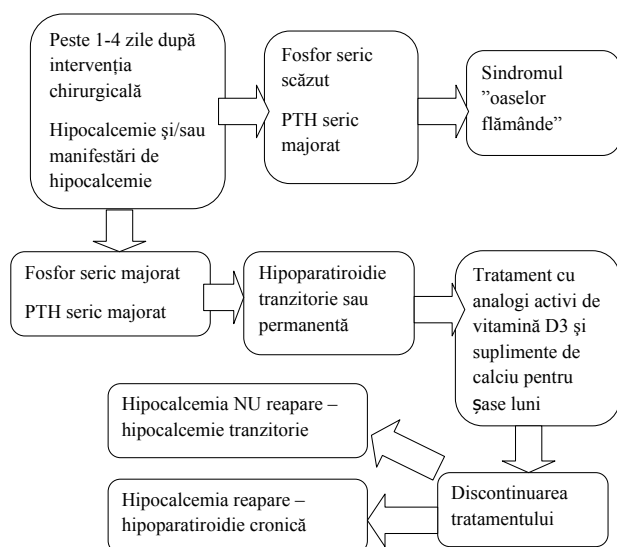


Figura 1. Diagnosticul hipoparatiroidiei postoperatorii [5]

Nivelul scăzut de Ca seric, asociat cu un nivel majorat de fosfor seric și PTH, indică hipoparatiroidie postchirurgicală și este necesar de inițiat tratamentul cu preparate de Ca și analogi activi de vitamină D3 (v. tabelul), care va fi menținut timp de șase luni. Peste șase luni se va efectua treptat discontinuarea tratamentului. Dacă nivelele Ca seric și fosforului seric vor rămâne în limitele normei, hipoparatiroidia va fi considerată una tranzitorie [5].

Tratamentul hipoparatiroidiei cronice. Scopul tratamentului este lipsa manifestărilor clinice și ameliorarea calității vieții pacientului.

Țintele terapeutice [3]:

- nivelul Ca ionizat (sau Ca total ajustat la albumina serică) la limita de jos sau ușor scăzut la pacienții fără manifestări clinice;
- Ca în urina de 24 de ore – în limitele de referință;
- fosforul seric, magneziul seric – în limitele de referință;

- produsul calciu-fosfor (Ca seric total x fosfor) <4,4 mmol²/l² (sau 55 mg²/dl²);
- vitamina D – în limitele optime (25(OH) vit. D >50 nmol/l sau 20 ng/ml).

Dieta trebuie să fie bogată în Ca (mai mult de 1 g pe zi) și cu conținut redus de sare. Produsele lactate reprezintă o sursă importantă de Ca alimentar, furnizând mai mult Ca, proteine, magneziu, potasiu, zinc și fosfor pe calorie decât orice alt produs alimentar prezent într-o dietă normală. În plus, lactatele sunt bogate în aminoacizi aromatici, care stimulează producerea hepatică a IGF-1 (factor de creștere insulin-like), care este cunoscută pentru creșterea absorbției intestinale a calciului prin stimularea sintezei renale a calcitriolului. Calciul este mai bine absorbit și cu o mai mică variabilitate atunci când este ingerat în timpul unei mese ce conține proteine [11].

Tratamentul farmacologic [3, 10] va fi indicat la toți pacienții cu manifestări clinice de hipocalcemie și/sau cu nivel scăzut de Ca ionizat sau Ca total ajustat la albumină. Tratamentul primar, standardizat, va include analogi activi de vitamină D3 (de regulă, calcitriol sau alfacalcidol, mai rar dihidrotahisterol; v. tabelul) și suplimente de Ca.

Colecalciferolul (vitamina D3) va fi indicat doar dacă analogii activi ai vitaminei D3 nu sunt disponibili (v. tabelul). Totuși, calciferolul în doză de 400-800 UI/zi va fi indicat la toți cei tratați cu analogi activi de vitamină D3, pentru a asigura efectele sistemice ale vitaminei D. La necesitate pot fi indicate preparate de magneziu, diuretice tiazidice, coledalciferol.

Este necesară educația pacienților privind manifestările clinice ale hipocalcemiei și ale hipercalemiei și complicațiile acestora. Tratamentul de substituție cu PTH recombinat nu este recomandat ca terapie de primă intenție și va fi indicat în cazul în care Ca seric și cel urinar nu se poate menține în ținte cu ajutorul analogilor activi de vitamină D3 și suplimente de Ca.

Preparatele de vitamină D utilizate în tratamentul hipoparatiroidiei cronice [3]

	Preparatul	Doza zilnică	Debutul acțiunii (zile)	Sfârșitul acțiunii (zile)
1	Calcitriol, 1,25(OH) vit. D3	0,25-2,0 mkg/zi în 1 sau 2 prize	1-2	2-3
2	Alfacalcidol, 1(OH) vit. D3	0,5-4 mkg/zi în 1 priză	1-2	5-7
3	Dihidrotahisterol	0,3-1,0 mkg/zi în 1 priză	4-7	7-21
4	Vitamina D3 (coledalciferol)	25.000-200.000 UI/zi	10-14	14-75

Notă. 1-3 – analogii activi de vitamină D3.

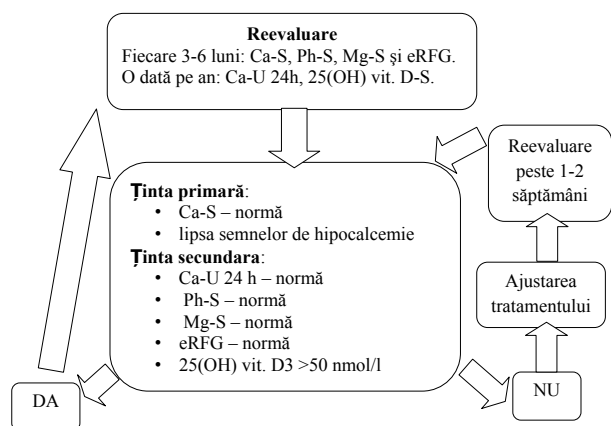
Inițierea tratamentului farmacologic [3, 10].

Doza de analogi activi ai vitaminei D3 se va titra la interval de minim 2-3 zile, până când vor dispărea manifestările clinice și Ca se va menține în limitele de referință. Doza zilnică de calcitriol variază între 0,25 și 2 mkg, ceea ce corespunde cu doza zilnică de 0,5-4 mkg de alfacalcidol.

Suplimente de Ca în doză de 800-2000 mg Ca elementar pe zi (de regulă, 1500 mg/zi) vor fi indicate la un interval de patru ore cu levotiroxina. Nu se recomandă ca doza de calciu elementar pentru o priză să fie mai mare de 500 mg (pragul intestinal de absorbție). Cel mai frecvent se utilizează Ca carbonat (1000 mg conține 400 mg Ca elementar), deoarece este mai ieftin, dar utilizarea acestuia necesită un mediu acid pentru absorbție. Astfel, va fi indicat împreună cu mâncarea. Ca citrat (1000 mg conține 211 mg Ca elementar) va fi indicat la pacienții cu aclorhidrie, celor care urmează tratament cu inhibitori de pompă, care preferă să ia suplimentele între mese sau cu bypass gastric.

Monitorizarea tratamentului (figura 2) [3]. Se recomandă ca monitorizarea biochimică a Ca ionizat sau a Ca total ajustat la albumină, a fosforului seric, magneziului seric și creatininei, cu aprecierea eRFG, în comun cu evaluarea manifestărilor clinice de hipocalcemie, precum și de hipercalcemie, să se realizeze regulat, la fiecare 3-6 luni. Dacă în tratament survin modificări sau sunt introduse medicamente noi (de ex., diuretice tiazidice), atunci reevaluarea tratamentului (Ca seric, fosfor, magneziu și creatinina – eRFG) se va efectua săptămânal. În cazul prezenței hipo- sau hipercalcemiei severe, poate fi necesară o monitorizare mai frecventă (de câteva ori pe săptămână).

La pacienții cu hiperfosfatemie sau cu produsul calciu-fosfor majorat, se recomandă intervenții dietetice cu restricția aportului de fosfor, scăderea dozelor suplimentelor de Ca și a analogilor activi de vitamină D3.



Notă. Ca-S – calciu seric, Ph-S – fosfor seric, Mg-S – magneziu seric, eRFG – rata filtrării glomerulare, Ca-U 24 h – calciu în urina colectată timp de 24 ore.

Figura. 2. Monitorizarea și tratamentul hipoparatiroidiei cronice [3]

La pacienții cu hipomagneziemie se vor întreprinde măsuri ce vor crește magneziul seric (de ex., suplimente cu magneziu).

La bolnavii cu nivel scăzut de 25(OH) vit. D (<50 nmol/l sau 20 ng/ml), se va majora doza de colecalciferol.

Se recomandă determinarea anuală a Ca urinar. În caz de hipercalcemie, se reduce aportul de Ca, se indică o dietă cu restricție de sodiu și/sau se administrează diuretice tiazidice. În caz că apar manifestări clinice de litiază renală sau nivelul creatininei este în creștere, se vor efectua investigații imagistice ale rinichilor. La pacienții cu calculi renali se vor evalua factorii de risc pentru apariția acestora și se va interveni conform ghidurilor de specialitate.

Profilaxia postoperatorie a hipoparatiroidiei este cost-eficientă, deoarece reduce durata de spitalizare și incidența hipocalcemiei postoperatorii la 10% [2]. Profilaxia de după intervenție constă în administrare empirică de Ca carbonat în doză de la 500-625 mg până la 1000-1250 mg de 2-3 ori pe zi. Se consideră că asocierea de calcitriol 0,5-1,0 mkg/zi crește costurile, dar majorează și eficiența calciului oral. Este obligatorie monitorizarea biochimică pentru titrarea dozelor (prezintă risc înalt de supradozare, hipercalcemie, afectare renală).

Hipocalcemia acută apare, de regulă, în perioada de 24-72 ore postoperatoriu și se manifestă prin: parestezii, spasm carpopedal, aritmii, laringospasm, convulsii. Diagnosticul constă în determinarea Ca seric, fiind caracteristic un nivel al Ca total ajustat la albumină sub 7,5 mg/dl. Pe electrocardiogramă se va înregistra un interval QT prelungit. Tratamentul constă în administrarea soluției de Ca i/v bolus (sol. Ca gluconat 10% – 10-20 ml – 90-180 mg Ca elementar + 50 ml sol. glucoza 5% – infuzie timp de 20 min.), urmată de infuzie i/v sol. Ca gluconat 10% – 0,5-1,5 mg/kg/oră timp de 8-10 ore. Ca gluconat este de preferat Ca clor. Calciul per os împreună cu analogii activi ai vitaminei D3 se inițiază cât de urgent posibil [3].

Terapia convențională lucrează, dar este problematică, deoarece: necesită monitorizarea permanentă, frecventă a calciului seric; calitatea vieții acestor pacienți rămâne scăzută; pot apărea calcificări extrascheletice. Dozele mari de Ca pot provoca reacții adverse gastrointestinale, care pot duce la abandonarea tratamentului. Dozele mari de vitamină D pot produce hipercalcemie, Ca urinar crescut, boli renale.

Tratamentul de substituție cu PTH uman recombinat utilizează fie PTH intact (rhPTH 1-84) – Natpara, fie fragmentul N-terminal (rhPTH 1-34) – teriparatid acetat. În 2015, Agenția Americană a Produselor Alimentare și a Medicamentelor (FDA – Food and Drug Administration) a aprobat administrarea rhPTH 1-84 (Natpara) pentru tratamentul hipoparatiroidiei, 25-

100 mkgr s/c o dată pe zi. Tratamentul cu PTH uman recombinat reduce cu peste 50% doza de Ca și analogi activi de vitamină D3, utilizate în terapia convențională, restabilește metabolismul osos și ameliorează microarhitectura osoasă. Cu regret, până în prezent nu se cunosc riscurile administrării de durată la oameni, fiind înregistrată steosarcoma la șoareci [3, 10].

Indicațiile tratamentului cu rhPTH (1-84) [4] sunt:

- cazurile în care hipocalcemia nu poate fi controlată cu analogi activi de vitamină D3 și Ca;
- necesitatea de doze mari de Ca (peste 2,5 gr/zi calciu elementar) sau vitamină D activă (calcitriol peste 1,5 mkg/zi, alfacalcidol peste 3,0 mkg/zi);
- hipercalciurie, litiază renală, nefrocalcinoză, eRFG <60 ml/min.;
- hiperfosfatemie și sau produsul calciu-fosfor >4,4 mmol²/l²;
- boli gastrointestinale asociate cu malabsorbția;
- calitatea vieții scăzută;
- beneficii prevalează asupra riscului.

Alotransplantul de țesut paratiroidian [2, 8, 10] reprezintă implantarea fragmentelor mici (1 mm) de glande paratiroidiene intramuscular sau subcutanat (de ex., sternocleidomastoidian). Deși crește riscul de hipoparatiroidie postoperatorie tranzitorie, scade riscul de hipoparatiroidie permanentă. Astfel, alotransplantul are scopul de a reduce riscul de hipoparatiroidie cronică sau chiar de a o vindeca.

Concluzii

- Determinarea PTH la scurt timp după intervenția chirurgicală permite prevenirea hipoparatiroidiei acute postoperatorii.
- Dozarea obligatorie a calciului seric (ionic sau total ajustat la albumină) în zilele 1-4 postoperatoriu facilitează stabilirea oportună a diagnosticului și intervenția terapeutică în timp util.
- Excluderea hipoparatiroidiei postoperatorii tranzitorii previne tratamentul cronic cu preparate de calciu și vitamina D.
- Tratamentul standardizat al hipoparatiroidiei cronice va include analogi activi de vitamină D3 (calcitriol sau alfacalcidol) și suplimente cu calciu.
- Monitorizarea tratamentului include evaluarea parametrilor serici la fiecare 1-2 săptămâni, până la atingerea țintelor terapeutice, apoi la fiecare 3-6 luni.

Bibliografie

1. AACE/ACE disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism – definitions and management. In: *Endocrine practice*, 2015, vol. 21, nr. 6.
2. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. In: *Thyroid*, 2018, vol. 28, nr. 7.

3. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2015, nr. 173(2), pp. 1-20.
4. Brandi M.L., Bilezikian J.P., Shoback D., et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, nr. 101(6), pp. 2273-2283.
5. Cianferotti L., Marcucci G., Brandi M.L. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018, nr. 32(6), pp. 909-925.
6. Clarke B.L., Brown E.M., Collins M.T., et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, nr. 101(6), pp. 2284-2299.
7. Duncea I., Ghervan C., Georgescu C., ș.a. *Endocrinologie*. Cluj-Napoca: UMF "Iuliu Hațieganu", 2011, p. 149.
8. Kakava K., Tournis S., Papadakis G., et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. In: *In Vivo*, 2016, nr. 30(3), pp. 171-179.
9. Powers J., Joy K., Ruscio A., Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. In: *J. Bone Miner. Res.*, 2013, nr. 28(12), pp. 2570-2576.
10. Sinnott B.P. Hypoparathyroidism – Review of the Literature. In: *J. Rare Disord. Diagn. Ther.*, 2018, vol. 4, nr. 3, p. 12.
11. Tecilazich F., Formenti A.M., Frara S., et al. Treatment of hypoparathyroidism. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018, nr. 32(6), pp. 955-964.

Dumitru Harea,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 069666021,

e-mail: dumitru.harea@usmf.md