

Dosaggio del PTH in prima giornata dopo tiroidectomia: precoce indicatore di ipoparatiroidismo postoperatorio?



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 5, 2003

M.R. Pelizzo, A. Piotto, A. Toniato,
C. Pagetta

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Patologia Speciale Chirurgica

Introduzione

La ipocalcemia, anche se generalmente a carattere transitorio, è senza dubbio una delle più frequenti complicanze connesse alla chirurgia tiroidea estesa bilateralmente (1-4). Nonostante sia ormai contegno unanime, ad ogni tiroidectomia, isolare e salvaguardare meticolosamente le ghiandole paratiroidi, onde garantire minime perturbazioni post-operatorie della omeostasi calcica, non sempre, di fatto, da questa preservazione anatomica deriva anche una loro soddisfacente preservazione funzionale.

Esistono casi nei quali una o più paratiroidi devono essere sacrificate per radicalità oncologica; altri in cui l'operatore non è in grado di localizzare tutto o parte del corredo paratiroideo, e porta a termine l'intervento consapevole del rischio di aver involontariamente effettuato una paratiroidectomia più o meno estesa; esiste infine una svariata gamma di situazioni intermedie, le più frequenti, in cui l'operatore è invece soddisfatto del riconoscimento e della conservazione di due o più paratiroidi in un apparente accettabile stato di vitalità.

A fronte di "prevedibili" ipocalcemie post-operatorie dei primi due gruppi di pazienti, esistono non poche sorprese nel constatare che sacrifici paratiroidi spinti a gradi estremi sono a volte accompagnati da scarsa sintomatologia o da lieve ipocalcemia, mentre conservazioni di paratiroidi anatomicamente soddisfacenti danno esito a nette ipocalcemie.

Abstract

PTH ASSAY IN THE FIRST POSTOPERATIVE DAY AFTER THYROIDECTOMY. EARLY PREDICTOR POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA?

Background: *The purpose of our study is to verify if PTH assay on the first postoperative day is a reliable early predictor of the onset of hypocalcemia.*

Methods: *Between October 1999 and May 2000, a prospective trial involved 162 patients who underwent total or near total thyroidectomy at our institute. On the basis of PTH assay on first day we divided the patients in three groups: group A 28 patients with PTH <10 pg/ml; group B 34 patients with PTH between 10 and 16 pg/ml; group C 100 patients with PTH >16 pg/ml.*

Results: *In group A: 22 of 28 patients (78.5%) developed postoperative hypocalcemia and 20 (71.4%) needed replacement therapy; in group B: 14 of 34 (41.1%) had postoperative hypocalcemia and 10 (29.4%) received treatment; in group C: 23 of 100 (23%) became hypocalcemic after surgery but only 5 (5%) require calcium-vitamin therapy. A statistically significant correlation ($p=0.0017$) was identified between post-operative PTH levels and lowest blood calcium values detected after surgery.*

The correlation between the drop in blood calcium levels after surgery and postoperative PTH (delta Ca) was statistically even more significant ($p=0.0002$); the lower the postoperative PTH, the higher the absolute value of the delta Ca.

Conclusion: *The authors suggest a clinical approach and pharmacological treatment protocol based on the outcome of PTH assay on the first post-operative day; a solution that is only apparently more costly because it in fact aims to ensure a more timely recourse to blood calcium monitoring or replacement therapy and also an earlier discharge of the patient.*

Key words: Thyroidectomy, hypocalcemia post-thyroidectomy, parathyroid hormone.

È da tempo invalso l'uso, nel nostro Centro, di un monitoraggio giornaliero della calcemia post-operatoria con un prelievo ematico del mattino in ciascuno dei pazienti delle tre categorie suddette.

Sulla base della sintomatologia e dei valori calcemici viene di volta in volta instaurata una terapia integrativa cal-

cio-vitaminica di supporto, quasi sempre per bocca, sino alla normalizzazione dei valori e dei sintomi.

Considerando che il T 1/2 del PTH nativo è di. 15' e che quello della sua forma molecolare a 7000 daltons (uno dei suoi più attivi prodotti di clivaggio enzimatico) è di alcune ore, si è ipotizzato che alle crisi ipocalcemiche post-operatorie, tipicamente della 2° e 3° giornata, potesse essere sotteso un valore patologico del PTH già nella prima giornata postoperatoria (5).

Materiali e Metodi

Dall'ottobre 1999 al maggio 2000 abbiamo sistematicamente dosato, nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e quasi totale sia per patologia maligna che benigna, il PTH ematico della prima giornata post-operatoria ed i valori calcemici pre e post-operatori; ciò al fine di verificare se il valore del PTH in prima giornata post-operatoria potesse avere un valido significato predittivo sullo sviluppo e sull'andamento della ipocalcemia post-tiroidectomia, e di verificare altresì la sua attendibilità come "valore spia" per intercettare quei casi in cui sia stata poi necessaria una terapia di supporto calcio-vitaminica.

Questo nell'intento di riuscire a stabilire, con un unico semplice dosaggio ematico nella 1ª giornata post-operatoria, quanto segue:

- 1) le probabilità dello sviluppo o meno di ipocalcemia post-tiroidectomia indipendentemente da qualsiasi parametro "personale" di valutazione circa la preservazione anatomica e funzionale delle paratiroidi;
- 2) la possibilità quindi di instaurare immediatamente una terapia calcio-vitaminica "sostitutiva" nei pazienti a rischio, riducendo la necessità di "indiscriminati" dosaggi quotidiani della calcemia e quindi la degenza post-operatoria.

I Pazienti da noi reclutati sono stati sottoposti al dosaggio ematico della calcemia, espressa in mmol./l, prima dell'intervento chirurgico e quindi nelle giornate post-operatorie, per una media di 3 giorni dopo l'intervento chirurgico: il "range" di normalità fissato dal nostro laboratorio è compreso tra 2,10 e 2,60 mmol/l.

Il paratormone è stato dosato con metodica "IRMA" ed espresso in pg/ml, una sola volta per paziente il mattino successivo all'intervento chirurgico ed il suo "range" di normalità fissato dal nostro laboratorio è compreso tra 10 e 55 pg/ml.

La popolazione oggetto del nostro studio prospettico è rappresentata da 35 uomini e da 127 donne per un totale di 162 Pazienti (il rapporto maschi/femmine è di 1:3,6, ricalcando in ciò il consueto rapporto M:F genericamente valido per la globalità delle tireopatie), ed è stata reclutata con modalità "random" al cronologico susseguirsi delle tiroidectomie eseguite presso il nostro Centro dall'ottobre 1999 al maggio 2000.

Il range di età è compreso tra un minimo di 18 ad un massimo di 86 aa., con un'età media di 49,3 aa.

Tab. I – SUDDIVISIONE DEI PAZIENTI PER PATOLOGIA E PER ESTENSIONE DELLA TIROIDECTOMIA

	Tiroid. quasi totale	Tiroid. Totale
Adenoma	9	7
Morbo basedow	5	14
Gozzo tossico	2	6
Gozzo	27	53
Neoplasia maligna	2	37

Sono stati sottoposti a Tiroidectomia Totale 117 Pazienti (di questi 37 affetti da patologia maligna ed 80 da morbi benigni), mentre in 45 pazienti è stata eseguita una tiroidectomia near total, di cui solo 2 affetti da neoplasia maligna e 43 da patologie benigne (vedi tabella I per ulteriori sottoclassificazioni).

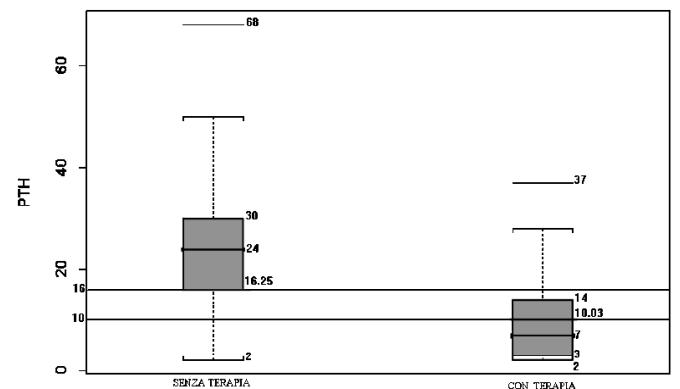
I risultati ottenuti sono stati analizzati mediante il test "t di student"; sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

Considerando le finalità elettive dello studio, la prima analisi dei dati è consistita nel mettere in relazione i singoli valori del PTH post-operatori dei nostri soggetti con la terapia calcio-vitaminica post-operatoria (che è stata instaurata solo in caso di calcemia inferiore a 2.00 mmol./l o di sintomatologia soggettiva, parestesie).

Dalla elaborazione dei dati (Fig. 1) il valore di PTH = 16 pg/ml si è rivelato "cortina divisoria" statisticamente molto significativa tra i soggetti sottoposti e non alla suddetta terapia (t-test $p = 0.0001$).

Abbiamo quindi suddiviso la popolazione in tre gruppi



RELAZIONE TRA VALORI DI PTH E TERAPIA CALCIO-VITAMINICA POSTOPERATORIA

Fig. 1: Nel rettangolo è incluso il 50% di ciascun gruppo di pazienti: con e senza instaurazione di terapia calcio-vitaminica. Il valore del PTH sierico risulta un limite statisticamente significativo; al di sopra e al di sotto del valore limite infatti risultano pazienti rispettivamente senza e con terapia sostitutiva.

sulla scorta del valore del paratormone rilevato in prima giornata post-operatoria, ed in maniera indipendente dal tipo di patologia ed intervento di ciascun soggetto:

A) un primo gruppo con PTH <10 pg/ml e cioè "canonicamente" patologico = 28 soggetti = 17,28% della popolazione;

B) un secondo gruppo di soggetti con PTH compreso tra 10 e 16 pg/ml, e cioè con valori ai limiti bassi della norma = 34 soggetti = 20,98 % della popolazione;

C) un terzo gruppo con PTH assolutamente normale (>16 pg/ml) = 100 soggetti = 61,72% della popolazione (vedi Fig. 1, ove A e B sono visivamente riuniti in un unico gruppo).

Dall'analisi della Fig. 1 si evince anche che:

– il valore medio del PTH post-operatorio dei soggetti che hanno effettuato terapia è = 10,03 pg/ml, con un valore mediano di 7 pg/ml (range 2-37 pg/ml; 1° quartile = 3 pg/ml ; 3° quartile = 14 pg/ml) ;

– il valore medio del PTH post-operatorio dei soggetti che non hanno effettuato terapia è = 24,24 pg/ml, con un valore mediano di 24 pg/ml (range 2-68 pg/ml; 1° quartile = 16,25 pg/ml; 3° quartile = 30 pg/ml).

Degli appartenenti al gruppo (A) 22/28 soggetti (78,57%) hanno presentato un picco ipocalcemico post-operatorio e di questi ben 20 soggetti (71,42% del gruppo (A)) hanno presentato sintomatologia tale da dover essere trattati con terapia; 2 soggetti (7,14% del gruppo (A)), pur francamente ipocalcemici, non hanno invece denunciato sintomi nè sono stati trattati. I rimanenti 6/28 soggetti del gruppo (A) (21,14%) non hanno presentato ipocalcemia post-operatoria, nè tantomeno hanno assunto terapia.

Degli appartenenti al gruppo (B) 14/34 soggetti (41,17%) hanno presentato un picco ipocalcemico post-operatorio e di questi 10 soggetti (29,41% del gruppo (B)) sono stati sintomatici ed hanno assunto terapia; 4 soggetti (11,76% del gruppo (B)), pur ipocalcemici, non hanno necessitato di terapia poiché asintomatici.

Infine, 20 soggetti (58,82% del gruppo (B)) non hanno presentato ipocalcemia, nè sintomi.

Del gruppo (C) ben 77/100 soggetti (77,00%) non hanno presentato picchi ipocalcemici post-operatori nè han-

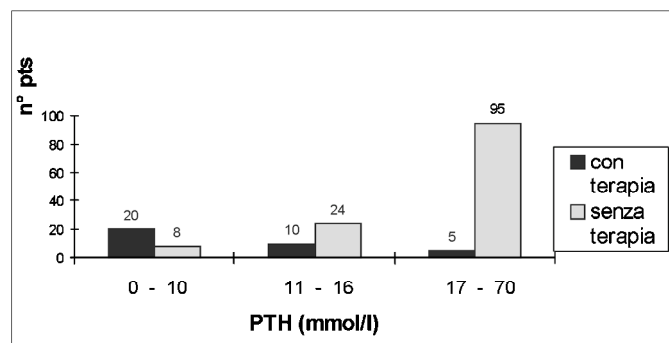


Fig. 2: Suddivisione dei pazienti in tre gruppi sulla base del valore del PTH postoperatorio. In Nero: pazienti che hanno necessitato di terapia; in Grigio pazienti senza terapia.

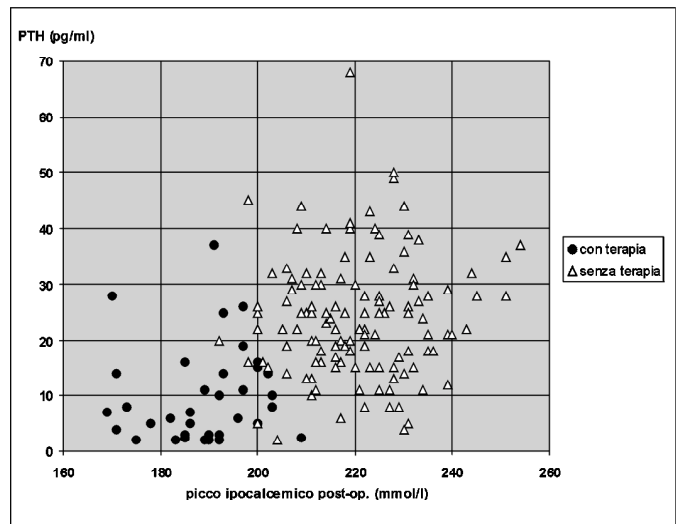


Fig. 3: Relazione tra valore del PTH sierico postoperatorio ed ipocalcemia in pazienti con e senza terapia sostitutiva.

no assunto farmaci ipercalcemizzanti; 23 soggetti (23% del gruppo (C)) hanno invece presentato un picco ipocalcemico postoperatorio, ma di questi solamente 5 soggetti (5% del gruppo (C)) hanno presentato sintomatologia tale da richiedere terapia calcio-vitaminica.

Da questi dati (riassunti in Fig. 2), emerge chiaramente l'elevata probabilità che un paziente che presenti un PTH patologico o inferiore a 16 pg/ml in 1° giornata post-tiroidectomia sviluppi, nella 2ª o 3ª giornata, sia un picco ipocalcemico (78% del gruppo (A) e 41% del gruppo (B)) sia una sintomatologia meritevoli di correzione farmacologica (71% del gruppo (A) e 29% del gruppo (B)).

È quindi chiaro:

– come la probabilità che il paziente tiroidectomizzato, totalmente o quasi, manifesti ipocalcemia post-tiroidectomia (e che necessiti anche di terapia) sia elevatissima a valori patologici di PTH post-operatori;

– come tale probabilità via via decresca passando da valori patologici a valori semplicemente "bassi" del PTH (<0=16 pg/ml);

– come sia altamente improbabile che un paziente che manifesti un PTH >16 pg/ml nel post-operatorio abbia la necessità di integrazioni calcio-vitaminiche (Fig. 2).

Una correlazione statisticamente significativa ($p=0,0017$) è stata individuata, all'interno della nostra popolazione, anche tra il valore del PTH post-operatorio, ed il minimo valore calcico post-operatorio: al decremento del PTH corrispondono valori calcemici via via più patologici (Fig. 3).

Ancor più statisticamente significativa ($p=0,0002$) è risultata però la correlazione tra la variazione, in negativo, della calcemia dal pre al post-operatorio (Delta Ca) ed il valore del PTH post-operatorio (Fig. 4): al decremento del PTH post-operatorio, aumenta il valore assoluto del Delta Ca.

Rileviamo infine che, nella nostra popolazione, i casi di

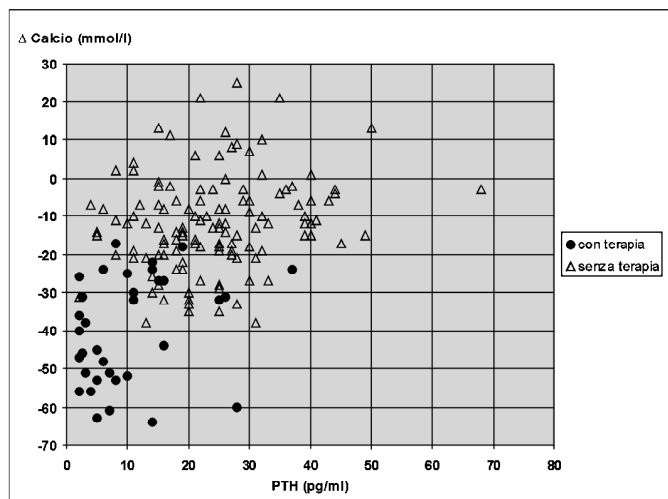


Fig. 4: Confronto tra valore postoperatorio del PTH sierico e Δ Ca (differenza tra calcemia preoperatoria e picco di ipocalcemia postoperatoria) in pazienti con e senza terapia calcio-vitaminica.

ipocalcemia/ipo-paratiroidismo post-operatori che hanno necessitato di terapia sono stati percentualmente meno numerosi dopo tiroidectomie per patologia benigna (20,32%) che a seguito di tiroidectomie per neoplasia maligna (25,64%) o, ancor più, per Gozzo tossico (25,92%).

Inoltre è da rilevare che dei 35 soggetti sottoposti a terapia calcio-vitaminica post-operatoria 28 erano stati sottoposti a tiroidectomia totale e solo 7 a tiroidectomia quasi totale.

Nonostante questa apparente predominanza delle tiroidectomie totali rispetto alle quasi totali nell'ingenerare un ipoparatiroidismo post-operatorio, rispetto alla globalità dei soggetti si calcola che la differenza percentuale tra le due classi non è statisticamente significativa: il 23,93% dei soggetti sottoposti a tiroidectomia totale è stato sottoposto a terapia calcio-vitaminica post-operatoria, contro il 15,55% dei tiroidectomizzati quasi totalmente

Discussione e Conclusioni

È ormai universalmente accettato che alla base della "sindrome" ipocalcemia post-tiroidectomia (totale o quasi totale che sia) esista un difetto di funzione delle ghiandole paratiroidi (6-9).

Tale difetto è di natura prevalentemente ischemica, conseguente alla legatura dei rami arterioli nutritivi o al "disancoramento" delle paratiroidi (eccessivamente scheletrizzate) dal parenchima tiroideo di "supporto"; altre volte è dovuto alla ablazione accidentale o volontaria delle stesse ghiandole o di parte di esse.

Indipendentemente dalla via con la quale si crea questo insulto o sacrificio paratiroidi in corso di tiroidecto-

mia, transitorio o permanente che possa poi risultare, la possibilità di prevedere la comparsa della crisi ipocalcemia post-operatoria è di notevole interesse: sia sotto il profilo clinico per poterla scongiurare con adeguata terapia profilattica; sia sotto il profilo della economia aziendale ospedaliera per poter rendere più precoce la dimissione di quei pazienti che soggiornano a lungo nei reparti di cura solo per il monitoraggio di una fluttuante calcemia.

Possiamo quindi affermare che il dosaggio del Paratormone in 1° giornata post-operatoria in pazienti tiroidectomizzati, totalmente o quasi, può essere considerato un parametro altamente affidabile per:

- 1) Prevedere l'andamento della curva calcemica post-operatoria in ciascun paziente.
- 2) Dimensionare il rischio dello sviluppo di una "sindrome" ipocalcemia indipendentemente da qualsivoglia contingente variabile operatore o paziente-dipendente, potendo altresì prevedere se tale sindrome sarà transitoria o definitiva.

Infatti, estrapolando dati di "follow-up" a 6 mesi (ancora in corso) è verisimile pensare che solamente quei pazienti del gruppo (A) che presentino un valore di PTH post-operatorio inferiore alla sensibilità del "Kit" in uso, nel nostro caso <2,5 pg/l, avranno una permanente ipocalcemia, e che i rimanenti pazienti del gruppo (A), (B) e (C) andranno invece incontro ad una graduale ripresa della funzione paratiroidi, conformemente alla quantità e capacità iperplasiogena del tessuto paratiroidi residuo.

- 3) Prevenire la crisi ipocalcemia post-operatoria con adeguata terapia calcica o calcio-vitaminica profilattica sin dalla 1° giornata post-operatoria, con tale modalità:

- solo calcica se il paziente appartiene al gruppo (C) e solo qualora sia sintomatico;
- solo calcica profilattica se il paziente appartiene al gruppo (B), associata a Vitamina D qualora diventi sintomatico;
- Calcio-vitaminica profilattica sin dal 1° giorno post-operatorio qualora appartenga al gruppo (A).

- 4) Poter decidere, già in prima giornata post-operatoria, quali pazienti sottoporre, oltre che alla suddetta terapia, a monitoraggio calcemico, evitando in tutti i pazienti con PTH > a 16 pg/l "indiscriminati" dosaggi calcemici post-operatori ed in ogni caso consentendo dimissioni più precoci, con risparmio sui costi di gestione.

Riassunto

Obiettivo: Il nostro studio si propone di verificare se il dosaggio del PTH in prima giornata postoperatoria possa rappresentare un valido indice di predittività dello sviluppo di ipocalcemia.

Materiali e metodi: Abbiamo arruolato in uno studio prospettico 162 pazienti sottoposti nel nostro Istituto dal-

l'Ottobre '99 al maggio 2000 a tiroidectomia totale o near total. Sulla base dei valori del dosaggio sierico del PTH in prima giornata postoperatoria abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi: un gruppo A di 28 pazienti con valori di PTH <10 pg/ml; un gruppo B di 34 pazienti con valori di PTH tra 10 e 16 pg/ml; un gruppo C di 100 pazienti con valori di PTH 16 pg/ml.

Risultati: 22 dei 28 pazienti (78.5%) del gruppo A hanno sviluppato ipocalcemia postoperatoria e 20 di questi (71.4%) hanno necessitato di terapia sostitutiva. Nel gruppo B 14 dei 34 pazienti (41.4%) sono diventati ipocalcemicici e 10 (29.4%) di questi hanno necessitato di terapia sostitutiva; nel gruppo C 23 dei 100 pazienti (23%) hanno sviluppato ipocalcemia dopo intervento chirurgico, ma solamente 5 di questi (5%) hanno richiesto trattamento calcio-vitaminico.

È stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa ($p=0.0017$) tra livelli di PTH sierico postoperatorio e abbassamento dei valori calcemici dopo chirurgia. Ancor più statisticamente significativa ($p = 0,0002$) è risultata la correlazione tra la variazione, in negativo, della calcemia dal pre al post-operatorio (Ca) ed il valore del PTH post-operatorio; quanto più basso il valore di PTH postoperatorio, tanto maggiore il valore assoluto di Ca .

Discussione e conclusioni: Gli Autori propongono un approccio clinico ed un protocollo di trattamento farmacologico basato sui risultati del dosaggio del PTH sierico i prima giornata postoperatoria. È una soluzione solo apparentemente più costosa, dal momento che permette di evitare il ricorso al monitoraggio plurimo giornaliero dei livelli calcemici o all'istituzione indiscriminata o tar-

diva di terapia sostitutiva, nonché rende più facile la gestione del paziente.

Parole chiave: Tiroidectomia, ipocalcemia post-tiroidectomia, paratormone

Bibliografia

- 1) Percival R.C., Hargreaves A.W., Kanis J.A.: *The mechanism of hypocalcaemia following thyroidectomy*. Acta Endocr, 109:220-226, 1985.
- 2) Watson C.G., Steed D.L., Robinson A.G., Deftos L.J.: *The role of Calcitonin and Parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy Hypocalcemia*. Metabolism, vol. 30, 6:588-589, 1981.
- 3) Piazza L., Liardo G., De Maria A., Troiano L., Terminella A., Cannizzaro A.: *La ipocalcemia post-tiroidectomia totale*. Minerva Chir, vol. 45, 18:1161-1163, 1990.
- 4) Sortino N., Puccini M., Iacconi P., Pierallini S., Miccoli P.: *Ipocalcemia transitoria dopo tiroidectomia*. Min Chir, vol. 49, 4:303-307, 1994.
- 5) Montesani C., De Milito R., Giovannini C., Manzi P., D'Amato A., Pronio A., Ribotta G.: *Tiroidectomia Totale. Correlazione tra ipocalcemia postoperatoria e livelli di Paratormone*. Chir, 10:126-130, 1997.
- 6) Peix J.K., Jabat J.M.: *Complications and sequelae de la chirurgie thyroïdienne*. Presse Med, 10:781-786, 1998.
- 7) Ohman U., Granberg P., Lindell B.: *Function of the Parathyroid glands after total Thyroidectomy*. Surg Gynecol Obstet, 146:773-778, 1987.
- 8) Sawers J.S.A., Kellet H.A., Brown N.S., Beckett G.J., Sinclair A.D.: *Does calcitonin cause hypocalcemia after thyroidectomy?* Br J Surg, 69:4566-4568, 1982.
- 9) Falk S., Bierken E., Beran D.: *Temporane postthyroidectomy hypocalcemia*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 114:168-174, 1988.

Autore corrispondente:

Prof.ssa Maria Rosa PELIZZO
Patologia Speciale Chirurgica, Policlinico
Via Giustiniani, 2
35128 PADOVA
Tel.: 049 8212251
Fax: 049 8212254

