

HIRURŠKO LEČENJE GRAVESOVE BOLESTI TOTALNA TIROIDEKTOMIJA DA ILI NE?

Aleksandar Diklić

S a ž e t a k: Gravesova bolest je ozbiljan medicinski problem. Hirurgija se primenjuje u odabranim slučajevima i zasniva svoj efekat na odstranjenju tkiva efektnog organa. Postoperativna funkcija zavisi od veličine ostatka tiroidnog tkiva.

Do pre nekoliko godina bilateralna subtotalna lobektomija je najčešće primenjivana u hirurškom lečenju Gravesove bolesti.

Po rezultatima prospektivne kliničke studije na 60 izabranih bolesnika operisanih zbog Gravesove bolesti od 1996-2000 godine, uticaj na funkciju ostatka ima viši preoperativni nivo antitiroidnih antitela, stepen limfocitne infiltracije, broj i veličina intratiroidnih limfnih folikula, pol kao i tip operativne procedure. Ovi rezultati promenili su operativnu strategiju ka radikalnijim procedurama.

Od 1995. do 2004. u Centru za endokrinu hirurgiju operisan je 1061 bolesnik zbog Gravesove bolesti, 106 muškaraca i 955 žena. Učinjena je totalna tiroidektomija kod 438, bilateralna subtotalna kod 327, totalna lobektomija na jednoj i subtotalna na drugoj strani kod 297 od kojih kod 61 je tkivo ostavljeno u predelu gornjeg pola samo jedne strane. Paraliza rekurensa i postoperativni hipoparatiroidizam nađen je kod manje od 2% bolesnika. Recidiv u ostatku zabeležen je samo posle obostrane subtotalne lobektomije kod 3% bolesnika.

Poboljšana operativna tehnika, povoljni efekti na autoimune procese i radikalna kontrola bolesti čine da je totalna tiroidektomija danas najčešće primenjivana procedura kod Gravesove bolesti u specijalizovanim centrima. Doživotna supstitucija tiroksinom je prihvatljiva jer je lek dostupan svuda u svetu.

Iako se ne primenjuje često, subtotalna tiroidektomija ima svoje mesto čak i danas, pod uslovom da: 1. nem tumora u štitastoj žlezdi koji bi zahtevao totalnu tiroidektomiju; 2. nema pridruženih bolesti koje bi zahtevale specijalnu pripremu koju bi trebalo ponoviti u slučaju recidiva; 3. nema izražene autoimune bolesti kao, na primer, ozbiljne oftalmopatije ili miastenije što bi ukazivalo na veći rizik recidiva; 4. izvežban hirurg koji zna proceduru; 5. ako bolesnik ne prihvata totalnu tiroidektomiju.

Ostatak može da se sačuva samo na jednoj strani u predelu gornjeg pola, daleko od bitnih struktura koje bi se mogle oštetiti u slučaju kasnije operacije recidiva. Procedura je nazvana atipična subtotalna lobektomija.

S u m m a r y: Graves disease is serious medical problem. Surgery is applied in selected cases to control the disease by removing the functioning tissue of the target organ. Postoperative function depends upon the amount of the remnant thyroid tissue.

Several years ago, subtotal bilateral lobectomy was the most common surgical procedure in Graves's disease. Upon the prospective clinical study of 60 patients operated from 1996-2000, influence on the postoperative function of the remnant have the higher preoperative

antithyroid antibodies, degree of lymphocyte infiltration, number and the size of intrathyroid lymph follicles, sex and the type of the operative procedure. These results changed the operative strategy towards more radical excision.

From 1995 to 2004 we operated upon 1061 patient with Graves disease, 106 men and 955 women. Total thyroidectomy was done in 438, bilateral subtotal in 327, total on one and subtotal on the other side in 297 of which in 61 the remnant was in the region of upper pole on one side. Recurrent nerve palsy and postoperative hypoparathyroidism occurred in less than 2% of patients. Relapse of the remnant was evident only after bilateral subtotal lobectomy in 3% of cases.

Improving of the operative technique, favorable effect on autoimmune processes and radical control of the disease are the facts that favor total thyroidectomy in majority cases of Graves disease nowadays in specialized surgical centers. The need for permanent replacement therapy is acceptable as the drug is available almost everywhere in the world.

Although not applied so often as before, subtotal thyroidectomy has its place in our center even nowadays, with certain modifications. It is applied in selected cases under several conditions: 1. no thyroid tumor requesting total thyroidectomy, 2. No concomitant diseases that request special preoperative preparation that could be necessary to repeat again in the case of the recurrence, 3. No extended autoimmune disease such as serious ophthalmopathy or myasthenia that could suggest higher recurrence rate, 4. Skilled surgeon familiar with the technique of the procedure. 5. If the patient does not accept total thyroidectomy.

We suggest that all the remnant tissue should be left on only one side in the region of the upper pole of thyroid lobe, far from important structures to avoid damage in the case of relapse. In that way, removing of the hypertrophic remnant is safe without the risk of complications such as laryngeal nerve palsy or damaging parathyroid glands. The procedure we called atypical subtotal lobectomy.

Uvod

Gravesova bolest je značajan medicinski problem. Kao organ specifično autoimuno oboljenje, manifestuje se specifičnim promenama na tiroidi, očima i koži, dok su nespecifične manifestacije posledice hipertiroidizma.

Učestalost Gravesove bolesti u našim krajevima može da se ilustruje na primeru Timočke krajine (Paunković i sar. 1998)(1) gde je incidenca 1990. godine bila 20 slučajeva na 100000 stanovnika, da bi 1995. bila procenjena na 50 novih slučajeva na 100000 stanovnika (uticaj sresa ili konzumiranje soli iz uvoza sa više joda?). Gravesova bolest je relativno ravnomerno zastupljena u svetu i javlja se u svim zemljama i rasama, tipično je bolest žena između 30 i 60 godina starosti i javlja se osam puta češće kod žena nego kod muškaraca (Tunbridge i sar. 1977 (2), Vanderpump i sar. 1995 (3)). Kod dece mlađe od 10 godina je retka pojava Gravesove bolesti, ali se incidenca povećava sa svakom dekadom do 60 godine. Familijarna distribucija Gravesove bolesti je poznata i verovatno u vezi sa nasleđivanjem specifičnih gena.

Nelečena Gravesova bolest prolazi kroz periode egzacerbacije i remisije. U oko četvrtine slučajeva, bolesnici se u toku jedne godine spontano vrata u eutiroidno stanje.

Nelečena hipertireoza nosi visok rizik smrtnosti (11%, a u toku 3,5 godine 7/12 ili više od 50%, White 1886) (4).

Danas je smrtnost zbog tirotoksikoze retka zahvaljujući pravovremenom lečenju. Smrtnost je uglavnom posledica kardiovaskularnih komplikacija kao što su infarkt miokarda, aritmije, srčana insuficijencija ili sekundarne infekcije zbog slabosti.

Do Drugog svetskog rata, hirurška terapija je predstavljala praktično jedini uspešan način lečenja Graves-Bazedovljeve bolesti. Četrdesetih godina dvadesetog veka, pronalaskom antitiroidnih lekova (prvo propiltiouracila a zatim i drugih) i njihovom primenom, kao i primenom radioaktivnog joda, hirurško lečenje je izgubilo primat i izgledalo je da će postati nepotrebno u lečenju Gravesove bolesti. Primenom medikamentata i radioaktivnog joda, pokazalo se da obe metode imaju ozbiljne nedostatke. Medikamentozna terapija zahteva česte kontrole, dugotrajno lečenje koje može da dovede do trajne stabilne remisije u samo 30% slučajeva. Antitiroidni lekovi uzimaju se po pravilu nekoliko puta dnevno, a ima osoba koje nisu u stanju da uzimaju lekove redovno, na primer, deca. Antitiroidni lekovi imaju svoja neželjena i toksična dejstva od kojih je najteža aplastična anemija, koja je, na sreću, vrlo retka (Biswas i sar. 1991) (5).

Radioaktivni jod nesumnjivo ima dobra terapijska svojstva i primenjuje se u lečenju Gravesove bolesti u nekim sredinama kao metod izbora (SAD). Postoji, međutim, oprezan pristup i suzdržanost u primeni terapijskih doza radioaktivnog joda kod mladih osoba, kod žena u fertilnom periodu, kao i kod pacijenata sa velikom strumom. Terapija radioaktivnim jodom ima i svoja neželjena dejstva. Posle radiojod terapije u štitastoj žlezdi mogu da nastanu maligni tumori, koji iako retki, kod osoba kod kojih se jave imaju izuzetno agresivan karakter (Tezelman i sar. 1994 (6), Belfiore i sar. 1990 (7)). Kod izvesnog broja bolesnika uobičajenim dozama se ne postiže efekat pa je zbog rezidualne hipertireoze potrebno ponoviti terapiju. Učestalost hipotiroidizma kod bolesnika lečenih radioaktivnim jodom zbog Gravesove bolesti kumulativno se povećava vremenom posle terapije.

Ovi i drugi nedostaci doveli su do ponovne reafirmacije hirurgije u lečenju Gravesove bolesti, tako da u nekim sredinama predstavlja najčešći način lečenja, kao npr. u Japanu, dok se u drugim sredinama pretežno primenjuje radiojod. U izboru lečenja značajan činilac je i cena troškova lečenja. Nedostaci hirurškog lečenja su izvestan procenat ozbiljnih trajnih hirurških komplikacija, recidivi hipertireoize, hipotiroidizam posle operacije koji se javlja kod 15-100% operisanih.

Istorijat hirurškog lečenja

Bilo je neophodno da se nagomila viševekovno iskustvo kako bi hirurško lečenje Gravesove bolesti postalo efikasno i bezbedno kao što je to u današnje vreme.

Razvoj operativne tehnike je prvi ključni činilac u napretku hirurgije.

Do polovine 19. veka operacije na štitastoj žlezdi su bile vrlo rizične, sa smrtnošću i do 40%, tako da se mnogi vodeći hirurzi nisu prihvatili lečenja, čak je Francuska medicinska akademija 1850. godine zabranila operacije na štitastoj žlezdi kao opasne i bezizgledne.

Najveće ime u hirurgiji štitaste žlezde krajem 19. i početkom 20. veka je svakako Teodor Kocher, profesor hirurgije u Bernu, koji je operativnu tehniku tako prilagodio da je smrtnost kod operacija na štitastoj žlezdi sveo na manje od 1% i za svoj doprinos hirurgiji dobio Nobelovu nagradu 1909. godine.

Mogućnost medikamentnog lečenja u preoperativnoj pripremi je drugi ključni činilac.

Plummer je 1923. godine uveo Lugolov rastvor u preoperativnu pripremu toksične strume. Početkom 40-tih godina 20. veka MacKenzie i Astwood su sintetisali propiltiouracil koji je omogućio medikamentoznu terapiju hipertireoza. Ubrzo zatim, primena radioaktivnog joda u lečenju hipertireoza proširila je paletu neoperativne terapije.

Treći ključni činilac napretka hirurškog lečenja je supstitucija terapije koja omogućuje da se i kod benignih oboljenja tiroideje hirurški učini opsežna resekcija, čak i totalna tiroidektomija, a da pacijent ne gubi ni malo od kvaliteta života.

Etiologija

Na nastanak bolesti imaju uticaj mnogi činioci od kojih ni jedan nije presudan, pa se Graves Bazedovljeva bolest može okarakterisati kao multifaktorijska bolest (Mičić J. 1994) (8). U osnovi je genetska predispozicija, koja omogućuje međusobno reagovanje spoljašnjih uticaja, imunološke aberacije i verovatno minimalnih promena u ciljnom organu.

Patogeneza

Adams i Purves su 1956. u serumu bolesnika sa Gravesovom bolešću otkrili dugo delujući tiroidni stimulator (long-acting thyroid stimulator LATS) i time otvorili put izučavanju imunološke prirode bolesti. Kasnije je dokazana imunoglobulinska struktura ovog stimulatora.

Danas se smatra da više raznih činilaca može da omogućiti nastanak reaktivnosti prema sopstvenim tkivima. Dok naš imuni sistem sprečava nastanak reaktivnosti prema sopstvenim tkivima do neke mere, vrlo nizak nivo sopstvene reaktivnosti normalno postoji (DeGroot 1989) (9). Genetski i faktori okoline učestvuju u pojačanju ovog imuniteta od niskog fiziološkog nebitnog nivoa do stepena da izazove bolesno stanje.

Nesumnjivo je dokazano da su antitela prema receptoru za TSH u patogenetskoj osnovi Gravesove bolesti.

TSH receptor je glikozilirani dimer protein, sastavljen od dve subjedinice: alfa od 55kDa koja služi kao specifični deo receptora za koji se vezuje TSH i beta subjedinice od 35 kDa koji je transmembranski i intraplazmatski deo. Međusobno su subjedinice vezane disulfidnim vezama. TSH receptor pripada grupi G proteinskih receptora koji svi imaju sedam transmembranskih petlji. Aminokiselinski kraj je izvan ćelije, dok je karboksi grupa unutar ćelije.

Vezivanjem hormona TSH za spoljašnji deo aktivira se adenilciklaza i cAMP unutar ćelije. Ukupno na svakoj ćeliji ima 1000-2000 TSH receptora, a njihov broj zavisi najviše od trajanja stimulacije: dugotrajnom stimulacijom broj receptora se smanjuje. Postoje podaci koji govore da se ova vrsta negativne regulacije TSH receptora gubi u Gravesovoj bolesti, tj. da se dugotrajnom stimulacijom receptora od strane tirostimulativnih antitela ne smanjuje broj receptora u Gravesovoj bolesti (Schuppert i sar. 1996) (10).

TSH receptor je kodiran genom koji je lociran na dugom kraku 14. hromozoma (14q31).

Za razliku od antitela prema tiroglobulinu i tiroidnoj peroksidazi, antitela prema TSH receptoru nisu dokazana kod zdravih osoba, već samo kod bolesnika sa Gravesovom bolešću do 90%, kod bolesnika sa autoimunim tiroiditisom i kod 15-20% bolesnika sa autoimunim hipotiroidizmom.

Antitela prema TSH receptoru mogu da imaju stimulišući ili blokirajući uticaj tako da mogu da uzrokuju hiper ili hipotiroidizam. U nekim slučajevima pacijenti stvaraju mešavinu antitela sa stimulišućim i blokirajućim efektom, a kliničko stanje zavisi od trenutne predominacije jedne od klasa antitela.

Osim od vrste antitela, klinički efekat zavisi i od količine tiroidnog tkiva koje može da reaguje na stimulaciju. Tako, kod bolesnika sa tirostimulativnim antitelima i Hashimotovim tiroiditisom, stimulativni efekat se ne ispoljava zbog male količine funkcionog tkiva, već se klinički ispoljava hipotiroidizam.

Povišen nivo antitela u tiroidnim venama u odnosu na sistemska venska krv ukazuje da se antitela prvenstveno produkuju u samoj štitastoj žlezdi ili pak u neposrednoj njenoj blizini.

Hirurško lečenje zasniva se na odstranjenju velike količine tkiva efektnog organa. Efekti hirurškog lečenja direktno zavise od količine preostalog tkiva: ukoliko je ostatak funkcionog tkiva manji, utoliko je manji rizik recidiva, ali se povećava učestalost postoperativnog hipotiroidizma koji zahteva supstituciju.

Do pre nekoliko godina standardna operativna procedura u hirurškom lečenju Gravesove bolesti bila je obostrana subtotalna lobektomija. Za poslednjih nekoliko godina situacija se izmenila, tako da je danas totalna tiroidektomija kod Gravesove bolesti daleko najčešće primenjivana procedura u našoj ustanovi i u svetu. (Bron i O'Brien 2004) (11).

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je da utvrdi strukturu primenjenih operativnih procedura kod Gravesove bolesti u Centru za endokrinu hirurgiju, prednosti i nedostatke totalne tiroidektomije u odnosu na manje radikalne procedure u Gravesovoj difuznoj toksičnoj strumi, kao i kriterijume za primenu odgovarajuće procedure.

Materijal i metod

Ovo je retrospektivno-prospektivna klinička studija sprovedena u Centru za endokrinu hirurgiju. Analizirani su podaci 1061 bolesnika operisanih zbog Gravesove toksične strume od 1995. do 2004. godine. Analizirani su pol, starost, trajanje bolesti, stepen tiromegalije, postoperativna funkcija, tip hirurške intervencije i komplikacije.

Analize hormona i antitela su obuhvatale određivanje nivoa hormona T4, T3, i TSH u serumu, antimikrozomalnih antitela, antitiroglobulinskih antitela i antireceptorskih TSH antitela u serumu. Histološki je određivan stepen limfocitne infiltracije tiroidnog tkiva, broj i veličina limfnih folikula.

Naši hirurški rezultati

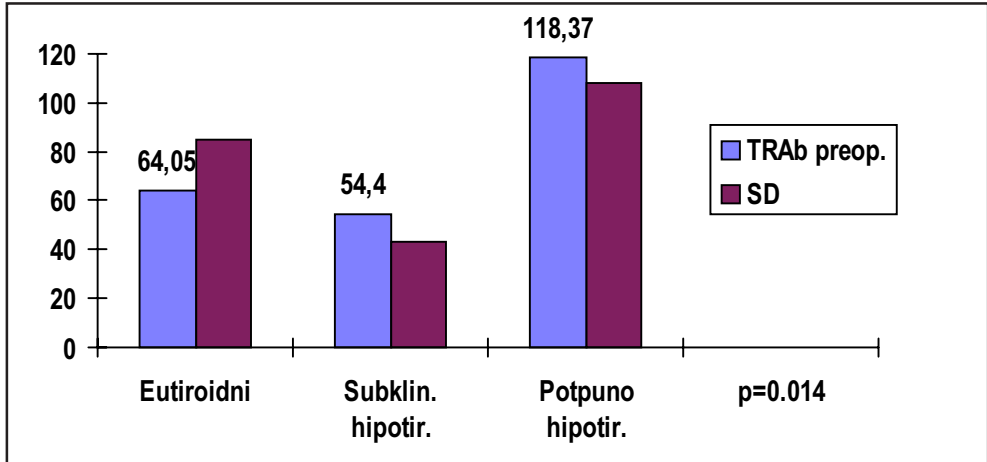
U periodu od 1995-2004. u Centru za endokrinu hirurgiju operisan je 1061 pacijent zbog Gravesove bolesti, 106 muškaraca i 955 žena, (odnos 1:9) srednje starosti 40 godina, najmlađi pacijent imao je 11, najstariji 80 godina starosti. Srednje trajanje hipertireoze pre operacije bilo je 4,2 godine. Od '96. do '98. sproveli smo prospektivnu kliničku studiju na 60 pacijenata operisanih zbog Gravesove bolesti. Od 60 ispitanika, 56 žena i 4 muškarca, kod 53 je primenjena bilateralna subtotalna lobektomija, kod 6 totalna lobektomija na jednoj strani i subtotalna na drugoj. Kod jedne bolesnice sa papilarnim karcinomom u Gravesovoj strumi učinjena je totalna tiroidektomija. Posle operacije, 21 pacijent je bio eutiroidan bez supstitucije (35%), kod 13 pacijenata ili 22% bila je potrebna delimična supstitucija od 50-75 mikrograma L-tiroksina dnevno, a kod 26 ili 43% bila je potrebna puna supstitucija od 100 mikrograma dnevno ili više.

Kod dve bolesnice, dve godine posle operacije javio se recidiv (hipertrofija ostatka i hipertireoza). Jednostrana pareza rekurensa zabeležena je kod dve bolesnice (3%), a kod 6 bolesnica (10%) manifestovao se privremeni hipotiroidizam koji je trajao kraće od 6 meseci.

Preoperativna antireceptorska antitela bila su viša kod postoperativno hipotiroidnih nego kod eutiroidnih ispitanika. U korelaciji su sa postoperativnom hipofunkcijom kod naših ispitanika (Grafikon 1).

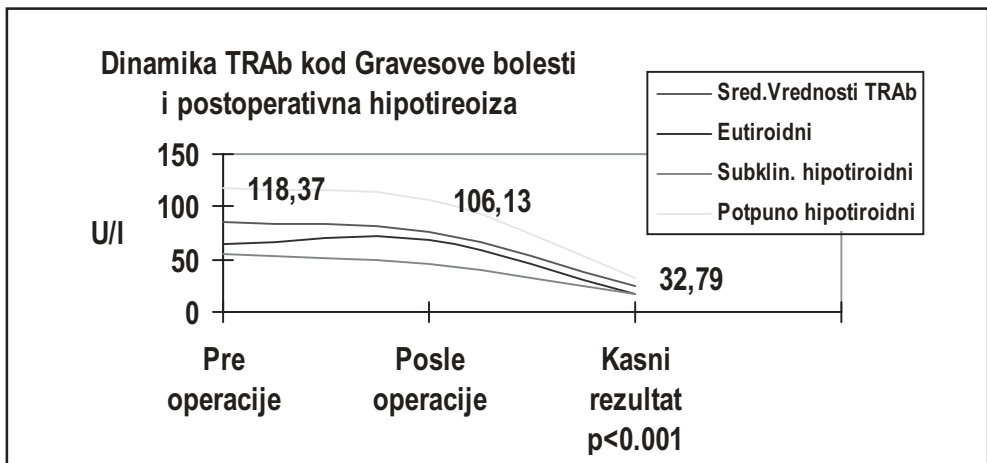
Grafikon 1.

Hipotireoza posle operacije i preoperativni TRAb kod Gravesove bolesti



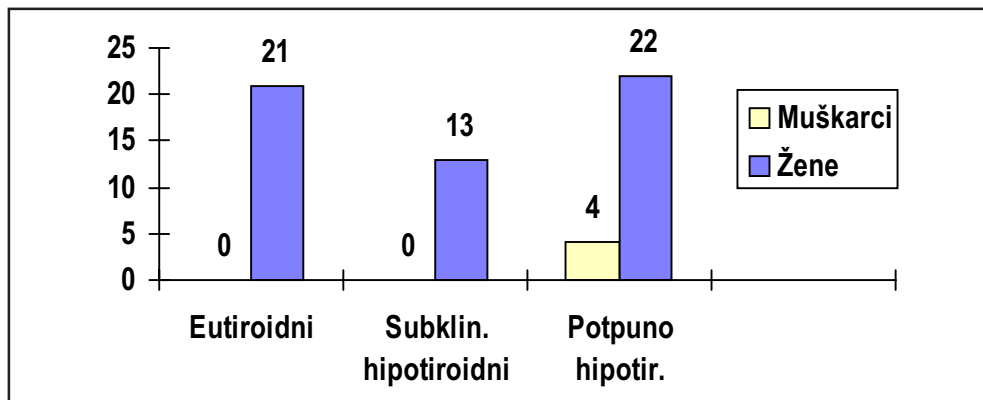
Nivo antireceptorskih antitela posle operacije pada na 34% preoperativne vrednosti. Nivo ovih antitela je posle operacije viši u grupi postoperativno hipotiroidnih bolesnika (Grafikon 2).

Grafikon 2.



Grafikon 3.

Hipotireoza posle operacije i distribucija po polovima kod Gravesove bolesti

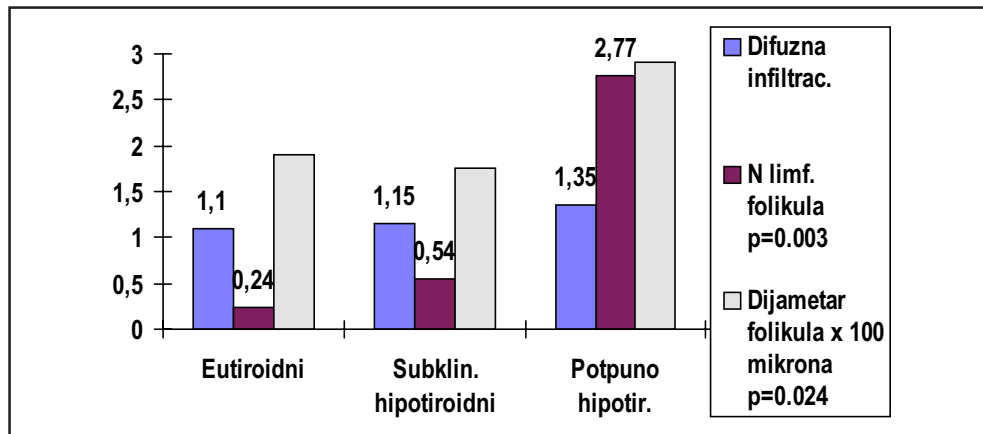


Sva četvorica muškaraca iz ispitivane grupe operisanih zbog Gravesove bolesti (N=60) posle operacije su bili potpuno hipotiroidni, tj., zahtevaju potpunu supstituciju sa 100 mikrograma L Tiroksina dnevno. Razlika u odnosu na žene je statistički značajna na nivou $p < 0.05$ (Grafikon 3).

Kod postoperativno hipotiroidnih je histološki nađen veći stepen limfocitne infiltracije, veći broj limfnih folikula po cm^2 poprečnog preseka i veći dijametar limfnih folikula nego kod postoperativno eutiroidnih (Grafikon 4).

Grafikon 4.

Stepen limfocitne infiltracije tiroidnog tkiva i hipotireoza posle operacije kod Gravesove bolesti



Kod bolesnika kod kojih je svo preostalo tkivo ostavljeno samo na jednoj strani (totalna+subtotalna lobektomija), hipotireoza posle operacije je bila značajno ređa nego kod bilaterale subtotalne lobektomije.

Ovakvi rezultati doveli su do promene operativnog pristupa kod Gravesove bolesti u našem centru, tako su češće primenjivane radikalnije procedure. Od 1995-2004. operisano je 1061 bolesnik zbog Gravesove bolesti. Učinjena je subtotalna bilateralna lobektomija kod 327, totalna na jednoj i subtotalna na drugoj strani kod 297 bolesnika (od kojih je kod 61 bolesnika preostalo tkivo ostavljeno u predelu gornjeg pola jednog režnja), a totalna ili skoro totalna tiroidektomija kod 438.

Dok je do 2000. godine najčešće primenjivana operacija bila bilateralna subtotalna lobektomija, u poslednje dve godine daleko najčešće primenjivana je totalna tiroidektomija. Tu vrstu intervencije u poslednje dve godine nismo primenili kod Gravesove bolesti.

Tabela: Operacije kod Gravesove bolesti 1995-2004

	Totalna tiroidektomija	Totalna + subtotalna atipična lobektomija	Totalna + subtotalna lobektomija	Bilateralna subtotalna lobektomija	Ukupno
Operacija	438	61	236	327	1061
Paraliza rekurensa	8	1	4	6	19 (1.8%)
Hipoparatiroidizam	7	1	3	2	13 (1.2%)
Recidivi	Recidivi			10 (3%)	

Privremeni hipoparatiroidizam kod svih vrsta operacija javljao se kod 10% bolesnika.

Diskusija

Hirurško lečenje je efikasan vid terapije Gravesove bolesti. Bolest se kontroliše uspešno u roku od par sedmica od početka preoperativne pripreme. Recidivi su retki posle opsežnih operacija.

Hirurško lečenje Gravesove bolesti je bezbedno. Smrtnosti nema, a komplikacije su retke u specijalizovanim ustanovama ako operacije izvode izvežbani hirurzi.

Opsežne operacije na štitastooj žlezdi kod Gravesve bolesti praćene su smanjenjem nivoa antireceptorskih antitela iz više razloga.

Prvo, smanjena količina tiroidnog tkiva znači i smanjenu količinu antigena (TSH receptor) na koje se proizvode antitela. Drugo, produkcija antitela se najvećim delom odvija lokalno u štitastoj žlezdi, pa je posle operacije smanjena. Treće, postoperativna supstitucija tiroksinom može indirektno da doprinese smanjenju produkcije antitela time što po nekim autorima smanjuje tiroidnu ekspresiju (Hashizume i sar. 1991) (12).

Pad nivoa antitela dugoročno posle operacije predstavlja ilustraciju smirivanja autoimunih procesa.

Preduslovi za dobre efekte operativnog lečenja su odgovarajuće indikacije za operaciju, precizna preoperativna priprema, pedantna izgrađena operativna tehnika, postoperativno pažljivo praćenje bolesnika.

Kod nas se hirurško lečenje Gravesove bolesti koristi kod bolesnika sa

- a) velikom štitastom žlezdom i kompresivnim smetnjama,
- b) tumorom sumnjivim na karcinom uz Gravesovu bolest,
- c) kod teških formi hipertireoze kod kojih se ne postiže zadovoljavajuće stanje primenom medikamentozne terapije, ako se jave toksični efekti lekova, ako bolest često egzacerbira. Kod starijih bolesnika iz ove grupe dolazi u obzir i terapija radioaktivnim jodom.

Operativna tehnika

Kao kod svih operacija na štitastoj žlezdi, najbolje rezultate imaju uvežbani hirurzi koji su dobro upoznati sa anatomijom regije vrata i štitaste žlezde, sa patofiziologijom Gravesove bolesti i mogućim komplikacijama u toku i posle operacije. Operacija treba da se izvodi precizno, pažljivo i bez žurbe. Opšti princip je da je potrebno da operativno polje bude beskrvno kako bi mogle da se identifikuju fine anatomske strukture. Ponekad je teško obezbediti beskrvno operativno polje jer štitasta žlezda u Gravesovoj bolesti profuzno krvari čak i uz pažljivu preoperativnu pripremu.

Dve najvažnije komplikacije operativnog lečenja, koje moraju da se izbegnu su povreda donjeg laringealnog živca i ekstenzivna povreda paratiroidnih žlezda koja ima za posledicu trajni hipoparatiroidizam.

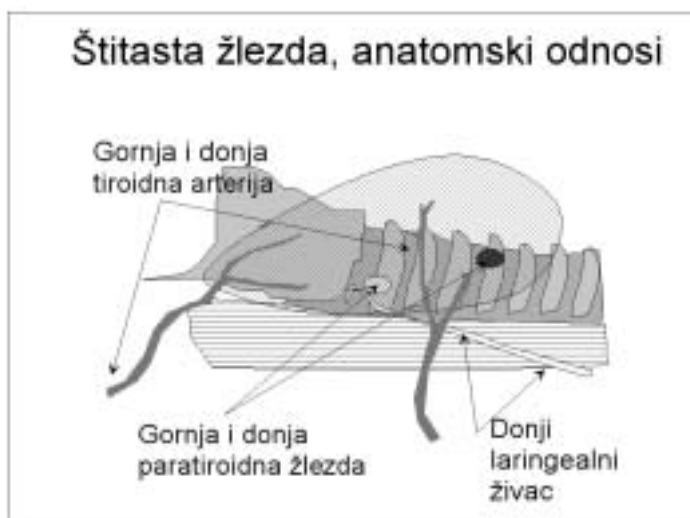
Hirurg treba pažljivo da sačuva donji laringealni živac ili tako što će da ga identifikuje i sačuva pažljivom preparacijom, ili tako što će nesumnjivo da identifikuje sve druge strukture u toku preparisanja i resekcije tiroidnog reznja i da izbegne slučajnu povredu donjeg laringealnog živca, posebno u regionu bliže ulasku živca u larinks, gde je živac u najtesnijem kontaktu sa gornjom paratiroidnom žlezdom i sa reznjem štitaste žlezde i gde je i najveći rizik povrede.

Neophodno je da se sačuvaju paratiroidne žlezde, ne samo anatomski, već i sa neoštećenom vaskularizacijom. Identifikacija paratiroidnih žlezda može biti otežana zbog njihove varijabilne anatomske pozicije, različitog oblika i malih dimenzija. Biopsija tkiva u cilju identifikacije se ne preporučuje rutinski jer može da dovede do devaskularizacije ostatka. Nekad su paratiroidne žlezde smeštene visoko na kapsuli tiroidnog lobusa tako da ih je nemoguće ostaviti „in situ” neoštećene. Žlezda koja ne može da se sačuva, može da se implantira u sternokelidomastoidni mišić podeljena u sitne fragmente veličine 1 do 2 mm³. Ovaj postupak, autotransplantacija paratiroidnog

tkiva, iako vrlo efikasan, ne obezbeđuje potpuno normalnu paratiroidnu funkciju i ne predstavlja potpunu zaštitu od hipoparatiroidizma.

U cilju očuvanja vaskularizacije paratiroidnih žlezda koje su identifikovane i ostavljene „in situ”, izbegava se ligiranje stabla tiroidnih sudova, već se krvni sudovi ligiraju neposredno uz tiroidni režanj, distalno od mesta odvajanja grančica za sačuvane paratiroidne žlezde.

Uvežbani hirurzi mogu sa većim stepenom sigurnosti da identifikuju i sačuvaju neoštećene i vaskularizovane paratiroidne žlezde i time izbegnu postoperativni hipoparatiroidizam.



Subtotalna tiroidektomija

Do pre nekoliko godina bilateralna subtotalna lobektomija bila je standardna procedura u hirurškom lečenju Gravesove bolesti i najčešće je primenjivana. Ona podrazumeva subtotalnu resekciju oba tiroidna režnja, tako da na svakoj strani ostane po 2-3 grama tkiva, ukupno ne više od 5, kako bi se mogućnost recidiva svela na najmanju moguću meru, a da se ipak sačuva funkcija tiroidnog tkiva. Ivica kapsule ostatka tiroidnog režnja prošije se resorptivnim monofilamentnim koncem. Ako je dubina hirurškog šava veća, postoji dalje mogućnost da deo prošivenog tkiva nekrotiče tako da ostatak funkcionog tkiva bude još i manji od planiranog. Ukoliko je ostatak funkcionog tkiva veći, veći je rizik od recidiva hipertiroidizma. Rezultati pak pokazuju da je funkcija očuvana samo kod trećine od ovih bolesnika, a da se recidivi ipak javljaju kod 3% operisanih. Ponovna operacija recedivantne hipertireoze u ožiljku bila bi skopčana sa

mного većom učestalošću komplikacija, pa se tim bolesnicima dalje savetuje primena radioaktivnog joda u kontroli bolesti.

Rizik obostranog recidiva izbegava se ako se preostalo tkivo ostavi samo na jednoj strani (Muller i sar. 2001) (13).

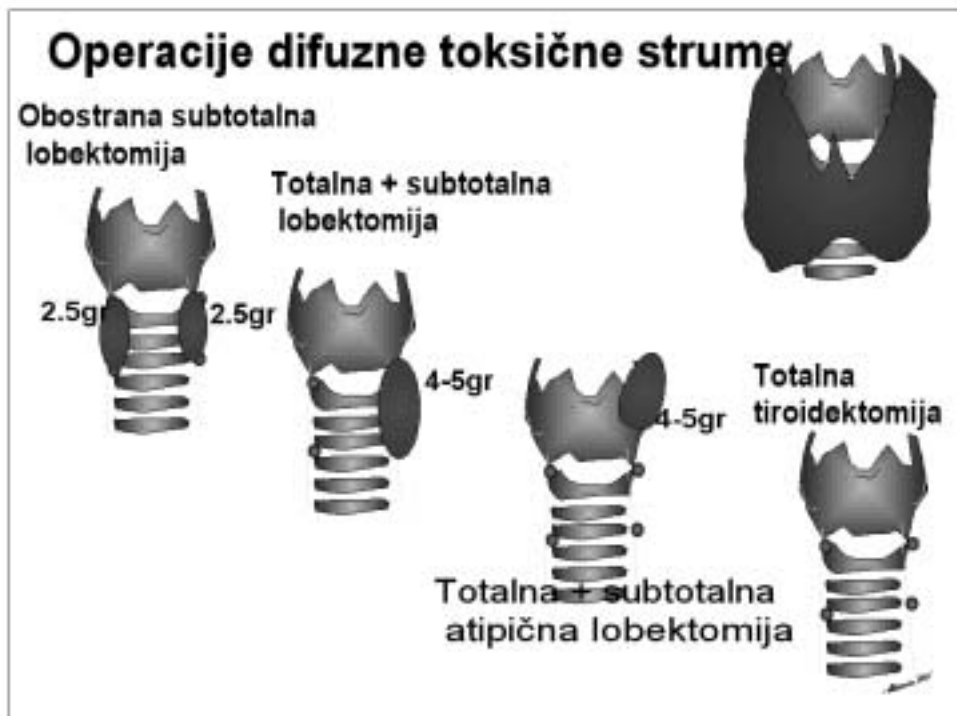
Naši rezultati pokazuju da je funkcija ostatka tiroidnog tkiva očuvanja i postoperativna hipotireoza ređa, ako se kod Gravesove bolesti primeni totalna+subtotalna lobektomija, nego ako se primeni obostrana subtotalna lobektomija, ukoliko je približno ista količina preostalog funkcionog tiroidnog tkiva. Objašnjenje za ovaj podatak može da bude sledeće: teško je očuvati neoštećenu vaskularizaciju ostatka tiroidnog tkiva kad se ostavlja po 2 do 3 grama tkiva kao kod obostrane subtotalna lobektomije, a lakše je očuvati neoštećenu vaskularizaciju kad je preostali deo lobusa veći.

Totalna tiroidektomija

Poslednjih godina i u svetu i kod nas najčešće primenjivana procedura u Gravesovoj bolesti je totalna ili skoro totalna tiroidektomija. Pod skoro totalnom tiroidektomijom podrazumeva se da ostane minimalna količina tkiva (<1 gr) u predelu tiroidnih veza za larinks i traheju (ligament Berry), a u cilju očuvanja integriteta gornje paratiroidne žlezde koja je u tom predelu često vezana za tiroidnu kapsulu i rekurentnog živca, koji u tom predelu ulazi u larinsk između tiroidne i krikoidne hrskavice. Čak i posle totalne tiroidektomije, izvesna količina tiroidnog tkiva može da bude locirana u samom ligamentu ili pak u vrhu piramidnog režnja. Mogućnost da se izvesna količina tkiva prevedi postoji i kod režnjevite hipertrofije, kad se neki od pupoljaka tkiva na uskoj peteljci ostavi u džepu okolnog mekog tkiva najčešće prema medijastinumu. Dalje, retko postoji i aberantno tiroidno tkivo koje posle operacije može da hipertrofiše. Dokaz da je tiroidektomija kompletna, bilo bi scintigrafski prazno polje na vratu i nizak postoperativni nivo serumskog tiroglobulina. Da bi se tiroidektomija kompletirala u cilju potpunog odstranjenja antigena posle operacije zbog Gravesove bolesti, ponekad se koristi dopunska terapija radiojodom (Chiovato i sar. 2003 (14), Moleti i sar. 2003 (15).

Ne samo poslednjih godina već i ranije su neki autori savetovali totalnu tiroidektomiju u lečenju Gravesove bolesti (Catz 1969 (16), Perzik 1976 (17), Tallstedt 1992 (18), Winsa 1994 (19), Miccoli i sar. 1996) (20). Ovakav stav opravdavaju vrlo niskom incidencom trajnih komplikacija kad operaciju izvodi uvežban kompetentan hirurg. Dalje, najmanja je mogućnost pogoršanja oftalmopatije posle operacije, posebno posle totalne tiroidektomije, u poređenju sa drugim načinima lečenja (Spinelli i sar. 2002) (21).

Osim toga, eliminiše se praktično mogućnost recidiva i izbegava potreba ponovne operacije sa povećanim rizikom komplikacija.

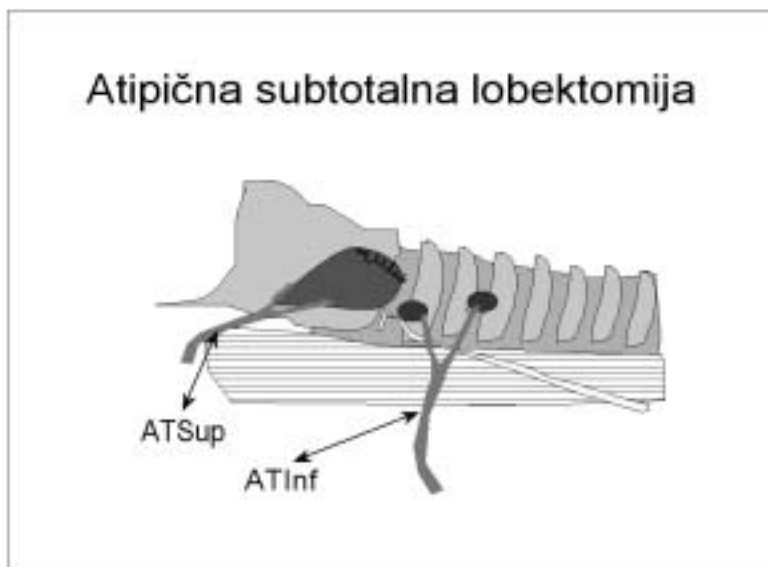


Atipična subtotalna tiroidektomija (ostatak u predelu gornjeg pola samo na jednoj strani)

Kod 61 pacijenta primenili smo totalnu lobektomiju na jednoj i subtotalnu na drugoj strani, ali smo ostatak tkiva ostavili samo u predelu gornjeg pola najčešće levog režnja štitaste žlezde. Poslednjim šavom ostatak se fiksira za prednjelateralni deo larinksa. Na taj način u slučaju hipertrofije ostatka, izbegava se mogućnost da recidiv ostane sakriven ispod ožiljka, da pritiska na membranozni deo traheje i dovodi do mehaničkih smetnji, u slučaju reintervencije izbegavaju se komplikacije od oštećenja paratiroidnih žlezda i rekurentnog živca koji su relativno udaljeni od ostatka tkiva.

Ovu proceduru smo nazvali atipična subtotalna lobektomija za razliku od tipične kod koje je ostatak tkiva u korenu režnja u neposrednom kontaktu sa rekurentnim živcem i gornjom paratiroidnom žlezdom.

Atipična subtotalna lobektomija



Prednosti totalne tiroidektomije

Totalna tiroidektomija je nesumnjivo procedura kojom se apsolutna kontrola hipertireoze postiže vrlo brzo.

S obzirom na potpuno uklanjanje tiroidnog tkiva, a time i antigena koji provociraju imuni odgovor, kao i limfnih folikula u štitastoj žlezdi koji predstavljaju lokalni izvor antitela, može se očekivati najbrže smirivanje autoimunih procesa. (Takamura i sar. 2003)(22).

Mnogi autori savetuju totalnu tiroidektomiju zbog povoljnog efekta na oftalmopatiju, tj. najmanje je novootkrivenih slučajeva oftalmopatije posle totalne tiroidektomije, u poređenju sa drugim procedurama ili načinima lečenja (Dralle i Sekula 2004)(23).

Ukoliko se učini idealna kompletna tiroidektomija, praktično je isključena mogućnost recidiva bolesti.

Posle tiroidektomije, bolesnik nema sopstveno tiroidno tkivo koje bi svojim oscilacijama u produkciji hormona uticali na nestabilnost hormonskog statusa, a time i potrebu za češćim kontrolama i korekcijama supstitucije. Supstitucija posle totalne tiroidektomije je jednostavna i kad se nađe odgovarajuća doza, kontrole mogu da budu samo povremene.

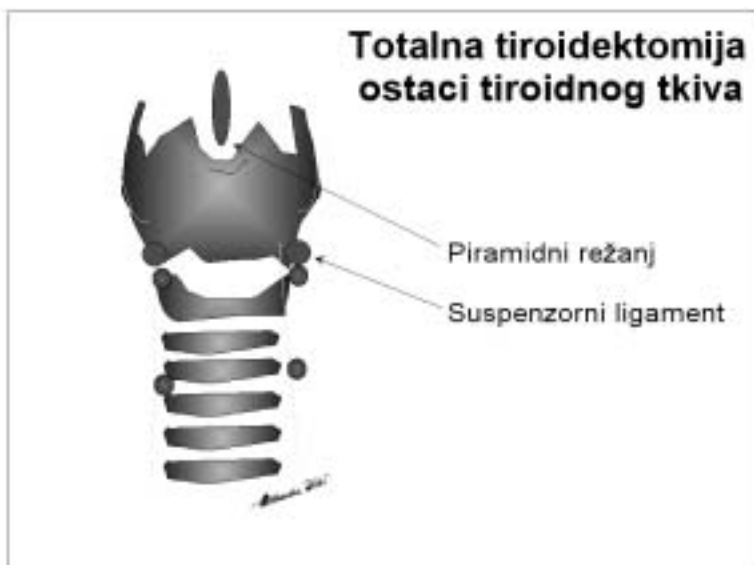


Nedostaci totalne tiroidektomije

Veća učestalost komplikacija posle totalne tiroidektomije u odnosu na druge operativne procedure je nesumnjivo jedna od najvećih mana ove procedure. I pored toga, u specijalizovanim ustanovama i kod izvežbanih hirurga komplikacije su retke.

Totalna tiroidektomija ostavlja pacijenta bez organa, neophodna je trajna doživotna supstitucija, što otvara nova pitanja kao, na primer, zavisnost od endokrinologa, neophodnost stalnih kontrola u određenim vremenskim intervalima, pitanje oscilacije u kvalitetu lekova koji se koriste u supstituciji, pitanje da li je supstitucija L-tiroksinom adekvatna ili je potrebna kombinacija sa trijodtironinom, te kakvi su dogotrajni efekti supstitucije i tako dalje.

Često takozvana „totalna” tiroidektomija upšte nije totalna, već značajna količina tkiva može da se pokaže na postoperativnim scintigrafijama u ostacima piramidnog režnja i suspenzornim vezama.



Prednosti manje radikalnih procedura

Kontrola hipertireoze postiže se praktično kod svih bolesnika kod kojih je resekcija opsežna i ako preostala količina tkiva nije veća od 5 grama, u čemu ova metoda ne zaostaje za totalnom tiroidektomijom.

Opsežna resekcija praćena je smanjenjem titra antitela i smirivanjem autoimunih procesa i pored toga što je izvesna količina tiroidnog tkiva ostala u organizmu.

I opsežna resekcija, iako ne totalna tiroidektomija, ima povoljan efekat u pogledu manjeg broja novonastalih oftalmopatija u poređenju sa medikamentnim i lečenje radiojodom.

Trećina pacijenata je eutiroidna bez supstitucije.

Sopstveno tiroidno tkivo obezbeđuje sopstvenu produkciju izvesne količine tiroidnih hormona, čak i kod bolesnika koji zahtevaju supstituciju.

Nedostaci manje radikalnih procedura

Preostalo tiroidno tkivo nestabilno produkuje varijabilnu količinu hormona u zavisnosti od toga da li u datom trenutku preovlađuje stimulatívni ili blokirajući efekat antitela, što iziskuje povremene kontrole i u slučaju hipofunkcije supstituciju.

Rizik od recidiva srazmeran je količini preostalog tkiva, a recidiv je sakriven ispod ožiljka, nedostupan palpaciji, kod obostrane subtotalne lobektomije postoji rizik

od obostranog recidiva. Operacije recidiva skopčane su sa većom učestalošću komplikacija.

Individualni pristup svakom pacijentu

Nema univerzalnog pravila koje bi moglo da se primeni na sve bolesnike, a izbor odgovarajuće procedure zavisi od intenziteta patološkog procesa, težine hipertireoze, spremnosti pacijenta na trajnu supstituciju, endokrinologa koji kontroliše pacijenta, snabdevenosti lekovima i prisustvo apotekarskih ustanova. Ilustracija individualnog pristupa koji propagiramo, može da bude odgovor na pitanja koja se nameću u praksi:

Koga operisati?

Operativno lečenje se primenjuje kod bolesnika sa izraženom tiromegalijom, nestabilnom hipertireozom ili kad druge metode lečenja nisu efikasne, kad blesnik ne prihvata terapiju radiojodom, a postoji netolerancija na medikamente (Panzer i sar. 2004) (24).

Kada operisati?

Kod trećine bolesnika bolest se zaleći spontano ili pod terapijom u roku od godinu dana, tako da je kod njih operacija nepotrebna. Kod bolesnika sa teškim formama hipertireoze, izraženom oftalmopatijom, tiromegalijom, visokim titrom antireceptorskih antitela, mala je mogućnost postizanja remisije, tako da kod njih može da se planira operativno lečenje i posle samo nekoliko meseci bolesti. Kod naših bolesnika, prosečno vreme konzervativnog lečenja pre operacije je 4 godine, što je nepotrebno dug period.

Koju proceduru primeniti?

Totalna tiroidektomija

Kod tumora u štitastoj žlezdi suspektih na malignitet;

Kod izraženih autoimunih promena (izražena oftalmopatija, miastenija gravis) zbog velike sklonosti ka recidivima kod takvih pacijenata i povoljnijeg efekta na smirivanje autoimunih procesa posle totalne tiroidektomije;

Kod pridruženih oboljenja koja zahtevaju specijalnu pripremu, da se apsolutno isključi mogućnost recidiva (npr. koagulopatije);

Kod nepodnošenja antitiroidnih medikamenata;

U specijalnim slučajevima (trudnoća i dojenje) (Dralle i Sekula 2004) (23).

Ostaviti deo tkiva?

Kod bolesnika koji nisu u stanju da obezbede trajnu redovnu supstituciju;

Kod bolesnika koji ne prihvataju totalnu tiroidektomiju;

Kod bolesnika sa umerenom hipertireozom.

Najbezbednije područje da se ostavi izvesna količina tkiva je u predelu gornjeg pola jednog od režnjeva, fiksiranog za prednje-lateralnu stranu larinksa, ne više od 5 grama (atipična subtotalna lobektomija).

Ko da operiše?

Operacije na štitastoj žlezdi posebno kod Gravesove bolesti treba da radi izvežban hirurg u specijalizovanoj ustanovi. Komplikacije su najčešće ako hirurg samo povremeno operiše tiroidnu patologiju. Operacije Gravesove bolesti su posebno komplikovane zbog velike sklonosti ka krvavljenju bogato prokrvljene žlezde.

Za sve procedure koje se planiraju neophodna je puna saglasnost i saradnja pacijenta.

Zaključak

Totalna tiroidektomija u Gravesovoj bolesti je danas najčešća i najefektnija procedura, koja je u rukama izvežbanog hirurga retko praćena komplikacijama.

Subtotalna atipična lobektomija na jednoj strani uz totalnu lobektomiju na drugoj, u Gravesovoj bolesti može da se primeni kod pacijenata kod kojih redovna supstitucija nije moguća.

Operacije Gravesove bolesti treba da rade obučeni hirurzi u specijalizovanim ustanovama.

Literatura

1. Paunkovic N; Paunkovic J; Pavlovic O; Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*, 8:37-41, 1998 Jan.
2. Tunbridge WMG, Evered DE, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 7:481, 1977.
3. Vanderpump MPJ et al: Incidence of thyroid disorders in the community based on a twenty year follow-up of the Wickham survey population. *Clinical Endocrinol* 43:55-68, 1995.
4. White WH: On prognosis of secondary symptoms of exophthalmic goiter. *Br Med J* 2:151, 1886.
5. Biswas N, Ahn Y-H, Goldman JM, Schwartz JM: Case report: Aplastic anemia associated with antithyroid drugs. *Am J Med Sci* 301:190-194, 1991.
6. Tezelman S, Grossman RF, Siperstein AE, Clark OH. Radioiodine-Associated Thyroid Cancers. *World J. Surg.* Vol. 18, No. 4, July/Aug. 1994 pp. 522-528.

7. Belfiore, A., Garofalo, M.R., Giuffrida, D., et al.: Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70:830, 1990.
8. Mičić J: Etiopatogeneza Graves-Basedowe bolesti. U Spužić I: Prvi naučni skup o štitastoj žlezdi – Zlatibor 94. SANU Beograd, 81-88, 1996.
9. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev* 10:537-562, 1989.
10. Schuppert F; Deiters S; Rambusch E; Sierralta W; Dralle H; von zur Muhlen A. TSH-receptor expression and human thyroid disease: relation to clinical, endocrine, and molecular thyroid parameters. *Thyroid*, 6:575-87, 1996 Dec.
11. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg.* 2004 May;91(5):569-74.
12. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M et al.: Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324:947-53.
13. Muller PE, Bein B, Robens E, Bein HS, Spelsberg F. Thyroid surgery according to Enderlen-Hotz or Dunhill: a comparison of two surgical methods for the treatment of Graves' disease. *Int Surg.* 2001 Apr-Jun;86(2):112-6.
14. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):346-51.
15. Moleti M, Mattina F, Salamone I, Violi MA, Nucera C, Baldari S, Lo Schiavo MG, Regalbuto C, Trimarchi F, Vermiglio F. Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2003 Jul;13(7):653-8.
16. Catz B, Perzik SL. Total thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease. *Am. J. Surg.* 118:434, 1969.
17. Perzik SL: Total thyroidectomy in management of Graves' disease. *Am.J.Surg.* 1976, 131-137.
18. Tallstedt L, Lundell G, Tarring O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' disease. *N Engl J Med* 326:1733-1738, 1992.
19. Winsa B, Rastad J, Larsson E et al: Total thyroidectomy in therapy resistant Graves' disease. *Surgery*, 1994; 116:1068-1074.
20. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiovato L, Rocchi R, Pinchera A. Surgical treatment of Graves' disease: Subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 120:1020-1025, 1996.

21. Spinelli C, Bertocchini A, Lima M, Miccoli P. Graves-Basedow's disease in children and adolescents: total vs subtotal thyroidectomy. *Pediatr Med Chir.* 2002 Sep-Oct;24(5):383-6.
22. Takamura Y, Nakano K, Uruno T, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Changes in serum TSH receptor antibody (TRAb) values in patients with Graves' disease after total or subtotal thyroidectomy. *Endocr J.* 2003 Oct;50(5):595-601.
23. Dralle H, Sekulla C. [Morbidity after subtotal and total thyroidectomy in patients with Graves' disease: the basis for decision-making regarding surgical indication and extent of resection]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2004 May;98 Suppl 5:45-53.
24. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2142-4.