

La sindrome dell'osso affamato

Chiara Parazzoli¹, Jacopo Chiodini^{1,2}, Elisa Cairoli³

¹Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; ²U.O. Endocrinologia, ASST Ospedale Niguarda, Milano, Italia; ³Dipartimento di Malattie Endocrine e Metaboliche, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

Autore corrispondente: Elisa Cairoli e.cairoli@auxologico.it

Introduzione

La sindrome dell'osso affamato (*hungry bone syndrome*, HBS) è una condizione di ipocalcemia severa e prolungata (persistente oltre il 4° giorno post-intervento) che rappresenta una potenziale complicanza della paratiroidectomia per iperparatiroidismo primitivo (IPP) o secondario (IPS), ma è stata descritta anche dopo tiroidectomia per tireotossicosi e, più raramente, in pazienti con metastasi ossee osteoblastiche [1-3].

La HBS deriva da un improvviso squilibrio tra formazione e riassorbimento osseo. Dopo esposizione prolungata al paratormone (PTH) o alla tireotossicosi, il turnover scheletrico è aumentato con elevato riassorbimento osseo. Dopo la chirurgia, il rapido decremento dell'ormone prima in eccesso determina una riduzione del riassorbimento osteoclastico e un aumento dell'attività osteoblastica, meccanismo ritenuto responsabile dell'ipocalcemia [1,2].

Quadro Clinico

Il quadro clinico dipende dalle anomalie elettrolitiche presenti ed è proporzionale alla loro entità. È caratterizzato per lo più da segni e sintomi tipici dell'ipocalcemia, come parestesie periorali e/o alle estremità, spasmi muscolari, segni di Chvostek e di Trousseau, fino a convulsioni generalizzate e aritmie cardiache nei casi più gravi. L'ipofosfatemia e l'ipomagnesemia, spesso associate all'ipocalcemia, possono invece causare affaticamento muscolare, astenia, nausea, vomito, tremori e tetania [1].

L'ipocalcemia prolungata da HBS entra in diagnosi differenziale con l'ipoparatiroidismo post-chirurgico (rimozione intenzionale/accidentale di tutte le paratiroidi, danno vascolare delle residue) [3].

Fattori di rischio

Sono stati descritti diversi fattori in grado di predire lo sviluppo dell'HBS (Tabella 1). Tra questi vi sono alcuni parametri biochimici pre-intervento, come i livelli di calcio, l'ipovitaminosi D ed elevati livelli di PTH e fosfatasi alcalina (ALP); sono da considerare inoltre anche l'età del paziente, la durata e il tipo di intervento chirurgico, il volume/peso dell'adenoma paratiroideo asportato per IPP. Uno dei fattori predittivi più importanti è infine l'evidenza radiologica di malattia ossea IPP-correlata [1-3].

Prevenzione

Poiché l'ipovitaminosi D rientra tra i fattori di rischio per HBS dopo paratiroidectomia, è raccomandata la supplementazione preoperatoria con colecalciferolo per normalizzare i livelli di vitamina D (25-idrossivitamina D >30 ng/mL) e per ridurre i livelli di PTH e il riassorbimento scheletrico [1].

Il trattamento preoperatorio con bisfosfonati, riducendo il turnover osseo prima dell'intervento chirurgico, è stato inoltre proposto per ridurre durata e gravità dell'ipocalcemia post-operatoria. Tuttavia, i dati disponibili, provenienti principalmente da case-reports o studi retrospettivi, sebbene incoraggianti a favore di un effetto protettivo, non sono ancora conclusivi [1,4].

Infine, l'applicazione di un protocollo che preveda la somministrazione entro 3 ore dalla paratiroidectomia di calcio citrato per os a dosaggi e schemi variabili (definiti sulla base di calcemia pre-intervento, patologia mono- o multi-ghiandola e altre variabili cliniche, come l'osteoporosi o l'obesità) sembra essere utile per evitare la comparsa di ipocalcemia sintomatica in oltre il 92% dei pazienti operati per IPT [5].

Trattamento

Negli stadi precoci dell'HBS la terapia è sovrapponibile a quella dell'ipocalcemia sintomatica acuta per altre cause e richiede generalmente una terapia parenterale: infusione endovenosa molto lenta di 100-300 mg di calcio elementare (1-3 g di calcio gluconato o 0.5-1 g di calcio cloruro diluiti in 100 mL di soluzione glucosata 5% infusi in 10-20 minuti) seguita poi dall'infusione continua per prevenire una ricaduta della calcemia (10 fiale di calcio gluconato 10% diluite in 1000 mL di soluzione glucosata 5% infuse alla velocità iniziale di 50-100 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, con monitoraggio della calcemia ed eventualmente anche del tracciato elettrocardiografico [6].

Appena possibile andrebbe comunque intrapresa anche la supplementazione con preparazioni di calcio per os (calcio carbonato sino a 3 g/die) e con metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo 0.5-2 µg/die), titolando le dosi sulla base della calcemia. Tale terapia andrà poi proseguita fino alla normalizzazione di tutti i parametri che potrà richiedere da pochi mesi fino a più di 12 mesi post-intervento nei casi più gravi [1,6].

Infine, fin dagli stadi iniziali, anche l'ipomagnesiemia, quando presente, andrebbe corretta per via endovenosa o orale, a seconda che siano richieste rispettivamente alte o basse dosi [1].

Conclusioni

La HBS è una complicanza potenzialmente grave della paratiroidectomia per IPP, IPS e della tiroidectomia per tireotossicosi. La terapia prevede l'utilizzo di dosi elevate di calcio e metaboliti attivi della vitamina D per correggere l'ipocalcemia e ripristinare un normale turnover scheletrico [1].

Pur essendo noti molteplici fattori di rischio dell'insorgenza di HBS post-operatoria, sono necessari studi prospettici per definire i trattamenti ottimali pre- e post-intervento al fine rispettivamente di ridurre il rischio di HBS e migliorare la gestione post-intervento.

Tabella 1 Fattori di rischio dell'insorgenza di HBS post-operatoria

Demografici	<ul style="list-style-type: none">• Età avanzata in IPP• Età giovane in IPS
Biochimici	<ul style="list-style-type: none">• Elevati livelli preoperatori di ALP• Elevati livelli preoperatori di PTH• Elevati livelli preoperatori di calcio in IPP• Bassi livelli preoperatori di calcio in IPS• Ipovitaminosi D• Urea elevata
Radiologici	<ul style="list-style-type: none">• Lesioni ossee IPP-correlate (es. erosioni periostali, lesioni litiche, tumori bruni)• Fratture multiple• Osteoporosi in IPP
Chirurgici/Istologici	<ul style="list-style-type: none">• Paratiroidectomia contemporanea a tiroidectomia• Tempi di intervento più lunghi• Elevato volume/peso della ghiandola paratiroidea asportata in IPP• Elevato numero di osteoclasti alla biopsia ossea

Conflitto di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Competing Interests The authors declares no competing interests.

Bibliografia

- 1) Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA (2013) Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 168(3):R45–53.
- 2) Jain N, Reilly RF (2017) Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 26(4):250-255. doi: 10.1097/MNH.0000000000000327.
- 3) Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A et al (2022) European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* 186(2):R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044.
- 4) Pal R, Gautam A, Bhadada SK (2021) Role of Bisphosphonates in The Prevention of Postoperative Hungry Bone Syndrome in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis and Need for Randomized Controlled Trials. *Drug Res (Stuttg)* 71(2):108-109. doi: 10.1055/a-1325-0351.
- 5) Vasher M, Goodman A, Politz D, Norman J (2010) Postoperative calcium requirements in 6,000 patients undergoing outpatient parathyroidectomy: easily avoiding symptomatic hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 211(1):49-54. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.019.
- 6) Turner J, Gittoes N, Selby P (2019) Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocr Connect* 8(6):X1. doi: 10.1530/EC-16-0056.