

Analisi dei fattori di rischio dell'ipoparatiroidismo transitorio e definitivo nei pazienti sottoposti a tiroidectomia

G. Cocchiara¹, M. Cajozzo^{1,2}, S. Fazzotta¹, V. D. Palumbo², G. Geraci^{1,2}, C. Maione^{1,2}, S. Buscemi^{1,2}, G. Romano^{1,2}, F. Fatica¹, G. Spinelli¹, S. Ficarella¹, A. Maffongelli¹, F. Caternicchia¹, A. I. Lo Monte^{1,2}

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo; ² Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo, Italia

Riassunto

Obiettivi. Con questa revisione della letteratura ci proponiamo di valutare quali sono i fattori che possono essere valutati nei pazienti da sottoporre a tiroidectomia ai fini di una migliore gestione preoperatoria e post-operatoria dell'ipoparatiroidismo transitorio e definitivo.

Discussione. L'ipoparatiroidismo transitorio è una complicanza potenzialmente grave che include una vasta gamma di segni e sintomi che permangono solo per poche settimane dopo l'intervento chirurgico. L'ipoparatiroidismo definitivo si verifica quando è necessario un trattamento medico per un periodo maggiore di 12 mesi. I fattori di rischio che ne possono influenzare l'insorgenza in seguito ad interventi di tiroidectomia sono molteplici: biochimici preoperatori e post operatori, il sesso femminile, la malattia di Graves e le malattie neoplastiche della tiroide, l'abilità del chirurgo e la tecnica chirurgica utilizzata. Il trattamento medico prevede la somministrazione di calcio, vitamina D e talvolta magnesio.

Conclusioni: Anche se i fattori biologici e biochimici legati al paziente ricoprono una certa importanza nella correlazione con l'ipoparatiroidismo, riteniamo che i fattori causali più importanti sono da correlare alle variabili intraoperatorie come l'esperienza del chirurgo e la tecnica utilizzata che deve mirare alla visualizzazione e al rispetto in situ delle paratiroidi. *Clin Ter 2017; 168(4):e271-277. doi: 10.7417/CT.2017.2019*

Parole chiave: calcio, fattori di rischio, ipoparatiroidismo, paratormone, tiroidectomia

Introduzione

L'ipoparatiroidismo transitorio e definitivo è una complicanza che si può verificare in seguito ad interventi di tiroidectomia, subtotale o totale, ed ha un'incidenza molto variabile secondo quanto viene riportato (1-3). L'ipoparatiroidismo transitorio può avere un'incidenza compresa tra lo 0,4% e il 26,8% negli interventi di tiroidectomia subtotale (4-6), mentre negli interventi di tiroidectomia totale può avere un'incidenza maggiore e variabile dal 19% al 38% (7). L'ipocalcemia permanente dopo tiroidectomia subtotale si può verificare nel 1,9%-2,5% (5,8) e nello 0,3% dopo tiroidectomia totale (7,9).

Abstract

Risk factors' analysis of transient and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy

Aims. This review evaluates those main risk factors that can affect patients undergoing thyroidectomy, to reach a better pre- and post-operative management of transient and permanent hypoparathyroidism.

Discussion. The transient hypoparathyroidism is a potentially severe complication of thyroidectomy, including a wide range of signs and symptoms that persists for a few weeks. The definitive hypoparathyroidism occurs when a medical treatment is necessary over 12 months. Risk factors that may influence the onset of this condition after thyroidectomy include: pre- and post-operative biochemical factors, such as serum calcium levels, vitamin D blood concentrations and intact PTH. Other involved factors could be summarized as follow: female sex, Graves' or thyroid neoplastic diseases, surgeon's dexterity and surgical technique. The medical treatment includes the administration of calcium, vitamin D and magnesium sometimes.

Conclusions. Although biological and biochemical factors could be related to iatrogenic hypoparathyroidism, the surgeon's experience and the used surgical technique still maintain a crucial role in the aetiology of this important complication. *Clin Ter 2017; 168(4):e271-277. doi: 10.7417/CT.2017.2019*

Key words: calcium, hypoparathyroidism, parathyroid hormone, risk factors, thyroidectomy

L'ipoparatiroidismo transitorio è una complicanza potenzialmente grave che include una vasta gamma di segni e sintomi e dall'analisi della letteratura si evince che vi sono diversi criteri e parametri per definirla dal momento che i fattori predisponenti sono diversi. Nella maggior parte dei casi l'ipoparatiroidismo transitorio permangono solo per poche settimane dopo l'intervento chirurgico (1-3): clinicamente si manifesta con i segni di Chvostek e di Trousseau, talvolta anche con convulsioni e laringospasmo. L'ipocalcemia di solito è successiva alla riduzione sierica del paratormone (PTH) (10) e, in letteratura, alcuni autori considerano soltanto l'ipocalcemia sintomatica, mentre altri anche quella asintomatica evidenziata dagli esami laboratoristici

Corrispondenza: Prof. Attilio Ignazio Lo Monte, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo, Italia. Via del Vespro 129, 90127 Palermo. Phone: +39 091 6553743 ; +393297506851. Fax: +390916552666. E-mail: attilioignazio.lomonte@unipa.it

(11,12). L'ipocalcemia può anche essere transitoria e viene definita quando il calcio ionizzato è <1.16 mmol/l e i segni e sintomi necessitano di un trattamento medico per meno di 12 mesi.

L'ipoparatiroidismo di laboratorio è definito quando si realizza una diminuzione dei livelli di paratormone <12 pg/ml accompagnato da una riduzione della calcemia e da una iperfosforemia (10). Il trattamento prevede il "parathyroid splinting" con la somministrazione di calcio, 1,25 didrossicolecalciferolo e talvolta di magnesio (13): in questo modo viene ottimizzato il livello sierico di calcio e aumentato il trasporto enterale con un conseguente maggiore trasporto attivo (10).

L'ipoparatiroidismo definitivo si verifica quando è necessario un trattamento medico per un periodo maggiore di 12 mesi e i pazienti si presentano instabili, difficili da gestire e hanno una significativa morbilità associata (10). Il trattamento si basa sulla somministrazione di calcio e vitamina D e talvolta magnesio (10). I fattori di rischio che ne possono influenzare l'insorgenza post-tiroidectomia sono molteplici: biochimici, legati al sesso, all'età del paziente, al tipo di malattia della tiroide e alla tecnica chirurgica utilizzata sia nella tiroidectomia subtotala che totale alla quale possono seguire la lesione diretta delle ghiandole paratiroidi, la devascularizzazione (arteriosa o la ostruzione del ritorno venoso) o l'asportazione iatrogena delle ghiandole paratiroidi stesse (14-16).

Abbiamo effettuato una ricerca utilizzando le seguenti parole chiave "hipoparathyroidism medical treatment, hypoparathyroidism risk factors, thyroidectomy, parathormone (PTH), hypoparathyroidism review" sui principali motori di ricerca MEDLINE (interfaccia PubMed), ISI Web of Science, Scopus selezionando gli articoli più rilevanti presenti in letteratura dal 2010 al 2017.

Con questa revisione ci proponiamo di valutare quali sono i fattori che possono essere valutati, nei pazienti da sottoporre a tiroidectomia totale o subtotala, indipendentemente dalla patologia per la quale è stata posta l'indicazione chirurgica, ai fini di una migliore gestione preoperatoria e post-operatoria dell'ipoparatiroidismo transitorio e definitivo.

Calcio e vitamina D preoperatori

Alcuni autori, in uno studio eseguito su 117 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, hanno dosato il PTH intraoperatorio (17,18) e hanno riscontrato che i pazienti con una concentrazione di calcio preoperatorio più basso avevano un significativo aumento dell'incidenza di ipocalcemia transitoria (19,21); si è evidenziato, inoltre, che il gruppo dei pazienti con ipoparatiroidismo transitorio, oltre ad avere una calcemia post-operatoria più bassa, aveva anche un PTH intraoperatorio significativamente più basso (21). In un altro studio eseguito su 1742 pazienti, con malattia di Graves sottoposti a tiroidectomia subtotala, valutando 15 possibili fattori di rischio per la tetania post-operatoria mediante un'analisi statistica univariata, si è dimostrato che 10 parametri erano stati significativi ($p < 0,05$): il sesso, il tempo necessario per l'intervento chirurgico, la perdita di sangue, il livello di calcio sierico preoperatorio, il peso stimato

della tiroide residua, le dimensioni del gozzo, la quantità di tessuto tiroideo asportato, la fosfatasi alcalina sierica, l'età del paziente e il livello delle immunoglobuline anti recettore per il TSH (TBII) si associavano ad un aumento significativo di ipoparatiroidismo transitorio; all'analisi multivariata, inoltre, nei pazienti di sesso femminile i fattori di rischio per la tetania post-operatoria erano: il livello sierico di calcio preoperatorio più basso, l'età più giovane, la concentrazione sierica della fosfatasi alcalina più alta, il volume del gozzo, il valore più alto di TBII (ordine decrescente di significatività) (22). Gli stessi autori concludono che questo gruppo di pazienti può essere preventivamente trattato con una dieta appropriata e un'integrazione di calcio preoperatorio (22). Riguardo all'influenza che la carenza di Vitamina D potrebbe avere sull'ipoparatiroidismo transitorio, i risultati riportati dagli studi in letteratura sono controversi e per questo vi sono diverse possibili spiegazioni: tutti gli studi sono retrospettivi con un relativo basso numero di pazienti selezionati; la definizione di carenza di vitamina D e l'ipocalcemia varia tra gli studi riportati; la terapia sostitutiva con calcio e Vitamina D è variabile (23). Secondo Chia SH et al. (24) non vi è alcuna correlazione tra i livelli di vitamina D preoperatoria e il livello più basso di calcio post-tiroidectomia. Sam et al. riportano, inoltre, che non vi era differenza statisticamente significativa tra i pazienti con (37,5%) e senza deficit (39,7%) di vitamina D (vitamina D preoperatoria <25 ng/mL) che avevano ipocalcemia transitoria, mentre avevano livelli di fosfato preoperatori significativamente più alti (25). Di contro, altri studi, hanno evidenziato che bassi livelli preoperatori di vitamina D si associavano ad un aumentato rischio di ipocalcemia post-tiroidectomia (26,27). Secondo Erbil Y et al., inoltre, i pazienti con età avanzata e bassi livelli sierici di 25-OHD preoperatori dovrebbero essere sottoposti alla somministrazione di calcio e vitamina D dopo la tiroidectomia totale per evitare ipocalcemia post-operatoria e diminuire degenza ospedaliera (28).

Fattori legati alla chirurgia

Al fine di evitare potenziali lesioni della ghiandole paratiroidi ogni chirurgo deve avere un'accurata conoscenza anatomica delle ghiandole, dei rapporti con la tiroide e della vascularizzazione delle stesse. La manipolazione delle paratiroidi durante un intervento di tiroidectomia, anche senza che esse vengano rimosse, può portare alla produzione o al rilascio di PTH e, data la breve emivita dello stesso (3-5 minuti) (29), può causare un calo temporaneo della calcemia associato ad una iperfosforemia e ipomagnesemia. Nei casi di tiroidectomia totale per malattia di Graves o tiroidite di Hashimoto è riportato un aumento del rischio di ipoparatiroidismo transitorio (30). In uno studio di Promberger R. et al. è stata valutata l'ipocalcemia transitoria nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e sub-totale dosando il PTH intraoperatorio in tre gruppi di pazienti e correlandolo alla visualizzazione intraoperatoria delle paratiroidi: si deduceva che si avevano dei cali di PTH intraoperatori significativamente più alti nei pazienti nei quali le paratiroidi erano pallide o avevano subito un autotrapianto rispetto a quelli nei quali le paratiroidi erano normalmente visualizzate e normalmente colorate (31).

L'autotrapianto può essere eseguito selettivamente quando durante l'intervento chirurgico si visualizza una paratiroide rimossa accidentalmente o devascularizzata. È riportato in letteratura che nei pazienti sottoposti ad autotrapianto selettivo si aveva un'incidenza di ipoparatiroidismo transitorio significativamente più alta, mentre si osservava una riduzione significativa dell'incidenza di ipoparatiroidismo permanente (32-35). In un vasto studio retrospettivo, eseguito su 1196 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale, emerge invece che l'incidenza di ipocalcemia transitoria era significativamente più alta nei pazienti con malattia di Graves, mentre il numero delle paratiroidi trapiantate influenzava i tassi di ipoparatiroidismo temporaneo e non di quello permanente (36).

Le misure intraoperatorie per diminuire l'ipocalcemia transitoria e permanente includono una ricerca sistematica delle paratiroidi con visualizzazione e risparmio di almeno due di loro (1,37) e un'attenta tutela della vascolarizzazione con una meticolosa dissezione del grasso peri-ghiandolare (38,39) e nel caso di utilizzo di bisturi a ultrasuoni tenere in considerazione l'eventuale dispersione di calore (40). Thomasch O et al. documentano che l'identificazione di meno di due paratiroidi durante l'intervento chirurgico aumenta il rischio di ipoparatiroidismo transitorio (40). Altre casistiche, riportate in letteratura, evidenziano, invece, risultati controversi rispetto a quelli sopra citati (41-44). In uno studio di Praženica P et al. si osserva che la visualizzazione da 3 fino a 4 paratiroidi era significativamente associato ad un rischio più alto di ipocalcemia temporanea e permanente rispetto al gruppo di pazienti nei quali ne venivano identificate due o nessuna (45) come ad esempio nel caso in cui le ghiandole fossero intracapsulari o molto aderenti alla capsula della tiroide (45). Se, infatti, le paratiroidi sono separate dalla capsula tiroidea possono essere facilmente conservate senza alcuna manipolazione; se invece sono attaccate alla capsula della tiroide, come accade più frequentemente, allora devono essere accuratamente separate e la legatura dell'arteria tiroidea inferiore deve essere terminale e peri-capsulare (11,12,14,20). Secondo Halsted and Evans le arterie paratiroidi sono delle arterie terminali che originano dalle arterie tiroidee inferiori (ITA), pertanto per preservarne la vascolarizzazione è necessario non legare l'ITA all'origine (46). Curtis GM, invece, dimostra che esistono delle anastomosi tra le arterie paratiroidi e il tessuto tiroideo che rimane in situ dopo tiroidectomia subtotale (47). Alcuni studi riportano, infatti, che la vascolarizzazione delle paratiroidi può essere vicariata da circoli anastomotici con le arterie peritracheali e/o periesofagee. Altri autori sostengono, inoltre, che dopo la legatura sperimentale dell'ITA si aveva un decremento di un terzo del flusso arterioso documentato alla flussimetria mediante doppler (48-50) e gli stessi suggeriscono inoltre che vi sono dei circoli anastomotici tra il tessuto tiroideo e le paratiroidi inferiori e tra il tessuto connettivo che separa le paratiroidi dai lobi tiroidei. Tali circoli collaterali sarebbero sufficienti a supplire la vascolarizzazione delle paratiroidi e preservarne la funzione. Secondo i risultati riportati da Nies H et al, su un campione di 100 pazienti affetti da gozzo nodulare non tossico, sottoposti a tiroidectomia subtotale, non vi erano differenze statisticamente significative sul rischio di ipocalcemia post-operatoria tra il gruppo di pazienti sottoposti alla legatura dell'ITA nelle branche ter-

minale e quelli sottoposti a legatura tronculare (51). In un nostro studio eseguito in modo prospettico randomizzato su 124 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale che valutava gli effetti sull'ipoparatiroidismo transitorio e permanente della legatura dell'ITA tronculare rispetto a quella terminale emerge che la percentuale di ipocalcemia transitoria (nelle prime 24-48 ore) era significativamente più bassa nei pazienti nei quali si eseguiva una legatura terminale e non vi erano differenze significative riguardo l'ipoparatiroidismo permanente (20). Da Lee D Y et al. viene riportato che la conservazione della vena tiroidea inferiore bilateralmente, negli interventi di tiroidectomia totale e nella dissezione centrale dei linfonodi del collo, è vantaggiosa nel ridurre la ipocalcemia transitoria e ottenere un recupero più veloce dopo l'intervento chirurgico (16). Secondo altri autori il vantaggio della legatura distale dei rami dell'ITA sembra essere limitato al periodo post-operatorio sull'andamento del PTH e del calcio sierico, mentre nei successivi giorni del postoperatorio si evidenziava una somiglianza dei risultati tra le tecniche: la scelta tra le due tecniche dipende dall'esperienza del chirurgo (52).

Da uno studio multicentrico longitudinale di Puzziello A et al. eseguito su 2631 pazienti sottoposti a tiroidectomia si evince che la percentuale di ipocalcemia transitoria clinicamente manifesta era significativamente più alta nei pazienti nei quali le paratiroidi venivano identificate e conservate rispetto a quelli in cui non veniva eseguita; in più è stato dimostrato che l'identificazione delle paratiroidi aveva un ruolo importante nel prevenire l'ipocalcemia permanente (19). Nei casi di reinterventi sulla tiroide la percentuale di rischio di ipoparatiroidismo transitorio è paragonabile al rischio di ipoparatiroidismo transitorio in seguito a tiroidectomia subtotale (53), mentre il rischio di ipoparatiroidismo permanente è più elevato ed è stimato intorno al 6,6% dei casi (54). Tale percentuale diminuisce significativamente se eseguita da chirurghi esperti e avendo maggiore cura nei difficili processi di dissezione (55).

Esperienza del chirurgo e tipo di ospedale

È riportato in letteratura che l'alto volume operatorio del chirurgo contribuisce alla diminuzione della morbilità e della mortalità in procedure chirurgiche ad alto rischio, come gli interventi cardiovascolari e quelli oncologici (56-58). Negli ultimi anni l'endocrino-chirurgia è divenuta una sottospecialità distinta della chirurgia generale e il suo ambito si è progressivamente ampliato fino a comprendere le malattie della tiroide, delle paratiroidi, delle ghiandole surrenali e del pancreas neuroendocrino (59). In endocrino-chirurgia, le relazioni tra il volume operatorio del chirurgo e i risultati in termini di morbilità e mortalità operatoria sono state poco studiate. Sosa JA et al. hanno valutato l'effetto dell'esperienza del chirurgo sui risultati dopo tiroidectomia e hanno evidenziato che i chirurghi che svolgono più di 100 tiroidectomie durante un periodo di 5 anni avevano tassi di complicità più basse, una degenza ospedaliera più breve e anche una minore incidenza di ipoparatiroidismo transitorio (60). Secondo Stavrakis et al. i chirurghi che eseguivano più di 100 interventi l'anno avevano tassi di morbilità significativamente più bassi, mentre, non vi erano differenze

significative per quanto riguarda il volume di interventi per ospedale (61). Dall'analisi dei dati di altri autori, invece, si evince come il volume operatorio più basso di un ospedale si associava con una incidenza più alta di ipocalcemia post operatoria (62).

Fattori correlati al paziente e alla patologia della tiroide

Riguardo al fattore "età del paziente" i dati riportati in letteratura sono controversi: alcuni autori evidenziano che l'età avanzata è un fattore di rischio in quanto associata ad un aumento dell'incidenza di ipocalcemia transitoria (28,63-65). Secondo Thomusch O et al. infatti, l'età avanzata aumenta il rischio di ipoparatiroidismo transitorio dal momento che in seguito al trauma operatorio le ghiandole paratiroidi hanno una minore capacità di recupero funzionale (66).

Altri studi, di contro, riportano che la giovane età possa essere un fattore di rischio per l'ipocalcemia postoperatoria (22, 59,67,68).

Le patologie autoimmuni della tiroide, quali la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Graves, aumentano il rischio di ipoparatiroidismo transitorio dopo tiroidectomia totale (30) come anche i pazienti che hanno disturbi inerenti l'assorbimento del calcio e della vitamina D e nel caso di pazienti che hanno subito interventi chirurgici di chirurgia bariatrica (69). Pertanto, è stato sottolineato come la patologia per la quale è posta l'indicazione alla tiroidectomia può influenzare l'ipocalcemia transitoria e permanente. I pazienti con patologia maligna che subiscono una dissezione del comparto centrale dei linfonodi del collo hanno un rischio maggiore di andare incontro a ipocalcemia transitoria e definitiva (9,19,37,38,70-73). È riportato, inoltre, in letteratura che i pazienti con malattia di Graves che vengono sottoposti a tiroidectomia totale avevano una maggiore incidenza di ipocalcemia transitoria ma non di quella permanente (74-76). Altri fattori che incrementano l'incidenza di ipocalcemia transitoria nei pazienti sottoposti a tiroidectomia sono: la durata maggiore della malattia di Graves (77), lo stadio avanzato di neoplasia tiroidea (78), il trattamento preoperatorio con β -bloccanti (59), le tiroiditi (21), l'uso e il periodo di somministrazione dei farmaci antitiroidei e il periodo di somministrazione (79) e l'uso di cortisone (59).

PTH Intraoperatorio e postoperatorio

Il PTH intraoperatorio (IOPTH) si riferisce alla misurazione del PTH rilevato su campioni di sangue durante e subito dopo l'intervento ad esempio 5, 10, 20 minuti dopo la tiroidectomia (80,83). Il dosaggio dell'IOPTH risulterebbe utile come valore predittivo di ipocalcemia post operatoria ai fini della gestione del paziente e per un'eventuale programmazione della dimissione. I vantaggi possono, inoltre, orientare per un autotrapianto delle paratiroidi e/o l'integrazione di calcio nell'immediato post operatorio (82). Anche se alcuni autori riportano che vi sono gruppi di pazienti che con valori normali di PTH intraoperatorio possono sviluppare ipocalcemia transitoria (83), altri evidenziano che se

il PTH intraoperatorio, rilevato alla fine dell'intervento chirurgico, era >1 pmol/L allora il paziente poteva essere dimesso il giorno stesso dell'intervento; inoltre, secondo gli stessi, l'associazione tra ipocalcemia transitoria e bassi livelli di PTH intraoperatorio era indipendente dal numero delle paratiroidi identificate e da quelle autotrapiantate (21). Secondo Rutledge JR et al. se il PTH dopo 20 minuti dall'intervento chirurgico era >10 ng/mL poteva essere dimesso il giorno dell'intervento (84). Nel dosaggio del PTH post operatorio, invece, è stato visto che bassi livelli di PTH a 30 minuti e a 5 giorni dopo l'intervento di tiroidectomia totale si associavano a ipocalcemia transitoria e l'associazione era indipendente rispetto ai livelli preoperatori di 25-idrossi-vitamina D e di calcio post operatorio (61,85,86). I pazienti, di contro, che hanno una concentrazione di PTH post operatorio normale e un'ipocalcemia transitoria possono avere una carenza di vitamina D, un ipoparatiroidismo secondario o semplicemente un'emodiluzione del prelievo ematochimico (21,83,85,87). Da uno studio di Hermann M et al. si evince che i bassi livelli di PTH totale <6 pg/dl post operatorio rilevati 3 ore dopo l'intervento di tiroidectomia totale erano predittivi di ipocalcemia transitoria e persistente (88).

Conclusioni

L'ipocalcemia transitoria e permanente sono una complicanza temuta nella chirurgia della tiroide. In questa revisione della letteratura, si evince come i fattori che possono influenzare l'ipoparatiroidismo post operatorio e permanente sono molteplici: fattori biochimici preoperatori e post operatori, quali la calcemia, i livelli di vitamina D, il PTH intraoperatorio e postoperatorio e altri come il sesso femminile, la malattia di Graves e le malattie neoplastiche della tiroide possono essere usati come predittivi. L'età del paziente, invece, è un parametro controverso dal momento che sia l'età avanzata che non possono influenzare l'ipocalcemia post operatoria.

Anche se i fattori biologici e biochimici legati al paziente ricoprono una certa importanza nella correlazione con l'ipoparatiroidismo transitorio e permanente, noi riteniamo che i fattori causali più importanti sono da correlare alle variabili intraoperatorie come l'esperienza del chirurgo e la tecnica utilizzata che deve mirare alla visualizzazione e al rispetto in situ delle stesse e della loro vascolarizzazione sia venosa che arteriosa evitando il danno meccanico e/o termico e la rimozione accidentale.

Bibliografia

1. Pattou F, Combemale F, Fabre S et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22:718-24
2. Costanzo M, Marziani A, Condorelli F et al. Post-thyroidectomy hypocalcemic syndrome: predictive value of early PTH. Preliminary results. *Ann Ital Chir* 2010; 81:301-5
3. Gervasi R, Orlando G, Lerose MA et al. Thyroid surgery in geriatric patients: a literature review. *BMC Surg* 2012; 12(1):S16

4. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter. *Int Surg* 1998; 83:202-4
5. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P et al. Subtotal and near total versus total thyroidectomy for the management of multinodular goiter. *World J Surg* 2008; 32:1546-51
6. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, et al. Non-toxic multinodular goitre: which surgery? *Ann Ital Chir.* 2001 Nov-Dec;72(6):647-51; discussion 652. Italian. PubMed PMID: 12061215.
7. Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br. J. Surg.* 2014; 101:307-20
8. Colak T, Akca T, Kanik A et al. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region. *ANZ J Surg* 2004; 74:974-8
9. Romano G, Luna E, Cocchiara G et al. The surgical treatment of nodular thyroid lesions: our experience. Analysis of 462 cases. *G Chir* 2004; 25(1-2):23-6
10. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism--definitions and management. *Endocr Pract* 2015; 21(6):674-85
11. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, et al. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann. Surg* 2004; 24:18-25
12. Rosato L, Avenia N, Bernante P, 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
13. Islam S, Al Maqbali T, Howe D, et al. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: early post-operative parathyroid hormone assay as a risk stratification and management tool. *J Laryngol Otol* 2014; 128:274-8
14. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24:891-e897
15. Shaha AR, Jaffe BM. Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 1998; 19:113-7
16. Lee DY, Cha W, Jeong WJ et al. Preservation of the inferior thyroidal vein reduces post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope.* 2014; 124(5):1272-7.
17. Gioviale MC, Damiano G, Altomare R, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone: A Copernican revolution in the surgical treatment of hyperparathyroidism. *Int J Surg.* 2016; 28(1):99-102
18. Gioviale MC, Gambino G, Maione C, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for hyperparathyroidism in waiting list and kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2006; 38(4):1003-5
19. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine* 2014; 47:537-42
20. Cocchiara G, Cajozzo M, Amato G, et al. Terminal ligation of inferior thyroid artery branches during total thyroidectomy for multinodular goiter is associated with higher postoperative calcium and PTH levels. *J Visc Surg* 2010; 147(5):329-32
21. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg* 2012; 36:1300-6
22. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, et al. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:71-7
23. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg* 2012; 204:888-94
24. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, et al. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:41-5
25. Sam AH, Dhillon WS, Donaldson M, et al. Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:388-93
26. Dralle H. Postoperative hypoparathyroidism: central neck dissection is a significant risk factor [article in German]. *Chirurg* 2012; 83:1082
27. Thyroid Cancer Alliance. International thyroid cancer patient survey 2010. Available at: http://www.thyroidcanceralliance.org/files/survey_presentation_all_results_20101027.pdf.
28. Erbil Y, Barbaros U, Temel B et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on. *Am J Surg* 2009; 197:439-46
29. Leiker AJ, Yen TW, Eastwood DC et al. Factors that influence parathyroid hormone half-life: determining if new intraoperative criteria are needed. *JAMA Surg* 2013; 148:602-6
30. Ebrahimi H, Edhouse P, Lundgren CI et al. Does autoimmune thyroid disease affect parathyroid auto transplantation and survival? *ANZ J Surg* 2009 ;79:383-5
31. Promberger R, Ott J, Kober F et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for auto transplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid* 2010; 20:1371-5
32. Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid auto transplantation during thyroidectomy. *Surgery* 2001;129:318-23
33. Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg* 1996; 223:472-80
34. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 1998;124:1081-7
35. Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, et al. The impact of parathyroid auto transplantation during bilateral surgery for Graves' disease on postoperative hypocalcemia. *Endocr Regul* 2008; 42:39-44
36. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, et al. Parathyroid auto transplantation during total thyroidectomy--does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg* 2005; 29:629-31
37. Conzo G, Pasquali D, Bellastella G, et al. Total thyroidectomy, without prophylactic central lymph node dissection, in the treatment of differentiated thyroid cancer. Clinical retrospective study on 221 cases. *Endocrine* 2013; 44:419-25
38. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, et al. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorinolaringol Esp* 2008; 59:321-4
39. Testini M, Rosato L, Avenia N, et al. The impact of single parathyroid autotransplantation during thyroid surgery on postoperative hypoparathyroidism: a multicenter study. *Transp. Proc* 2007; 39:225-30
40. Calò PG, Pisano G, Medas F, et al. The use of the harmonic scalpel in thyroid surgery. Our experience. *Ann Ital Chir.* 2012 Jan-Feb;83(1):7-12. PubMed PMID: 22352209

41. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J et al. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998; 176:71-5
42. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, et al. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy? A prospective study. *Laryngoscope* 2013; 123:2324-8
43. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg* 2005; 29:1539-43
44. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 2007; 121:237-41
45. Praženica P, O'Keefe L, Holý R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcemia. *Head Neck* 2015; 37(3):393-9
46. Halsted WS, Evans HM. The parathyroid glandules: their blood supply and their preservation in operation upon the thyroid gland. *Ann Surg* 1907; 46:489-506
47. Curtis GM. The blood supply of the human parathyroids. *Surg Gynecol Obstet* 1903; 51:805-9
48. Ander S, Johansson K, Smeds S. Blood supply and parathyroid hormone secretion in pathological parathyroid glands. *World J Surg* 1996; 20:598-602
49. Ander S, Johansson K, Smeds S. In situ preservation of the parathyroid glands during operations on the thyroid. *Eur J Surg* 1997; 163:33-7
50. Johansson K, Ander S, Lennquist S, et al. Human parathyroid blood supply determined by laser-doppler flowmetry. *World J Surg* 1994; 18:417-21
51. Nies C, Sitter H, Zielke A, et al. Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1994; 81:1757-9
52. Romano G, Scerrino G, Profita G et al. Terminal or truncal ligation of the inferior thyroid artery during thyroidectomy? A prospective randomized trial. *Int J Surg* 2016; 28(1):13-6
53. Muller PE, Jakoby R, Heinert G. Surgery for recurrent goitre: its complications and their risk factors. *Eur J Surg* 2001; 167: 816-21
54. Rodríguez-Cuevas S, Labastida-Almendaro S, Briceño-Ancón N, et al. Reintervention to complete the surgical treatment of thyroid cancer. Indications and histopathological findings. *Gac Med Mex* 1998; 134(6):677-83. Spanish. PubMed PMID: 9927774
55. Pironi D, Pontone S, et al. Prevention of complications during reoperative thyroid surgery. *Clin Ter* 2014; 165(4):e285-90. doi: 10.7417/CT.2014.1744
56. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349:2117-27
57. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007; 94:145-61
58. Martling A, Cedermark B, Johansson H, et al. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:1008-13
59. Pasięka JL. Kindred spirits of the endocrines: the training of the future endocrine surgeons. *J Surg Oncol* 2005; 89:202-5
60. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998; 228:320-30
61. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery* 2007; 142(6):887-99
62. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, et al. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg* 2012; 36(8):1933-42
63. Kamer E, Unalp HR, Erbil Y, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg* 2009; 7:466-71
64. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey NV, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg* 2007; 142:1182-7
65. Lindblom P, Westerdaal J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002; 131:515-20
66. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24(11):1335-41
67. Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010; 20: 1279-83
68. Gentileschi P, Gacek IA, Manzelli A, et al. Early (1 hour) post-operative parathyroid hormone (PTH) measurement predicts hypocalcaemia after thyroidectomy: a prospective case-control single-institution study. *Chir Ital* 2008; 60: 519-28
69. McKenzie TJ, Chen Y, Hodin RA, et al. Recalcitrant hypocalcemia after thyroidectomy in patients with previous Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery* 2013; 154:1300-1306; discussion 1306.
70. Marrazzo A, Taormina P, David M, et al. Thyroid carcinoma: from diagnosis to therapy. *Chir Ital* 2008 Sep-Oct; 60(5):685-95. Italian. PubMed PMID: 19062491
71. Calò PG, Medas F, Pisano G, et al. Differentiated thyroid cancer: indications and extent of central neck dissection--our experience. *Int J Surg Oncol* 2013; 2013:625193. doi: 10.1155/2013/625193. Epub 2013 Sep 26
72. Sorrentino F, Atzeni J, Romano G, et al. Differentiated microcarcinoma of the thyroid gland. *G Chir* 2010 Jun-Jul; 31(6-7):277-8. Italian. PubMed PMID: 20646369
73. Calò PG, Erdas E, Medas F, et al. Late Bleeding after Total Thyroidectomy: Report of Two Cases occurring 13 Days after Operation. *Clin Med Insights Case Rep.* 2013 Oct 23; 6:165-70. doi: 10.4137/CCRep.S13024. eCollection 2013
74. Welch KC, Mc Henry CR. Totalthyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res* 2011; 170:96-9
75. Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007; 77:15-9
76. Chiang FY, Lin JC, Wu CW, et al. Morbidity after total thyroidectomy for benign thyroid disease: comparison of Graves' disease and non-Graves' disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22:554-9
77. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S, et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011; 201:685-91
78. Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, et al. Risks of complication following thyroidectomy. *J Gen Intern Med* 1998; 13: -31
79. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease

- for prediction of postoperative tetany. *World J Surg* 2005; 29: 1282-7
80. Gioviale MC, Gambino G, Maione C, et al. Use of monitoring intraoperative parathyroid hormone during parathyroidectomy in patients on waiting list for renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(6):1775-8
81. Randolph GW. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013: 456
82. Cranshaw IM, Moss D, Whineray-Kelly E, et al. Intraoperative parathormone measurement from the internal jugular vein predicts post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:699-702
83. Huang SM. Do we over treat post-thyroidectomy hypocalcaemia? *World J Surg* 2012; 36:1503-8
84. Rutledge JR, Siegel ER, Belcher R, et al. Barriers to same day discharge of total and completion thyroidectomy patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:770-4
85. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg*. 2011;5(2):324-30
86. Diez Alonso M, Sanchez Lopez JD, Sanchez-Seco Pena MI, et al. Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Cir Esp* 2009; 85:96-102
87. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, 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
88. Hermann M, Ott J, Promberger R, et al. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg* 2008; 95:1480-7