



Hellenic Journal of Endocrine Surgery

Το ηλεκτρονικό περιοδικό της **ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ**

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ | www.eexea.gr | info@eexea.gr | ΙΟΥΝΙΟΣ 2022 | ΤΕΥΧΟΣ 07

Συνεργασία Ιατρικών ειδικοτήτων στις καλοήθεις παθήσεις θυρεοειδούς και Παραθυρεοειδών αδένων.

Νόσος GRAVE'S. Σύγχρονη αντιμετώπιση.

ΜΑΡΙΑ ΧΡΗΣΤΟΥ,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΣΙΩΛΟΣ
ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΤΙΓΚΑΣ

5

Η Συμβολή της P-γλυκοπρωτεΐνης στο δίλημμα της χειρουργικής εξαίρεσης σε 99M TC-MIBI-αρνητικού υπερπαραθυρεοειδισμού

ΠΙΠΙΤΣΑ ΒΑΛΣΑΜΑΚΗ
ΜΙΧΑΗΛ ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ

47

Οζώδης τοξική θυρεοειδοπάθεια (τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη / Μονήρες τοξικό αδένωμα)– Επιλογή τύπου ριζικής θεραπευτικής αντιμετώπισης.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Π. ΑΣΚΗΤΗΣ

17

Παράγοντες κινδύνου Μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας μετά από ολική θυρεοειδεκτομή

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΑ ΚΟΦΙΝΑ
ΡΟΔΟΥΛΑ ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΜΙΧΑΗΛ ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ

56

Εστιακές και διάχυτες καλοήθεις καταστάσεις του θυρεοειδούς αδένος και ο ρόλος του υπερηχογραφήματος - Διερεύνηση των παθήσεων του θυρεοειδούς.

ΣΑΒΒΑΣ ΔΕΥΤΕΡΑΙΟΣ
ΜΑΡΙΑ ΚΑΛΜΠΑΖΙΔΟΥ

26

Ο ρόλος της χειρουργικής στις αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΑΤΣΗΣ
ΝΑΤΑΣΑ ΚΑΡΑΜΠΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΛΑΧΟΣ

62

Ανθρώπινο Μικροβίωμα και καρκίνος του θυρεοειδούς

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΥ
ΝΑΤΑΣΑ ΚΑΡΑΜΠΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΛΑΧΟΣ

31

Θεραπεία καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένος με ραδιενεργό ιώδιο

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΤΣΙΟΥΡΗΣ
ΞΑΝΘΗ ΞΟΥΡΓΙΑ
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΡΙΣΤΙΛΙΑΡΗΣ
ΧΡΥΣΑ ΣΙΟΚΑ

35

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Αγαπητοί Συνάδερφοι,

Θα θέλαμε να σας καλωσορίσουμε με την σειρά μας στην έκδοση του έβδομου τεύχους του ηλεκτρονικού περιοδικού της ΕΕΧΕΑ

Την σύνταξη του τεύχους, ως Guest Editors, ανέλαβαν οι Αναπληρωτές Καθηγητές Χειρουργικής κος Κωνσταντίνος Βλάχος από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και κος Μιχαήλ Καρανίκας από το Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.



**ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ**

www.eexea.gr
info@eexea.gr

Υπεύθυνοι Σύνταξης: ΣΟΦΟΚΛΗΣ ΛΑΝΙΤΗΣ,
ΧΡΙΣΤΟΣ ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΗΣ

ΜΑΡΤΙΟΣ 2022 - ΤΕΥΧΟΣ 06

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Χ.Ε.Α

Πρόεδρος: **Ιωάννης Κουτελιδάκης**
Αντιπρόεδρος: **Απόστολος Γκορόπουλος**
Γεν. Γραμματέας: **Μιχαήλ Καρανίκας**
Ταμίας: **Κωνσταντίνος Βλάχος**
Ειδικός Σύμβουλος
Εκπαίδευσης: **Θεόδωρος Παπαβραμίδης**
Μέλη: **Δημήτριος Λινός**
Μιχαήλ Κατσαμάκας

Με αφορμή την προσεχή διημερίδα μας και σαν προπομπός αυτής, η θεματολογία του τεύχους αναδεικνύει την αγαστή και ισότιμη συνεργασία συνεργασία χειρουργών, ενδοκρινολόγων, πυρηνικών ιατρών και ακτινολόγων στην αντιμετώπιση των καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς, διαδικασία η οποία αποτελεί προϋπόθεση για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Με την ελπίδα να απολαύσετε το συγκεκριμένο τεύχος, όλοι οι συγγραφείς, οι υπεύθυνοι έκδοσης και το Διοικητικό Συμβούλιο θα ήθελαν να δηλώσουν ότι αποτελεί ξεχωριστή τιμή και μεγάλη ευθύνη η ανάληψη αυτής της προσπάθειας.

Ιωάννης Κουτελιδάκης FEBS Endocrine, FACS
Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ
Πρόεδρος ΕΕΧΕΑ

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

Αγαπητοί συνάδερφοι,

Σας καλωσορίζουμε στο 7ο τεύχος κατά σειρά τεύχος και στο 2ο έτος έκδοσης του ηλεκτρονικού περιοδικού της Ελληνική Εταιρίας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων συνεχίζοντας την επιτυχημένη αυτή προσπάθεια που ξεκίνησε το προηγούμενο Διοικητικό Συμβούλιο και έτυχε θερμής αποδοχής όχι μόνο από τα μέλη της Εταιρίας μας αλλά και από όλους τους Έλληνες Χειρουργούς και Ιατρούς ασχολούμενους με τους Ενδοκρινείς Αδένες.

Το τεύχος σχετίζεται με την διημερίδα μας που έγινε με μεγάλη επιτυχία στο Βόλο και ουσιαστικά ανέδειξε το σημαντικό ρόλο της συνεργασίας μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων στην αντιμετώπιση των παθήσεων του θυρεοειδούς.

Το τεύχος λοιπόν αυτό που ανέλαβαν την ολοκλήρωση του οι Αναπληρωτές Καθηγητές Χειρουργικής κ.κ. Κωνσταντίνος Βλάχος και Μιχαήλ Καρανίκας πραγματεύεται το σημαντικό ρόλο όλων των ειδικοτήτων στην αντιμετώπιση των καλοπθών παθήσεων του θυρεοειδούς.

Είμαστε σίγουροι ότι θα συνεχιστεί αυτή η προσπάθεια και ελπίζουμε στη συμμετοχή με άρθρα από όλα τα μέλη της Εταιρίας.

Το ΔΣ της ΕΕΧΕΑ

Λίγα λόγια για το περιοδικό

Το περιοδικό θα εκδίδεται κάθε 3 μήνες και θα προωθείται ηλεκτρονικά και δωρεάν στα μέλη της Ε.Ε.Χ.Ε.Α καθώς και στα μέλη άλλων εταιριών κατόπιν συμφωνίας με τα Δ.Σ των εταιριών. Παράλληλα, θα δημοσιοποιείται στο site της εταιρίας.

Η θεματολογία είναι ελεύθερη και αφορά σε θέματα που άπτονται της χειρουργικής των ενδοκρινών αδένων και μπορεί να είναι κάποια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, ενδιαφέροντα νέα από διεθνή συνέδρια, νέες τεχνικές, αμφιλεγόμενα θέματα ή εργασίες από δικό σας υλικό (original articles).

Παράλληλα θα υπάρχουν προσκεκλημένα άρθρα που θα σκοπεύουν να ενημερώσουν όλους μας για τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα τόσο από χειρουργούς αλλά και από ενδοκρινολόγους και απεικονιστές.

Δεν θα είναι περιοδικό με κρίση εργασιών άρα δεν θα απορρίπτονται άρθρα από συναδέλφους που θέλουν να μοιραστούν την εμπειρία τους με τα υπόλοιπα μέλη της εταιρίας.

Για τον λόγο αυτό την πλήρη ευθύνη για το περιεχόμενο, την επιστημονική επάρκεια και τον ορθογραφικό

/ συντακτικό έλεγχο θα έχει ο συγγραφέας που θα την υποβάλει.

Οι εργασίες θα πρέπει να υποβάλλονται με συνημμένα αρχεία στο email της εταιρίας info@eexea.gr υπό την μορφή word document με την εξής δομή.

1. Τίτλος εργασίας
2. Ονοματεπώνυμο και τίτλος συγγραφέα/ων
3. Ιδιότητα συγγραφέα
4. Τόπος εργασίας του συγγραφέα (νοσοκομείο, κλινική κλπ)
5. Προαιρετικά μικρή περίληψη (έως 300 λέξεις)
6. Κείμενο (έως 3000 λέξεις για review και έως 2000 για τα υπόλοιπα)
7. Ενδεικτική Βιβλιογραφία (μέχρι 20)
8. Πίνακες σε ξεχωριστά αρχεία word
9. Εικόνες σε JPEG κατά προτίμηση με υψηλή ανάλυση (> 200 dpi) σε ξεχωριστά αρχεία

Επίσημη γλώσσα θα είναι τα Ελληνικά για τους Έλληνες συγγραφείς και τα Αγγλικά για τους ξένους.

AVALANCHE[®] SI 2



SI 2

Software +

Thyroid VNS software
specifically designed
for thyroid surgery



... more thyroid surgery

Seamless recurrent nerve monitoring
via continuous vagus nerve stimulation
Functional integrity check of motor nerves



Νόσος GRAVE'S.

Σύγχρονη αντιμετώπιση.

1. Μαρία Χρήστου: Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ενδοκρινολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

2. Αθανάσιος Σιώλος: Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Ενδοκρινολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

3. Στυλιανός Τίγκας: Αν. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και Ενδοκρινολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

A. Εισαγωγή

Η νόσος Graves (v.Graves) είναι μία συστηματική αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διήθηση T-λεμφοκυττάρων σε ιστούς που εκφράζουν τον υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroidstimulatinghormone, TSH). Ειδικά διεγερτικά αυτοαντισώματα (TSHreceptorantibodies, TRAbs) στη v. Graves ενεργοποιούν τον υποδοχέα της TSH οδηγώντας σε υπερπλασία και διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου και αυξημένη παραγωγή και έκκριση θυρεοειδικών ορμονών.

Η v.Graves είναι η συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού (50-80%) σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου, με ετήσια επίπτωση 20-30 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα[1]. Εμφανίζεται συνηθέστερα σε άτομα ηλικίας 30-60 ετών, είναι συχνότερη στις γυναίκες και ο επιπολασμός της στο γενικό πληθυσμό είναι 1-1,5%. Υπολογίζεται ότι περίπου το 3% των γυναικών και το 0,5% των ανδρών εκδηλώνουν τη νόσο στη διάρκεια της ζωής τους[2].

Η παθογένεια της v. Graves σχετίζεται τόσο με γενετικούς όσο και με περιβαλλοντικούς παράγοντες[3].

Περίπου 30% των ασθενών έχουν συγγενείς με αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (v.Graves ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto) ενώ μελέτες σε διδύμους έδειξαν ότι το 79% της προδιάθεσης για τη νόσο μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες. Σύμφωνα με καλά τεκμηριωμένα δεδομένα, επιβεβαιώνεται συσχέτιση της νόσου και αλληλόμορφων του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Από την άλλη πλευρά, στους περιβαλλοντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η υψηλή διατροφική πρόσληψη ιωδίου, το stress, η εγκυμοσύνη και φάρμακα όπως τολίθιο, η ιντερφερόνη άλφα, και η αλεμτουζουμάμπη. Τέλος, το αυτοάνοσο – φλεγμονώδες σύνδρομο που προκαλείται από ανοσοενισχυτικά (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA) έχει πρόσφατα αναφερθεί ως σπάνια αιτία της v. Graves μετά από εμβολιασμό έναντι του ιού SARS-CoV-2 [4]. Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (κοχχοπάθεια) αποτελεί ειδική αυτοάνοση διαταραχή της v. Graves και παρατηρείται στο ~50% των ασθενών συνήθως ταυτόχρονα αλλά σπανιότερα πριν ή μετά την εκδήλωση του υπερθυρεοειδισμού. Η οφθαλμοπάθεια προκαλείται από την αντίδραση T λεμφοκυττάρων με κοινά αυτοαντιγόνα του κόγχου και του θυρεοειδούς αδένου η οποία οδηγεί

σε παραγωγή διεγερτικών IgG αντισωμάτων, ενεργοποίηση του υποδοχέα της TSH αλλά και του υποδοχέα του ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1), παραγωγή κυτταροκινών, πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, αύξηση του οπισθοβολβικού λιπώδους ιστού και έκκριση γλυκοζαμινογλυκανών στους οφθαλμικούς κόγχους[5].

B. Διάγνωση

Η ορθή διάγνωση της ν. Graves ως αίτιο του υπερθυρεοειδισμού έχει ιδιαίτερη σημασία για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας και σε κάθε περίπτωση βασίζεται στο συνδυασμό των ευρημάτων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση καθώς και τον εργαστηριακό έλεγχο. Η κλινική διάγνωση του σχετιζόμενου με ν. Graves υπερθυρεοειδισμού δεν παρουσιάζει δυσκολίες όταν υπάρχουν τα τυπικά συμπτώματα και σημεία θυρεοτοξίκωσης σε συνδυασμό με την παρουσία διάχυτης βρογχοκήλης και ενός ή περισσότερων από τις αυτοάνοσες εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις της ν. Graves, όπως η κογχοπάθεια ή πιο σπάνια η δερματοπάθεια (προκνημιαίο μυξοίδημα). Από την άλλη πλευρά, η διάγνωση της ν. Graves μπορεί να είναι λιγότερο προφανής σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό χωρίς ψηλαφητή βρογχοκήλη ή οφθαλμοπάθεια καθώς και σε περιπτώσεις οφθαλμοπάθειας χωρίς κλινικά σημεία ή βιοχημικά ευρήματα θυρεοτοξίκωσης.

β1. Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ν. Graves σχετίζονται με όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αδυναμία, τρόμος, αίσθημα παλμών, δυσανεξία στη ζέση, εφίδρωση, απώλεια βάρους παρά τη φυσιολογική ή αυξημένη όρεξη, διάρροια/υδαρείς κενώσεις, συχνουρία, ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια στις γυναίκες και γυναικομαστία ή στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες[6]. Οι ασθενείς με ήπιο υπερθυρεοειδισμό και οι ηλικιωμένοι μπορεί να έχουν ηπιότερα συμπτώματα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, συχνά έχουν καρδιο-αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ταχυκαρδία ή δύσπνοια κατά την προσπάθεια και σημαντική απώλεια

βάρους. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Η ανάσπαση και η καθυστέρηση του άνω βλεφάρου στην προς τα κάτω κίνηση του οφθαλμού (lidlag), είναι σημεία που οφείλονται στην υπερδραστικότητα του συμπαθητικού συστήματος και απαντώνται σε ασθενείς με θυρεοτοξίκωση ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Το δέρμα μπορεί να είναι ζεστό και υγρό και παρατηρείται λέπτυνση των τριχών. Συνήθως υπάρχει φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ενώ ο σφυγμός είναι ακανόνιστος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και μπορεί να υπάρχει συστολική υπέρταση. Άλλα συχνά ευρήματα είναι ο τρόμος, η μυϊκή αδυναμία και τα αυξημένα τενόντια αντανάκλαστικά. Η θυρεοειδική κογχοπάθεια (εξόφθαλμος, οίδημα βλεφάρων και επιπεφυκότα, περιορισμός της κινητικότητας των οφθαλμών) και η δερματοπάθεια (προκνημιαίο μυξοίδημα) αποτελούν αυτοάνοσες εκδηλώσεις που εμφανίζονται αποκλειστικά στη ν. Graves. Τέλος, παρατηρείται ήπια έως σημαντικού βαθμού, διάχυτη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου (βρογχοκήλη)[6].

β2. εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος έχει θέση για την (α) επιβεβαίωση της παρουσίας, (β) αξιολόγηση της βαρύτητας και (γ) διαπίστωση της αιτίας της θυρεοτοξίκωσης. Η ανεύρεση μη ανιχνεύσιμης TSH είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση. Η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων ελεύθερης θυροξίνης (T4) και/ή ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (T3) επιβεβαιώνει τη διάγνωση και βοηθά στην εκτίμηση της βαρύτητας του υπερθυρεοειδισμού. Η μέτρηση των ελεύθερων κλασμάτων είναι γενικά πιο αξιόπιστη σε σύγκριση με τη μέτρηση των ολικών συγκεντρώσεων των θυρεοειδικών ορμονών.

Σε περιπτώσεις που το αίτιο του υπερθυρεοειδισμού είναι αμφίβολο, μπορεί να βοηθήσει ο προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντιμικροσωμιακά αντισώματα, anti-TPO) τα οποία είναι θετικά στο 70% των ασθενών με ν. Graves, και κυρίως των ειδικών αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της TSH (TRAb). Οι σύγχρονες, τρίτης γενιάς δοκιμασίες προσδιορισμού του τίτλου των TRAb έχουν ευαισθησία 97% και ειδικότητα 99% για τη διάγνωση της ν. Graves[7].

Στο υπερηχογράφημα θυρεοειδούς σε ασθενείς με ν. Graves μπορεί να διαπιστωθεί διάχυτη διόγκωση, υποπχογένεια[1], και αυξημένη αγγείωση του αδένου.

Για τη διαπίστωση της αιτίας της θυρεοτοξίκωσης μπορεί επίσης να βοηθήσει η χρήση ραδιοϊσοτοπικών τεχνικών, όπως το σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με τεχνήτιο-99 (^{99m}Tc) ή ιώδιο-123 (¹²³I) και η μέτρηση της πρόσληψης (uptake) ραδιοϊωδίου. Τυπικά, παρατηρείται (α) διάχυτα αυξημένη πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου στον υπερθυρεοειδισμό της ν. Graves σε σύγκριση με (β) μειωμένη πρόσληψη σε περιπτώσεις θυρεοειδίτιδας ή προκλητής θυρεοτοξίκωσης (γ) κατά τόπους αυξημένη ή κατεσταλμένη πρόσληψη σε περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού λόγω τοξικής πολυζώδους βρογχοκήλης ή (δ) εστιακά αυξημένη πρόσληψη σε τοξικό αδένωμα.

Τέλος, σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής οφθαλμοπάθειας η μαγνητική τομογραφία των οφθαλμικών κόγχων παρέχει χρήσιμες πληροφορίες που μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση (αποκλείοντας άλλα νοσήματα που προκαλούν εξόφθαλμο, όπως όγκους του κόγχου ή καρωτιδο-σηραγγώδη συρίγγια), στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Τυπικά ευρήματα περιλαμβάνουν τη διόγκωση των εξοφθάλμιων μυών, την αύξηση του οπισθοβολβικού λίπους και του ινώδους ιστού και σε ορισμένες περιπτώσεις ευθυσία ή συμπίεση του οπτικού νεύρου.

Γ. Αντιμετώπιση

Αν και σε ορισμένους ασθενείς με ν. Graves ο υπερθυρεοειδισμός ακολουθείται από παρατεταμένη ύφεση, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο υπερθυρεοειδισμός επιμένει ή παρατηρούνται περίοδοι υφέσεων και εξάρσεων. Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χρήση μη εκλεκτικών β-αναστολέων για τον έλεγχο των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον αυξημένο β-αδρενεργικό τόνο, όπως προπρανολόλη 80-240 mg ή ναδολόλη 40-80 mg ημερησίως. Αν υπάρχει αντένδειξη, όπως στο βρογχικό άσθμα, μπορεί να χορηγηθούν καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς. Ταυτόχρονα, η αντιμετώπιση στοχεύει στη μείωση της σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες θεραπευτικές επιλογές: (1) αντιθυρεοειδικά φάρ-

μακα, (2) θεραπεία ραδιενεργού ιωδίου (radioiodine, RAI) ή (3) χειρουργική επέμβαση. Και οι τρεις επιλογές είναι αποτελεσματικές, ωστόσο όλες έχουν περιορισμούς ενώ η υποτροπή είναι πιο συχνή όταν ο υπερθυρεοειδισμός ελέγχεται με αντιθυρεοειδική φαρμακευτική αγωγή (37%, 21% και 6% με θειοναμίδες, RAI και χειρουργική επέμβαση, αντίστοιχα σε μία μελέτη)[8]. Σε πρόσφατη μελέτη παρατήρησης από τη Σουηδία σε 1.186 ασθενείς με ν. Graves, τα ποσοστά ύφεσης 8 χρόνια μετά την αρχική θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, RAI και θυρεοειδεκτομή ήταν 45%, 82% και 96%, αντίστοιχα [9].

Οι περισσότεροι ειδικοί προτιμούν τη χρήση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων αρχικά, και συστήνουν οριστική θεραπεία με RAI ή χειρουργική επέμβαση όταν παρουσιάζεται υποτροπή. Στην Ευρώπη, >80% των ειδικών προτείνουν αντιθυρεοειδικά φάρμακα ως αρχική αγωγή ενόσω σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από τις ΗΠΑ, το 60% των ασθενών έλαβαν αντιθυρεοειδικά φάρμακα, 33% RAI και το 6% παραπέμφθηκαν για χειρουργική αντιμετώπιση [10, 11].

Σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες τονίζουν ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού στη ν. Graves θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες και την προτίμηση του ασθενούς [12]. Τα πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα, οι ενδείξεις και αντενδείξεις των διάφορων θεραπευτικών επιλογών για τη ν. Graves συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

γ1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση: αντιθυρεοειδικά φάρμακα

Τα κύρια αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι οι θειοναμίδες, όπως η προπυλθειουρακίλη, η καρβιμαζόλη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η μεθιμαζόλη. Οι θειοναμίδες αναστέλλουν τη σύζευξη των ιωδοθυρονικών μειώνοντας έτσι τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και τη λειτουργία της θυρεοϋπεροξειδάσης, μειώνοντας την οξειδωση του ιωδίου και την ενσωμάτωσή του στα κατάλοιπα τυροσίνης στη θυρεοσφαιρίνη. Η προπυλθειουρακίλη σε μεγαλύτερες δόσεις αναστέλλει επίσης τη μετατροπή της T4 σε T3. Συνήθως συνταγογραφείται αρχική δόση 15-30 mg μεθιμαζόλης ή 20-40 mg καρβιμαζόλης ανάλογα με τη σοβαρότητα του υπερθυρεοειδισμού με προοδευτική μείωση ανάλογα με την ανταπόκριση. Οι συνή-

Πίνακας 1. Αντιμετώπιση της v. Graves

	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Ενδείξεις	Αντενδείξεις
Αντιθυρεοειδικά φάρμακα	Αποφυγή μόνιμου υποθυρεοειδισμού Χαμηλότερο αρχικό κόστος	Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες: εξάνθημα, κνίδωση, αρθραλγίες, γαστρεντερικά συμπτώματα Σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ακοκκιοκυτταραιμία, ηπατίτιδα Κίνδυνος εμβρυϊκής βρογχοκλήης, υποθυρεοειδισμού και τερατογένεσης στην εγκυμοσύνη Συχνή παρακολούθηση	Ηλικιωμένοι Αντενδείξεις μόνιμης θεραπείας (ραδιενεργό ιώδιο, χειρουργείο) Ασθενής που δεν επιθυμεί μόνιμη θεραπεία	Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε αντιθυρεοειδικό φάρμακο
Ραδιενεργό ιώδιο	Μόνιμη ύφεση του υπερθυρεοειδισμού	Τήρηση προφυλάξεων ακτινοπροστασίας (επαφή με μικρά παιδιά και έγκυες) Πιθανός μόνιμος υποθυρεοειδισμός Ανάπτυξη ή επιδείνωση οφθαλμοπάθειας Graves Θυρεοειδίτιδα από ακτινοβολία Ανησυχία των ασθενών για πιθανές μακροχρόνιες ογκογόνες δράσεις της ακτινοβολίας	Υποτροπή της νόσου μετά τη λήψη αντιθυρεοειδικών φαρμάκων για 12-18 μήνες	Εγκυμοσύνη Γαλουχία
Χειρουργείο	Γρήγορη, μόνιμη ύφεση του υπερθυρεοειδισμού	Μόνιμος υποθυρεοειδισμός Κίνδυνος σχετιζόμενοι με τη γενική αναισθησία Υψηλό κόστος	Μεγάλη βρογχοκλήη Ύποπτοι για κακοήθεια όζοι Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός Υποτροπή της νόσου μετά τη λήψη αντιθυρεοειδικών φαρμάκων για 12-18 μήνες	Υψηλός χειρουργικός κίνδυνος

θεις ημερήσιες δόσεις συντήρησης της μεθιμαζόλης είναι 5-10 mg και της προπυλθειουρακίλης 50-100 mg. Η μεθιμαζόλη συνήθως προτιμάται της προπυλθειουρακίλης καθώς έχει μικρότερη τοξικότητα και μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής που επιτρέπει τη χορήγηση μία φορά την ημέρα [13]. Η παρακολούθηση συνίσταται σε κλινική αξιολόγηση και περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών (κάθε 4-6 εβδομάδες αρχικά και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια) [12]. Τα επίπεδα της TSH δεν αποτελούν ευαίσθητο δείκτη πρώιμης ανταπόκρισης στη θεραπεία καθώς συχνά παραμένουν χαμηλά για αρκετούς μήνες. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές και αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα πρέπει να συνεχίζεται για 12-18 μήνες και μπορεί να διακοπεί υπό την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί βιοχημικός ευθυρεοειδισμός (TSH εντός φυσιολογικού εύρους) και ιδανικά, αρνητικοποίηση του τίτλου των TRAb [12, 14, 15]. Για ασθενείς που είναι δύσκολο να ελεγχθούν, ορισμένοι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν θεραπεία αποκλεισμού και υποκατάστασης ("block and replace"), συνδυάζοντας θειοναμίδη σε δόση ικανή να καταστείλει τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών, μαζί με θυροξίνη σε δόση υποκατάστασης. Το σχήμα αυτό έχει γενικά μη αποδεδειγμένο όφελος και απαιτεί υψηλότερες δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων με αποτέλεσμα υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση) και η γαστρική δυσανεξία. Στην περίπτωση αλλεργικών αντιδράσεων, μπορεί να δοκιμαστεί σκεύασμα διαφορετικής θειοναμίδης, αλλά δυστυχώς συχνά παρατηρείται διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (έως και στο 50% των περιπτώσεων). Οι ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να ελεγχθούν με τη χρήση αντιισταμινικού χωρίς διακοπή της θειοναμίδης. Μια σπάνια (0,1 έως 1%) αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, που εμφανίζεται συνήθως τους πρώτους 2-3 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να διακόψουν το φάρμακο σε περίπτωση πυρετού ή πονόλαιμου μέχρι να υποβληθούν σε εξέταση αίματος για να αποκλειστεί η λευκοπενία. Η προπυλθειουρακίλη μπορεί να προκαλέσει παροδική αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών.

Αν και η σοβαρή ηπατοτοξικότητα είναι πολύ σπάνια (1:10.000 ενήλικες, 1:2000 παιδιά), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, ακόμη και θανάτου, με χρήση προπυλθειουρακίλης. Η μεθιμαζόλη, μπορεί να προκαλέσει χολόσταση αλλά η χρήση της δε σχετίζεται με ηπατοκυτταρική βλάβη. Για αυτούς τους λόγους, συνιστάται να μη χρησιμοποιείται προπυλθειουρακίλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση γυναικών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (λόγω πιθανής τερατογένεσης με τη μεθιμαζόλη και την καρβιμαζόλη) και στις περιπτώσεις αυτές η αγωγή πρέπει να αλλάξει σε μεθιμαζόλη ή καρβιμαζόλη μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Τα επίπεδα ηπατικών αμινοτρανσφερασών μπορεί να επηρεαστούν τόσο από την άμεση δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο ήπαρ όσο και από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Ως εκ τούτου, καλό θα είναι να διενεργείται έλεγχος των τιμών των ηπατικών ενζύμων και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων πριν από την έναρξη της θεραπείας με αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Σε γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη τα επόμενα 1-2 έτη, απαιτείται προσεκτική συζήτηση των θεωρητικών κινδύνων της θεραπείας με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα στην κύηση (πιθανή τερατογόνος δράση). Προκειμένου να αποφευχθεί η ανάγκη λήψης θειοναμίδης κατά τη διάρκεια της κύησης, προτείνεται η επιλογή της οριστικής θεραπείας του υπερθυρεοειδισμού (συνήθως χειρουργείο ή εναλλακτικά RAI) 6 τουλάχιστον μήνες πριν την προγραμματισμένη εγκυμοσύνη.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, η παρακολούθηση και η μέτρηση της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό γίνεται κάθε 2-3 μήνες, και πιο αραιά (π.χ. ετησίως) στους ασθενείς που παραμένουν ευθυρεοειδικοί μετά το πρώτο έτος. Η συχνότητα παρατεταμένης ύφεσης του υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς που έλαβαν αντιθυρεοειδικά φάρμακα για 1-2 χρόνια είναι 15-80%, αλλά συνήθως είναι κάτω του 40% [8]. Μετά από 5-10 χρόνια θεραπείας, μπορεί να παρατηρηθεί ύφεση έως και στο 84% [16, 17]. Τα ποσοστά ύφεσης είναι υψηλότερα στους ασθενείς με αρχικά αρνητικά TRAb, αρνητικοποίηση των TRAb κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ήπιο υπερθυρεοειδισμό, μικρή βρογχοκλήλη, ηλικία <40 ετών, στους μη καπνιστές και σε εκείνους χωρίς θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια [18, 19]. Σε περίπτωση

υποτροπής του υπερθυρεοειδισμού, προτείνεται οριστική θεραπεία με RAI ή θυρεοειδεκτομή, ωστόσο η μακροχρόνια λήψη αντιθυρεοειδικού φαρμάκου αποτελεί αποδεκτή λύση για τους ασθενείς που το επιλέγουν.

Εκτός των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, σε ασθενείς με ν. Graves μπορεί να χορηγηθεί ιώδιο από του στόματος (α) για τον έλεγχο του υπερθυρεοειδισμού και την μείωση της αγγείωσης του αδένα πριν από θυρεοειδεκτομή σε ασθενείς που έχουν παρενέργειες ή δεν ανταποκρίνονται στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα καθώς και (β) για τη θεραπεία του σοβαρού υπερθυρεοειδισμού ή της θυρεοειδικής κρίσης. Στην τελευταία περίπτωση, μπορούν να χορηγηθούν και γλυκοκορτικοειδή, τα οποία αναστέλλουν την περιφερική μετατροπή της T4 σε T3 και μειώνουν την έκκριση ορμονών από το θυρεοειδή αδένα.

γ2. Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (radioactive iodine, RAI)

Η θεραπεία με RAI για τον υπερθυρεοειδισμό είναι αποτελεσματική, ασφαλής και εύκολα χορηγούμενη και χρησιμοποιείται για περισσότερα από 70 χρόνια. Χορηγείται από του στόματος, συνήθως ως κάψουλα ή σε υγρή μορφή και δρα καταστρέφοντας αρκετό θυρεοειδικό ιστό ώστε να καταστήσει τον ασθενή ευθυρεοειδικό ή υποθυρεοειδικό. Η αποτελεσματικότητας του RAI είναι δοσοεξαρτώμενη. Συνήθως πριν τη χορήγηση RAI (ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρό υπερθυρεοειδισμό, καρδιακή ανεπάρκεια ή στους ηλικιωμένους), προηγείται θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα για να καταστεί ο ασθενής ευθυρεοειδικός και να αποφευχθεί πιθανότητα έξαρσης του υπερθυρεοειδισμού λόγω διαρροής θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία. Η μεθιμαζόλη και η καρβιμαζόλη θα πρέπει να διακόπτονται για τουλάχιστον 2 - 5 ημέρες πριν τη χορήγηση RAI. Μετά τη θεραπεία, τα επίπεδα TSH και θυρεοειδικών ορμονών μετρώνται ανά 4-6 εβδομάδες επί 6 μήνες ή μέχρι να σταθεροποιηθεί η δόση της θυροξίνης σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού. Η θυρεοειδική λειτουργία ομαλοποιείται συνήθως εντός 3-12 μηνών (στο 50-90% των ασθενών) [20]. Σε ~10-20% των ασθενών, ιδιαίτερα αν υπάρχει πιο σοβαρός υπερθυρεοειδισμός ή μεγάλη βρογχοκήλη, μπορεί να χρειαστεί και δεύτερη δόση RAI. Το πο-

σοστό υποθυρεοειδισμού μετά τη θεραπεία σχετίζεται θετικά με τη δόση RAI. Μακροπρόθεσμα, 80-90% των ασθενών θα χρειασθούν θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Πέραν του υποθυρεοειδισμού, η κύρια παρενέργεια είναι η σχετιζόμενη με ακτινοβολία θυρεοειδίτιδα ή σιαλαδενίτιδα (<1%). Η εγκυμοσύνη και η γαλουχία αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις. Σχετική αντένδειξη είναι η παρουσία κλινικά σημαντικής οφθαλμοπάθειας [14] καθώς στο 15-33% των ασθενών, μετά από θεραπεία με RAI παρατηρείται δευτερογενής ή επιδείνωση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας [21], ιδιαίτερα σε καπνιστές, προϋπάρχουσα θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, οφθαλμοπάθεια πρόσφατης έναρξης, καθυστερημένη διόρθωση του υπερθυρεοειδισμού μετά τη θεραπεία με RAI και αυξημένο τίτλο TRAb στον ορό. Η προφυλακτική λήψη γλυκοκορτικοειδών μπορεί να περιορίσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης της οφθαλμοπάθειας [22]. Η νεαρή ηλικία (< 21 ετών) και οι ανησυχίες των ασθενών σχετικά με την έκθεση στην ακτινοβολία αποτελούν επίσης σχετικές αντενδείξεις για τη χρήση RAI. Παλαιότερες μελέτες είτε δεν έδειξαν καμία επίδραση ή έδειξαν πολύ μικρή αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο και καρδιαγγειακή νόσο, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί στο RAI ή στην ίδια την υποκείμενη νόσο του θυρεοειδούς [23-27]. Σύμφωνα με πιο πρόσφατα ωστόσο δεδομένα σε ασθενείς που έλαβαν RAI για τον υπερθυρεοειδισμό φαίνεται πως επιβεβαιώνεται μικρή, δοσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου δευτερογενών καρκίνων (μαστού, νεφρού, στομάχου) [26] και πιθανά non-Hodgkin λεμφώματος [28].

γ3. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού της ν. Graves ενδείκνυται σε (α) ασθενείς με μεγάλη βρογχοκήλη και πιεστικά φαινόμενα (δύσπνοια, δυσφαγία), (β) ασθενείς με ύποπτους όζους θυρεοειδούς ή συνυπάρχοντα πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, (γ) ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή οφθαλμοπάθεια Graves στους οποίους υπάρχει ανάγκη οριστικής αντιμετώπισης του υπερθυρεοειδισμού και στους οποίους υπάρχει σχετική αντένδειξη για χορήγηση RAI, (δ) γυναίκες που απαιτούν μεγάλες δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων και επιθυμούν να επιτύχουν εγκυμοσύνη σε σύντομο χρονικό διάστημα. (π.χ εντός

ενός έτους)ή στην εγκυμοσύνη όταν τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα δεν είναι ανεκτά ή αποτελεσματικά. Η χειρουργική αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού στη διάρκεια της κύησης συστήνεται να γίνεται στη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου καθώς στο πρώτο τρίμηνο υπάρχει κίνδυνος αποβολών και τερατογένεσης από τη χορήγηση αναισθητικών παραγόντων ενώ στο τελευταίο τρίμηνο κίνδυνος πρόωρου τοκετού.

Συνήθως προτιμάται η ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή [12, 29] καθώς το ποσοστό υποτροπής της ν. Graves μετά από υφολική θυρεοειδεκτομή μπορεί να φτάσει έως 28,7% [30], ενώ η ολική θυρεοειδεκτομή σχετίζεται με μηδενική πιθανότητα υποτροπής και χαμηλό ποσοστό επιπλοκών όταν γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα και από έμπειρους χειρουργούς [29, 31].

Η προεγχειρητική προετοιμασία με θειοναμίδες είναι απαραίτητη ώστε να καταστεί κλινικά και -αν είναι εφικτό- βιοχημικά ευθυρεοειδικός ο ασθενής πριν την επέμβαση, και να περιοριστεί ο κίνδυνος έξαρσης της θυρεοτοξίκωσης διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά. Αν ο υπερθυρεοειδισμός δεν είναι δυνατό να ελεγχθεί με τις υψηλότερες ανεκτές δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων μπορούν επιπλέον να χρησιμοποιηθούν β-αποκλειστές, ιωδιούχο κάλιο, ή γλυκοκορτικοειδή [12, 14, 29]. Η δράση του ιωδίου προεγχειρητικά βασίζεται στο φαινόμενο Wolff-Chaikoff κατά το οποίο η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ιωδίου έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών μέσω αυτορρυθμιστικών μηχανισμών. Ο έλεγχος του υπερθυρεοειδισμού επιτυγχάνεται γρήγορα και διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα (7-14 μέρες), καθώς η αποτελεσματικότητά του σύντομα περιορίζεται λόγω φαινομένου διαφυγής [12, 14, 29]. Επιπλέον, κάποιοι χορηγούν ιώδιο προεγχειρητικά με σκοπό τη μείωση της αιματικής ροής στο θυρεοειδή και της απώλειας αίματος διεγχειρητικά. Τα δεδομένα ωστόσο που υποστηρίζουν αυτή την πρακτική είναι αντικρουόμενα και έτσι μόλις 40% των ειδικών προτείνουν τη συστηματική χορήγηση ιωδίου προεγχειρητικά [12, 14, 29]. Ανεξάρτητα από την ένδειξη, η συνιστώμενη δόση είναι 5-7 σταγόνες (8mg / σταγόνα, 0,25-0,35 mL) διαλύματος ιωδιούχου καλίου (Lugol), 3 φορές την ημέρα για 7-10 μέρες πριν το χειρουργείο.

Οι επιπλοκές της θυρεοειδεκτομής περιλαμβάνουν σχηματισμό κηλοειδούς στο σημείο της τομής, διαπίπηση του τραύματος, αιμάτωμα και διεγχειρητική απώ-

λεια αίματος, παροδικό ή μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό και ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πάρεση του άνω ή παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Σε ορισμένα κέντρα γίνεται χρήση νευροδιεγέρτη κατά τη διάρκεια της θυρεοειδεκτομής για τον έλεγχο της λειτουργικής ακεραιότητας του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν ότι αυτή η πρακτική μειώνει τον κίνδυνο πάρεσης. Όταν η επέμβαση γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από έμπειρους χειρουργούς, η συχνότητα των μόνιμων επιπλοκών (τραυματισμός παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, υποπαραθυρεοειδισμός) στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θυρεοειδεκτομή λόγω ν. Graves είναι χαμηλότερη από 2% [29]. Το πρώτο 24ωρο ύστερα από ολική θυρεοειδεκτομή παρατηρείται συχνά παροδική υπασβεστιαμία που μπορεί να φτάσει σε ποσοστό το 60-90% [32, 33]. Η μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου και 25-OH-βιταμίνης D προεγχειρητικά και η αναπλήρωσή τους αν είναι χαμηλά, ή η προφυλακτική χορήγησή τους, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας [29]. Συστήνεται να γίνεται μέτρηση του ασβεστίου το απόγευμα της ημέρας του χειρουργείου (6-12 ώρες μετά το χειρουργείο) καθώς και το επόμενο πρωί και αναλόγως να γίνεται χορήγηση ασβεστίου και αλφακαλσιδόλης [34]. Η μέτρηση της παραθορμόνης (PTH) είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της πιθανότητας μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας. Ασθενείς με τιμές PTH ορού < 15 pg/ml 1-6 ώρες μετά τη θυρεοειδεκτομή ή μείωση των επιπέδων της PTH > 65% μετά το χειρουργείο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας [34]. Μια προσέγγιση στη διαχείριση του μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού βάσει των τελευταίων οδηγιών της Αμερικάνικης Εταιρείας Θυρεοειδούς (American Thyroid Association, ATA) συνοψίζεται στον Πίνακα 2.

Μετά από ολική ή υφολική θυρεοειδεκτομή χορηγείται αγωγή υποκατάστασης μελεβοθυροξίνη σε δοσολογία 1,4-1,7 μg/Kg βάρους σώματος την ημέρα. Σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και ιδιαίτερα αν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος, συνήθως χορηγούνται μικρότερες δόσεις έναρξης. Άτομα με προβλήματα δυσσαπορρόφησης μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση νεότερων φαρμακοτεχνικών μορφών λεβοθυροξίνης που πλεονεκτούν στην απορρόφηση (κάψουλα μαλακής γέλης ή πόσιμο διάλυμα). Σε περίπτωση

ταυτόχρονης αγωγής με ασβέστιο ή σίδηρο, η θυροξίνη πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4 ώρες μετά από τη λήψη του ασβεστίου ή του σιδήρου[35]. Μετά τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού συχνά παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους ανεξαρτήτως του είδους της θεραπείας, γεγονός που

απασχολεί αρκετούς ασθενείς. Δεδομένα δείχνουν ότι η αύξηση αυτή είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που λαμβάνουν RAIή υποβάλλονται σε θυρεοειδεκτομή από ότι στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιθυρεοειδικά φάρμακα [36, 37].

Δ. Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια

Πίνακας 2. Διαχείριση του μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού

Κατάσταση	Ασβέστιο p.os. ⁵	Αλφακαλσιδόλη ⁶	Ασβέστιο i.v. ⁷
Εμπειρική προφύλαξη ¹	0,5-1 gr 2 - 3 φορές/24ωρο	0,5-1 μg 2 φορές /24ωρο	-
Ήπιος ή μέτριος υποπαραθυρεοειδισμός: Ca 7-8,5 mg/dl ² , PTH< 15 pg/ml ³ Πρόσφατη έναρξη συμπτωμάτων	0,5-1 gr 2 - 3 φορές/24ωρο	0,5-1 μg 2 φορές /24ωρο	-
Συμπτωματικός/επιδεινούμενος υποπαραθυρεοειδισμός: Ca< 7 mg/dl, εμμένουσα/ σοβαρή συμπτωματολογία παρά την αγωγή Μέτρηση Mg ⁴ Έλεγχος ΗΚΓ για παράταση QTc	3-4 gr/24ωρο διαιρεμένο σε 3-4 δόσεις	0.5-2 μg 2 φορές /24ωρο	1-2 γλυκονικούCa (1-2 amp 10%) σε διάλυμα 50 mlDextrose 5% σε διάρκεια 20 λεπτών, ακολουθούμενη από συνεχή i.v. έγχυση ⁷

Συντομογραφίες

Ca: ασβέστιο ορού / i.v.: ενδοφλέβια / Mg: μαγνήσιο ορού / PTH: παραθορμόνη ορού / QTc: QT διορθωμένο ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα / ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σημειώσεις

1. Με φυσιολογικά επίπεδα 25-OH-βιταμίνης D και Mg
2. Οι μετρήσεις αφορούν τιμές ασβεστίου διορθωμένες ως προς την αλβουμίνη
3. Σε μέτρηση 1-6 ώρες μετά τη θυρεοειδεκτομή
4. Επί υπομαγνησαιμίας (Mg< 1,6 mg/dl) αναπλήρωση
5. Ανθρακικό ασβέστιο ή σε υποψία δυσαπορρόφησης (ηλικιωμένοι με αχλωρυδρία, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, γαστρικό bypass) χορήγηση αντίστοιχης ποσότητας κιτρικού ασβεστίου
6. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια χορήγησης της αλφακαλσιδόλης στην εγκυμοσύνη, αναπαραγωγική τοξικότητα σε ζώα (κατηγορία C)
7. Καλό να αποφεύγεται η αρχική έγχυση αν υπάρχει έκπτωση νεφρικής λειτουργίας ή λήψη δακτυλίτιδας. Για τη συνεχή i.v. έγχυση συστήνεται διάλυμα 1LN/S ή Dextrose 5% με 11 αμπούλες γλυκονικούCa 10% με ρυθμό χορήγησης 50-100 ml/ώρα ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα ασβεστίου στα κατώτερα φυσιολογικά όρια

Graves (Graves ophthalmopathy, GO)

Η κατάλληλη αντιμετώπιση της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας (κογχοπάθειας) απαιτεί προσεκτική οφθαλμολογική εξέταση και αξιολόγηση τόσο της σοβαρότητας όσο και της ενεργότητας της GO χρησιμοποιώντας κατάλληλα εργαλεία (<http://www.eugogo.eu/>). Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή GO έχουν συνήθως ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ανάσπαση βλεφάρου ≥ 2 mm, μέτρια έως σοβαρή προσβολή μαλακών ιστών, εξόφθαλμο ≥ 3 mm πάνω από το φυσιολογικό για τη φυλή και το φύλο, μόνιμη ή διαλείπουσα διπλωπία. Η μειωμένη οπτική οξύτητα ή η προσβολή του κερατοειδούς είναι ενδεικτικά απειλητικές για την όραση GO. Σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται προσπάθεια αποκατάστασης της θυρεοειδικής λειτουργίας στο φυσιολογικό και παρέχονται συμβουλές στους ασθενείς να χρησιμοποιούν τεχνητά δάκρυα και να διακόψουν το κάπνισμα αν καπνίζουν. Τα επίπεδα των TRAb στον ορό, είναι ένας αξιόπιστος και εξαιρετικά ευαίσθητος βιοδείκτης για την κλινικά ενεργό και σοβαρή GO. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική οφθαλμική προσβολή πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρο με εμπειρία και εξειδίκευση στη διαχείριση της GO. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ομάδας για την Κογχοπάθεια Graves (EUGOGO) συνιστούν τοπική θεραπεία και σελήνιο p.os. για την ήπια GO και ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης i.v. σε υψηλές δόσεις σε εβδομαδιαία βάση σε συνδυασμό με μυκοφαινολικό νάτριο p.os. ως θεραπεία εκλογής για την ενεργό και μέτρια έως σοβαρή νόσο [38]. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε εβδομαδιαία βάση είναι πιο αποτελεσματική και με λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τα από του στόματος στεροειδή και δε σχετίζεται με δευτεροπαθή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια [39]. Σε αποτυχία ανταπόκρισης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακτινοθεραπεία του κόγχου, συνδυασμός από του στόματος πρεδνιζολόνης ή i.v. γλυκοκορτικοειδών με κυκλοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη, ή ανοσοτροποποιητικοί βιολογικοί παράγοντες όπως το teprotumumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των υποδοχέων του IGF-1), το rituximab (χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα, που συνδέεται με το αντιγόνο CD20 στη μεμβράνη των B-λεμφοκυττάρων και μειώνει τον αριθμό τους) ή

totocilizumab (που δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6) [40]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η GO τείνει να βελτιώνεται μετά από μια περίοδο 1-2 ετών. Όταν η νόσος σταθεροποιηθεί, ορισμένοι ασθενείς θα χρειαστούν τελικά επανορθωτική χειρουργική επέμβαση, όπως αποσυμπίεση κόγχου, χειρουργική επέμβαση στραβισμού και/ή βλεφαροπλαστική.

Ε. Προοπτικές - Συμπεράσματα

Πρόσφατα, υπάρχει εντατική ερευνητική προσπάθεια για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για τον υπερθυρεοειδισμό και τις εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις της v. Graves. Στα πλαίσια της προσπάθειας αυτής έχουν δοκιμαστεί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες με δράση σε διάφορα μονοπάτια/στόχους που σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου όπως ο υποδοχέας της TSH και του παράγοντα IGF-1, σε μόρια που εκφράζονται στην επιφάνεια των B κυττάρων (π.χ. αντι-CD40 και αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα), στους υποδοχείς φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-6), αναστολείς του παράγοντα TNFα, και η μυκοφαινολάτη (με δράση στα T και B κύτταρα) με την οποία υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Επιπλέον, δοκιμάζονται μονοκλωνικά αντισώματα ή μικρά μόρια που στοχευμένα εμποδίζουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα της TSH από τα διεγερτικά TRAb [15, 41]. Μέχρις ότου οι διάφορες αυτές θεραπευτικές προσεγγίσεις δοκιμαστούν και ενταχθούν στην κλινική πράξη, η αντιμετώπιση της v. Graves εξακολουθεί να στηρίζεται στη χρήση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, του ραδιενεργού ιωδίου και της χειρουργικής. Σε κάθε περίπτωση, για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με v. Graves είναι απαραίτητη η συνεργασία ιατρών διάφορων ειδικοτήτων (ενδοκρινολόγων, πυρηνικών ιατρών, χειρουργών, οφθαλμιάτρων) αλλά και η ενημέρωση και συμμετοχή των ασθενών στην επιλογή της θεραπείας και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Smith TJ, Hegedus L (2016) Graves' Disease. *N Engl J Med* 375:1552-1565
2. Nystrom HF, Jansson S, Berg G (2013) Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78:768-776
3. Ginsberg J (2003) Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 168:575-585
4. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sanchez Valadez TI, Jara LJ (2021) Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid* 31:1436-1439
5. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green A, Kahaly GJ (2020) Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* 6:52
6. Brent GA (2008) Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 358:2594-2605
7. Barbesino G, Tomer Y (2013) Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2247-2255
8. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B (1996) Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 81:2986-2993
9. Sjolin G, Holmberg M, Topping O, et al. (2019) The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid* 29:1545-1557
10. Burch HB, Burman KD, Cooper DS (2012) A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97:4549-4558
11. Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Iniguez-Ariza NM, Montori VM, Stan MN (2020) Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid* 30:357-364
12. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26:1343-1421
13. Cooper DS (2005) Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905-917
14. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH (2018) 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7:167-186
15. Kahaly GJ (2020) Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 105:
16. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, Mehrabi Y, Takyar M (2019) Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid* 29:1192-1200
17. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS (2015) Outcomes in Relapsed Graves' Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low Dose of Methimazole Treatment. *Thyroid* 25:1282-1290
18. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A (1997) Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 7:369-375
19. Struja T, Fehlbeg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P (2017) Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176:87-97
20. Bonnema SJ, Hegedus L (2012) Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 33:920-980
21. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A (1989) Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 321:1349-1352
22. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedus L (2005) Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 153:15-21
23. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. (1998) Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 280:347-355
24. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P (2007) Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 109:1972-1979
25. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, Clark J, Kron T, Hall P, Doi SA (2012) Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 19:645-655
26. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, et al. (2019) Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med* 179:1034-1042

27. Ryodi E, Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Saaristo R, Valimaki M, Auvinen A (2015) Cancer Incidence and Mortality in Patients Treated Either With RAI or Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3710-3717
28. Gronich N, Lavi I, Rennert G, Saliba W (2020) Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Cohort Study. *Thyroid* 30:243-250
29. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. (2020) The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg* 271:e21-e93
30. Lin YS, Lin JD, Hsu CC, Yu MC (2017) The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. *J Surg Res* 220:112-118
31. Rubio GA, Koru-Sengul T, Vaghaiwalla TM, Parikh PP, Farra JC, Lew JI (2017) Postoperative Outcomes in Graves' Disease Patients: Results from the Nationwide Inpatient Sample Database. *Thyroid* 27:825-831
32. Hughes OR, Scott-Coombes DM (2011) Hypocalcaemia following thyroidectomy for treatment of Graves' disease: implications for patient management and cost-effectiveness. *J Laryngol Otol* 125:849-852
33. Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP (2015) Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 25:95-106
34. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, 3rd, Shaha AR, Shindo ML, Snyder SK, Stack BC, Jr., Sunwoo JB, Wang MB (2018) American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid* 28:830-841
35. Stack BC, Jr., Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, Pallota J, Snyder SK, Wong RJ, Randolph GW (2015) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions and Management. *Endocr Pract* 21:674-685
36. Tigas S, Idiculla J, Beckett G, Toft A (2000) Is excessive weight gain after ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? *Thyroid* 10:1107-1111
37. Torlinska B, Nichols L, Mohammed MA, McCabe C, Boelaert K (2019) Patients Treated for Hyperthyroidism Are at Increased Risk of Becoming Obese: Findings from a Large Prospective Secondary Care Cohort. *Thyroid* 29:1380-1389
38. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marino M, Vaidya B, Wiersinga WM, dagger E (2021) The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 185:G43-G67
39. Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T, Bargiota A, Tigas S, Tsatsoulis A (2015) Adrenal reserve following treatment of Graves' orbitopathy with intravenous glucocorticoids. *Thyroid* 25:462-463
40. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. (2020) Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med* 382:341-352
41. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS (2020) New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev* 41:

2010 - 2021

Σε μία δύσκολη περίοδο για τη χώρα μας,
ο Όμιλος Ιατρικού Αθηνών προσέφερε
με υψηλό αίσθημα ευθύνης



900 εκ.€
δαπάνες
μισθοδοσίας

245 εκ.€
εισροή συναλλάγματος
από διεθνείς ασθενείς

8 εκ. πολίτες
μας εμπιστεύτηκαν
την υγεία τους

8 χιλ. συμπολίτες
μας έλαβαν δωρεάν ή
προνομιακές υπηρεσίες

350 εκ.€
καταβολές στα
ασφαλιστικά ταμεία

630 εκ.€
σε προμήθειες από
Ελληνικές εταιρίες

500 χιλ. ακρίτες
εξυπηρετούνται με τηλεϊατρική
μέσω της Vodafone

40 φορείς, σωματεία,
ΜΚΟ & Ιατρικές υιοθεσίες
ακριτικών νησιών & περιοχών
(Έβρος) στο πρόγραμμα ΕΚΕ

250 εκ.€
καταβολές στο
Ελληνικό Δημόσιο

100 εκ.€
επενδύσεις

6 χιλ.
εργαζόμενοι και
ιατροί συνεργάτες

20 Διεθνείς
πιστοποιήσεις με τα
αυστηρότερα standards

Οζώδης τοξική θυρεοειδοπάθεια (τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη / Μονήρες τοξικό αδένωμα) – Επιλογή τύπου ριζικής θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Δημήτριος Π. Ασκητής

Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής ΔΠΘ



Η μη αυτοάνοση θυρεοειδική λειτουργική αυτονομία (thyroid functional autonomy-TFA) αποτελεί μια νοσολογική οντότητα με ολοένα και αυξανόμενη επίπτωση στο γενικό πληθυσμό και πρόκληση σημαντικής θνησιμότητας στα πλαίσια κυρίως καρδιαγγειακών συμβαμάτων επί μη έγκαιρης αντιμετώπισης αυτής. Εμφανίζεται συνήθως ως οζώδης τοξική θυρεοειδοπάθεια είτε α) με πολλαπλές υπερλειτουργούσες οζώδεις εστίες στο θυρεοειδικό παρέγχυμα (τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη ή νόσος Plummer) είτε β) με μια αυτόνομη οζώδη εστία (μονήρες τοξικό αδένωμα).^{1,2} Αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού και συνακόλουθης θυρεοτοξίκωσης (5-15%) μετά την αυτοάνοσης αιτιολογίας νόσο Grave's. Η διαδρομή της είναι σε πολλές περιπτώσεις λανθάνουσα και άνευ εμφανών κλινικών εκδηλώσεων για μεγάλο χρονικό διάστημα και διαγιγνώσκεται συχνά στα πλαίσια ήπιας τάσης ή μερικής καταστολής της TSH σε εργαστηριακό έλεγχο. Παρατηρείται συνήθως σε άτομα μέσης και προχωρημένης ηλικίας- ηλικιακό γκρουπ όπου και αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού- με προϋπάρχουσα επί μακρόν απλή μη τοξική βρογχοκήλη και κυρίως στο γυναικείο φύλο.^{3,4}

Σε κάποιο εξελικτικό στάδιο της απλής βρογχοκή-

λης ορισμένα από τα θυλάκια φαίνεται ότι αποκτούν λειτουργική αυτονομία με αυξημένη σύνθεση και υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών ανεξάρτητα από το ρυθμιστικό έλεγχο της TSH και τελική συνέπεια την εγκατάσταση θυρεοτοξίκωσης. Ουσιαστικά η πολυοζώδης νόσος είναι αποτέλεσμα της εστιακής υπερπλασίας θυλακιωδών κυττάρων σε πολλά σημεία του αδενικού παρεγχύματος ή της ανάπτυξης κυττάρων προς σχηματισμό νέων θυλακίων, γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη "θερμών" όζων στο παρέγχυμα. Παράλληλα επιτελείται η εκβλάστηση νέου τριχοειδικού δικτύου ανάμεσα στα κύτταρα του υποστρώματος προς ολοκλήρωση της διεργασίας. Όταν η αναλογία ψυχρών/θερμών θυλακίων είναι υπέρ των δεύτερων εμφανίζεται και η εικόνα της v.Plummer, ιδίως επί σύγχρονης παρουσίας διατροφικής ιωδιοπενίας.^{3,5} Στην περίπτωση του τοξικού αδενώματος υφίσταται μονήρης υπερλειτουργών όζος (σπινθηρογραφικά θερμός) που οδηγεί σε προοδευτική (μερική) καταστολή της έκκρισης TSH και εκδηλώνεται με συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού, ενώ το λοιπό θυρεοειδικό παρέγχυμα καταστέλλεται. Επικρατεί επίσης στο γυναικείο φύλο σε αναλογία 5:1, κυρίως σε ηλικίες >40 ετών και ανεξάρτητα από την επάρκεια ή μη της διατροφικής πρόσληψης ιωδίου. Παθολογοα-

νατομικά το τοξικό αδένωμα είναι θυλακιώδες αδένωμα και σχεδόν πάντα καλόηθες.

Αναφορικά με το γονιδιακό υπόβαθρο της TFA, έχουν ανιχνευτεί λειτουργικές μεταλλάξεις των γονιδίων του υποδοχέα της TSH τόσο σε ασθενείς με τοξικό αδένωμα, όσο και σε άτομα με v.Plummer. Εντοπίζονται κυρίως στο διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα, αλλά μπορεί να βρίσκονται και στην εξωκυττάρια περιοχή του και ενεργοποιούν το σύστημα αδενυλοκυκλάσης-cAMP χωρίς τη συνδρομή της TSH.^{6,7} Ομοίως, μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την α-υπομονάδα της διεγερτικής G-πρωτεΐνης (Gsa), η οποία και διαβιβάζει το σήμα από τον υποδοχέα της TSH στην αδενυλοκυκλάση, βρέθηκαν σε τοξικά αδενώματα, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για την παρουσία τους και σε τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη.^{8,9,10} Η ύπαρξη και άλλων μεταλλάξεων που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση τοξικού αδενώματος δεν μπορεί να αποκλειστεί, μια και μελέτες σε ομάδες ατόμων με μονήρεις θερμούς όζους έδειξαν απουσία των προαναφερθέντων παθολογικών γονιδίων.¹¹

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική προσέγγιση της τοξικής οζώδους θυρεοειδοπάθειας στοχεύει στον έλεγχο του υπερθυρεοειδισμού και γίνεται με τρόπο που: α) δεν «καταστρέφει» το θυρεοειδή (non ablative) με τη χρήση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων (θειοναμίδες: μεθιμαζόλη-καρβιμαζόλη, προπυλθειουρακίλη) και β) που «καταστρέφει» το θυρεοειδή (ablative) με τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ή τη χειρουργική επέμβαση που οδηγούν σε οριστική εξάλειψη του υπερθυρεοειδικού status.² Η θυρεοστατική αγωγή χορηγείται επί εκδηλωμένου εργαστηριακά ή/και κλινικά υπερθυρεοειδισμού ή επί εργαστηριακού υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού (μερική καταστολή TSH) συνοδευόμενου από υπερθυρεοειδική συμπτωματολογία. Μπορεί να χορηγείται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα προς έλεγχο- ύφεση του υπερθυρεοειδισμού και στα πλαίσια προετοιμασίας του ασθενούς για ριζική θεραπεία ή μακροχρόνια σε ασθενείς ηλικιωμένους ή/και με πολλαπλές συννοσηρότητες, σε ασθενείς που δεν επιθυμούν ριζική θεραπεία ή που έχουν αντένδειξη χειρουργικής επέμβασης ή μη πρόσβαση σε θεραπεία με RAI.

Στο παρόν κείμενο θα αναλυθούν οι ριζικές θεραπευτικές παρεμβάσεις με τις ενδείξεις και αντενδείξεις αυτών.

A. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟΥ ΙΩΔΙΟΥ (J¹³¹)

Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη: Το ραδιενεργό ιώδιο (J¹³¹) χορηγείται με τη μορφή κάψουλας ή πόσιμου NaJ¹³¹ και προκαλεί αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο θυρεοειδή, διάσπαση των θυλακίων, καταστροφή των μικρών αγγείων και τελικά κυτταρική νέκρωση με καταστροφή/ αδρανοποίηση των αυτόνομων ζωνών του θυρεοειδικού παρεγχύματος εντός 6-18 εβδομάδων.¹² Ενδείκνυται κυρίως:

- 1) σε μικρού μεγέθους βρογχοκήλη με ικανού βαθμού uptake (RAIU) στη σπινθηρογραφική απεικόνιση,
- 2) υποτροπή υπερθυρεοειδισμού μετά από μακροχρόνια θυρεοστατική αγωγή ή μη ολική θυρεοειδεκτομή,
- 3) προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο και ιδίως επί παρουσίας ουλώδους ιστού,
- 4) όταν υπάρχουν αντενδείξεις χειρουργικής επέμβασης, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα με πολλαπλές συννοσηρότητες και
- 5) σε αδυναμία πρόσβασης του ασθενούς σε χειρουργό υψηλής εμπειρίας.²

Απόλυτες αντενδείξεις της συγκεκριμένης θεραπείας είναι η κύηση, η γαλουχία και η επιβεβαιωμένη συνύπαρξη/ υπόνοια θυρεοειδικού καρκίνου. Η επιλογή της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη συνιστάται μετά από ενδελεχή ενημέρωση για την αναγκαιότητα αποφυγής σύλληψης έως και 6 μήνες μετά τη χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου. Η προτίμηση του ασθενούς μετά ενδελεχή ενημέρωση του για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης παρέμβασης αποτελεί έναν επίσης σημαντικό παράγοντα που λαμβάνεται υπ' όψιν. Αυτή στηρίζεται συνήθως στην επιθυμία αποφυγής χειρουργικής επέμβασης και νοσηλείας, στο φόβο επιπλοκών που σχετίζονται με την επέμβαση ή τη χορήγηση αναισθησίας, καθώς και στην αυξημένη πιθανότητα διατήρησης ευθυρεοειδισμού άνευ αγωγής υποκατάστασης μετά τη θεραπεία. Αντίθετα με τη v.Graves, όπου στο μεγαλύτερο

ποσοστό των περιπτώσεων επέρχεται καταστροφή του αδένου με εγκατάσταση μόνιμου υποθυροειδισμού που χρήζει θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη, οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Plummer καθίστανται ευθυροειδικοί μετά τη θεραπεία γιατί το J^{131} αθροίζεται εκλεκτικά και καταστρέφει τους υπερλειτουργούντες όζους μην επηρεάζοντας το λοιπό θυροειδικό παρέγχυμα.¹³ Πάντως, υψηλότερα ποσοστά υποθυροειδισμού παρατηρούνται σε άτομα που είχαν λάβει προηγουμένως θυροστατική αγωγή και γι' αυτό το ablation θα πρέπει να γίνεται πριν την επίτευξη φυσιολογικών/ ήπια αυξημένων τιμών TSH με τα αντιθυροειδικά δισκία, ώστε να αποφεύγεται η συγκέντρωση του J^{131} στους υγιείς ιστούς.^{14,15} Οι χορηγούμενες δόσεις υπολογίζονται με βάση το θυροειδικό όγκο [150–200 μ Ci (5.5–7.4 MBq) RAI ανά gram διορθωμένο με βάση το RAIU 24ωρου] και είναι συνήθως μεγαλύτερες από αυτές που απαιτούνται στη νόσο Graves. Ο θυροειδής συρρικνώνεται εντός 3 μηνών (μέση μείωση όγκου 40% στους 24 μήνες) και ο ασθενής καθίσταται ευθυροειδικός σε διάστημα 2-6 μηνών σε ποσοστό έως και 80%, ενώ σε μη επίτευξη του στόχου με εμμένοντα ανθεκτικό (refractory) υπερθυροειδισμό -10-20%- η χορήγηση RAI μπορεί να επαναληφθεί μετά την παρέλευση 6 μηνών.^{16,17,18}

Αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης μόνιμου υποθυροειδισμού αυτή έχει δείξει να είναι 3% στο 1 έτος και 64% στα 24 έτη μεταθεραπευτικού follow-up.¹⁹

Τοξικό αδένωμα: Το ablation με J^{131} αποτελεί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων και πάντα σε συνάρτηση με το μέγεθος του μονήρους υπερλειτουργούντος όζου θεραπεία εκλογής. Η χορήγηση αντιθυροειδικών σκευασμάτων μπορεί να γίνει για την αποκατάσταση ευθυροειδισμού πριν το ablation, αλλά δε συνιστά μια μακροπρόθεσμη λύση γιατί εμφανίζονται σχεδόν πάντα υποτροπές της νόσου. Η προθεραπευτική προετοιμασία με θειοναμίδες προτιμάται κυρίως σε ηλικιωμένους με καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη και άλλους παράγοντες κινδύνου. Το ^{131}J βρίσκει εφαρμογή κυρίως σε μικρά τοξικά αδενώματα και οι απαιτούμενες δόσεις είναι συνήθως 10-20 mCi ή δόσεις υπολογισμένες με βάση το μέγεθος του αδενώματος.²⁰ Γενικά είναι ελκυστικό ως μέθοδος γιατί ο λοιπός κατεσταλμένος αδένος δεν υφίσταται, εκτός λίγων περιπτώσεων, τη δράση του ραδιοφαρμάκου και ο ασθενής καθίσταται ευθυροειδικός (ύφεση υπερθυροειδισμού στους

3 μήνες μεταθεραπευτικά σε ποσοστό 75%).²¹ Επίσης το αδένωμα συρρικνώνεται και όπως κατέδειξε μελέτη των Nygaardetal. το μέγεθος του υπερλειτουργούντος όζου μειώθηκε κατά 35% σε 3 μήνες και κατά 45% σ' ένα follow-up 24 μηνών, ενώ με βάση έτερη μελέτη των Ceccarellietal. με μακροχρόνιο follow-up μόνο το 8% των ασθενών κατέστη (υπο-) κλινικά υποθυροειδικό στο 1 έτος και 60% στα 20 έτη follow-up.^{14,21}

B. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΘΥΡΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ

Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη: Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί τη θεραπευτική προσέγγιση εκλογής σε ασθενείς που πληρούν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1) βρογχοκήλη που περιλαμβάνει (ιδίως σπινθηρογραφικά ψυχρό) όζο/ όζους με κλινικά, απεικονιστικά ή/και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά ύποπτα κακοήθειας,
- 2) ευμεγέθη βρογχοκήλη (>80 gr) που ασκεί τοπική μηχανική συμπτωματολογία δίκην πίεσης με τραχηλική δυσφορία, δυσκαταποσία ή/και αίσθημα πνιγμονής. Σε περιπτώσεις μάλιστα καταδυόμενης βρογχοκήλης με οπισθοστερνική επέκταση ή/ και σημεία παρεκτόπισης/ στένωσης της τραχείας η εναλλακτική επιλογή χορήγησης RAI αποτελεί σχετική αντένδειξη λόγω της πιθανής μεταθεραπευτικής παροδικής αύξησης του θυροειδικού όγκου και πιθανής πρόκλησης θυροειδίτιδας από την ακτινοβολήση του θυροειδικού παρεγχύματος με συνακόλουθη επιδείνωση των αποφρακτικών φαινομένων.
- 3) Συνυπάρχον υπερπαραθυροειδισμός που απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση.
- 4) Χαμηλό και μη επαρκές για θεραπεία με J^{131} RAIU
- 5) Αναγκαιότητα γρήγορης αποκατάστασης ευθυροειδισμού.^{2,22,23}

Στις αντενδείξεις χειρουργικής επέμβασης περιλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία του ασθενούς και/ή παρουσία πολλαπλών συννοσηροτήτων, όπως βαριά καρδιοπνευμονική νόσος ή τελικού σταδίου κακοήθεια. Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια σχετική αντένδειξη και χειρουργική επέμβαση πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά στο δεύτερο τρίμηνο επί αναγκαιότη-

τας γρήγορης αποκατάστασης ευθυρεοειδισμού και επί μη δυνατότητας λήψης αντιθυρεοειδικών φαρμάκων.²⁴ Η προτίμηση του ασθενούς βασίζεται συνήθως στην επιθυμία του για πλήρη ίαση του υπερθυρεοειδισμού και στη αποφυγή έκθεσης σε ραδιενεργό ακτινοβολία.

Απαραίτητη κρίνεται η αποκατάσταση ευθυρεοειδικού στάτους προ της επέμβασης σε περιπτώσεις εκδηλωμένου κλινικά και εργαστηριακά υπερθυρεοειδισμού με χορήγηση θυρεοστατικής αγωγής με ή χωρίς β-αποκλειστές. Η πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης επί υπερθυρεοειδισμού αυξάνει τον κίνδυνο διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά θυρεοτοξίκωσης με εκδήλωση υπερμεταβολικής κατάστασης, υπερθερμίας, ταχυαρρυθμίας, υπερτασικής κρίσης, κώματος και θανάτου. Η λήψη θυρεοστατικού πρέπει να διακόπτεται την ημέρα της επέμβασης και η δοσολογία πιθανώς συγχρηνογούμενου β-αναστολέα πρέπει να ελαττώνεται βαθμιαία έως και την πλήρη διακοπή λίγες ημέρες μετεπεμβατικά. Χορήγηση ιωδιούχου καλίου αντενδείκνυται προεγχειρητικά στα πλαίσια αυξημένης πιθανότητας επιδείνωσης του υπερθυρεοειδισμού (φαινόμενο Jod-Basedow).^{25,26,27}

Η επέμβαση συνιστάται να είναι ολική ή σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή, μια και το ποσοστό υποτροπής της θυρεοτοξίκωσης επί μη ριζικής θυρεοειδεκτομής αναφέρεται βιβλιογραφικά 50-78%.^{28,29,30} Η (σχεδόν) ολική αφαίρεση του θυρεοειδούς οδηγεί παράλληλα και σε ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση πιθανού συνυπάρχοντα θυρεοειδικού καρκινώματος (3-9% σε ασθενείς με τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και ιδίως ως τυχαίωμα).^{31,32} Υφολική θυρεοειδεκτομή (επέμβαση τύπου Dunhill) μπορεί να πραγματοποιηθεί σε περιπτώσεις διεγχειρητικής απώλειας σήματος κατά τη διαδικασία του neuromonitoring μετά την αφαίρεση του πρώτου και συνήθως επικρατούντα θυρεοειδικού λοβού (staged θυρεοειδεκτομή).³³ Το ποσοστό επιπλοκών είναι πολύ μικρό (<1-2%) αν η επέμβαση πραγματοποιείται από χειρουργό με υψηλή εμπειρία (high-volume).^{29,30,34} Όλα τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη πως η εμπειρία του χειρουργού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επηρεασμού τόσο των κλινικών, όσο και των οικονομικών εκβάσεων αναφορικά με τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας του ασθενούς.^{35,36} Οι κλινικές επιπλοκές συνίστανται σε:

α) υποπαραθυρεοειδισμό που μπορεί να είναι μόνιμος λόγω τυχαίας αφαίρεσης των παραθυρεοειδών

αδένων ή παροδικός λόγω διαταραχής της αιμάτωσής τους. Θεραπευτικά χορηγείται ασβεστό+καλσιτριόλη/ αλφακαλσιδόλη (ενεργός μεταβολίτης βιταμίνη D) per os.

β) Κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, παροδική ή μόνιμη, ετερόπλευρη που εκδηλώνεται με βράγχοςφωνής ή αμφοτερόπλευρη με αφωνία και μερική ή πλήρη απόφραξη των αεροφόρων οδών, οπότε και απαιτείται τραχειοστομία.

γ) Μετεγχειρητική αιμορραγία που μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αιματώματος και σε συνακόλουθη αναπνευστική δυσχέρεια και υποξία από την πίεση της τραχείας.

δ) Απόφραξη ανώτερης αναπνευστικής οδού.^{2,37}

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση περιλαμβάνει άμεσα προσδιορισμό των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων στη βάση της αλβουμίνης ορού με ταυτόχρονο προσδιορισμό της παραθυρομονής, προκειμένου να καθοριστεί η προληπτική ή θεραπευτική χορήγηση σκευάσματος ασβεστίου με ενεργό μεταβολίτη βιταμίνης D.^{38,39,40} Προεγχειρητικός μακροχρόνιος ή/ και έκδηλος υπερθυρεοειδισμός σε συνδυασμό με αυξημένη αιμάτωση του αδένα είναι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας. Η υποκατάσταση με λεβοθυροξίνη πρέπει να άρχεται άμεσα με δοσολόγηση ανάλογα με το βάρος (1,3-1,6 μg/Kg) και την ηλικία του ασθενούς. Επί παραμονής υπολειμματικού και πιθανότατα με στοιχεία αυτονομίας θυρεοειδικού ιστού η καθημερινή δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται σε χαμηλότερα επίπεδα.⁴¹ Ο έλεγχος της υποκατάστασης πραγματοποιείται 4-6 εβδομάδες μετεγχειρητικά με προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τα αποτελέσματα της εργαστηριακής αξιολόγησης των θυρεοειδικών ορμονών.

Τοξικό αδένωμα: Επί μονήρους αυτόνομου θυρεοειδικού όζου οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην επιλογή της χειρουργικής προσέγγισης ή μη είναι οι ίδιοι με της νόσου Plummer. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATA συστήνεται προεγχειρητική ενδελεχής υπερηχογραφική αξιολόγηση του θυρεοειδικού παρεγχύματος προς αποκλεισμό έτερων οζωδών αλλοιώσεων με πιθανώς ύποπτη μορφολογία και δυναμικά κακοήθη συμπεριφορά, γεγονός που θα αποτελούσε παράγοντα επιλογής πιο επιθετικής χειρουργικής προσέγγισης με ολική θυρεοειδεκτομή.²

Παρακέντηση των θερμών όζων με λεπτή βελόνη (FNA) δε συστήνεται πλην των σπάνιων περιπτώσεων ύπαρξης ύποπτων υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών. Επί επιβεβαίωσης αληθώς μονήρους όζου συστήνεται η ομόπλευρη λοβεκτομή ή ισθμεκτομή για εδράζον στον ισθμό αδένωμα.⁴² Όταν το μέγεθος του αδενώματος είναι μεγάλο (>3 cm), ιδίως επί σύγχρονης παρουσίας βρογχοκήλης με πρόκληση αποφρακτικών φαινομένων, μπορεί να επιλεγεί η υφολική/ολική θυρεοειδεκτομή.

Η προεγχειρητική προετοιμασία είναι αντίστοιχη με την τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη έχοντας ως στόχο την αποκατάσταση ευθυρεοειδικού status με χορήγηση θυρεοστατικού ή/ και β-αναστολέα επί ενδείξεων. Η χειρουργική προσέγγιση πλεονεκτεί του ablation με ¹³¹J γιατί οδηγεί πάντα σε ύφεση της νόσου. Θερμός όζος μέγιστης διαμέτρου >3 cm σε κλινικώς ευθυρεοειδικό άτομο καλό είναι να αντιμετωπίζεται χειρουργικά προς αποφυγή τόσο της μελλοντικής εκδήλωσης υπερθυρεοειδισμού (ποσοστό 20% συγκριτικά με 2-5% σε όζους < 3 cm), όσο και της αποφυγής ακτινοβόλησης του υγιούς θυρεοειδικού παρεγχύματος επί χορήγησης RAI. Επίσης, εξασφαλίζεται η απομάκρυνση των σπάνιων περιπτώσεων κακοήθειας ή υπόνοιας αυτής επί θερμού όζου. Παράλληλα, η επιλογή της λοβεκτομής οδηγεί σε μεγάλο ποσοστό στη μη λήψη αγωγής υποκατάστασης από τον ασθενή σε ποσοστό 80-85% λόγω διατήρησης του έτερου λειτουργικού θυρεοειδικού λοβού, εκτός και αν υφίσταται παράλληλα ενεργή αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό.^{43,44,45}

Η επιλογή χειρουργού υψηλής εμπειρίας στην ενδοκρινική χειρουργική αποτελεί και επί τοξικού αδενώματος καθοριστικό παράγοντα μείωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών, αν και οι διαφορές στις εκβάσεις συγκριτικά

με lower-volume χειρουργούς δεν είναι στην περίπτωση της λοβεκτομής στατιστικά σημαντικές.³⁵ Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές επί πραγματοποίησης λοβεκτομής είναι πιο σπάνιες, ιδίως αναφορικά με την εμφάνιση υποπαραθυρεοειδισμού, και περιλαμβάνουν συνήθως μετεγχειρητική αιμορραγία και κάκωση παλίνδρομου ή έξω κλάδου του άνω λαρυγγικού νεύρου. Προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών συστήνεται 4-6 εβδομάδες μετεγχειρητικά προς αξιολόγηση αναγκαιότητας υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη. Τα ποσοστά υποκλινικού και μόνιμου υποθυρεοειδισμού ανέρχονται σε 12% και 4% αντίστοιχα μετά λοβεκτομή συγκριτικά με 26,8% έπειτα από χορήγηση RAI.^{43,46} Τα επίπεδα της TSH ενδέχεται να παραμείνουν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια για 3-6 μήνες μετά τη λοβεκτομή, οπότε και συστήνεται παρακολούθηση τους για ορισμένους μήνες μετεγχειρητικά με την πιθανότητα τελικής ομαλοποίησης αυτών να είναι αυξημένη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οζώδης τοξική θυρεοειδοπάθεια αποτελεί μια συχνή στο γενικό πληθυσμό μορφολογική-λειτουργική θυρεοειδική νόσο με συχνά λανθάνουσα κλινική διαδρομή επί πολλά έτη και αυξημένη θνησιμότητα επί μη έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης αυτής. Η προσφορά ριζικής θεραπευτικής προσέγγισης εξασφαλίζει στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων οριστική ίαση της υπερθυρεοειδικής μεταβολικής κατάστασης με μικρό ποσοστό μεταθεραπευτικών επιπλοκών. Στην περίπτωση μάλιστα επιλογής της χειρουργικής επέμβασης η πιθανότητα επιπλοκών μειώνεται επί πραγματοποίησης αυτής από χειρουργό με αυξημένη εμπειρία.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Clerc J. Radioiodine Therapy of thyroid autonomy. Q J Nucl Med Mol imaging 2021;65:138–56.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AI, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343–421
3. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med 1991;229:415–20.
4. Barczynski M. Current approach to surgical management of hyperthyroidism. Q J Nucl Med Mol imaging 2021;65:124–31.

5. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL 1990 Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 89:602–608.
6. Paschke R. Constitutively activating TSH receptor mutations as the cause of toxic thyroid adenoma, multinodular toxic goiter and autosomal dominant non autoimmune hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:129–32.
7. Kopp, P, Muirhead, S, Jourdain, N, et al. Congenital hyperthyroidism caused by a solitary toxic adenoma harboring a novel somatic mutation (serine281 to isoleucine) in the extracellular domain of the thyrotropin receptor. *J ClinInvest* 1997; 100:1634
8. Duprez, L, Hermans, J, van Sande, J, et al. Two autonomous nodules of a patient with multinodular goiter harbor different activating mutations of the thyrotropin receptor gene. *J ClinEndocrinolMetab* 1997; 82:306
9. Holzapfel, HP, Führer, D, Wonerow, P, et al. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. *J ClinEndocrinolMetab* 1997; 82:4229.
10. Parma, J, Duprez, L, van Sande, J, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs-alpha genes as a cause of toxic thyroid adenoma. *J ClinEndocrinolMetab* 1997; 82:2695.
11. Pinducciu, C, Borgonovo, G, Arezzo, A, et al. Toxic thyroid adenoma: Absence of DNA mutations of the TSH receptor and Gs alpha. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:37.
12. Franklyn, JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330:1731
13. Ross, DS, Ridgway, EC, Daniels, GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *AnnInternMed* 1984; 101:488.
14. Ceccarelli, C, Bencivelli, W, Vitti, P, et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2005; 62:331.
15. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigario A, Paz-Filho GJ 2008 Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opin Investig Drugs* 17:1781–1786.
16. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM 1999 Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 159:1364–1368.
17. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA 1998 Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 8:277–282.
18. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA 2002 Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery* 132:916–23; discussion 923.
19. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I 1982 Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 23: 103–107.
20. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A 1996 Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 135:383–390.
21. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM 1999 Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol(Oxf)* 50:197–202.
22. Porterfield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML 2008 Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World J Surg* 32:1278–1284.
23. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:617–56, v.
24. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA 2009 Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 144:399–406; discussion 406.
25. Dobyms BM 1978 Prevention and management of hyperthyroid storm. *World J Surg* 2:293–306.
26. Hamilton WF, Forrest AL, Gunn A, Peden NR, Feely J 1984 Beta-adrenoceptor blockade and anaesthesia for thyroidectomy. *Anaesthesia* 39:335–342.
27. Siegel RD, Lee SL 1998 Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:151–168.
28. Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, Guarino S, Di Rocco G, Arezzo A, D'Andrea V, Santoro A, Barczynski M, Avenia N 2015 Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD010370.
29. Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World J Surg* 2008;32:1313–24.
30. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg* 2008;32:1301–12.
31. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Non-toxic Goiter. *World J Surg* 2018;42:384–92.
32. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007;53:157–60.
33. Riños A, Rodríguez JM, Balsalobre MD, Torregrosa NM, Tebar FJ, Parrilla P. Results of surgery for toxic multinodular goiter. *Surg Today* 2005;35:901–6.
34. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, Wu CW,

- Barczynski M, Chi-ang FY, et al. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope* 2018;128:S1–17.
35. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA 2008A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg* 206:1097–1105.
36. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R 1998 The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228:320–330.
37. Wahl RA, Rimpl I, Saalabian S, Schabram J 1998 Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 4:S78–84.
38. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW 2010 An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg* 34:532–537.
39. Julian MT, Balibrea JM, Granada ML, Moreno P, Alastrue A, Puig-Domingo M, Lucas A 2013 Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term. *Am J Surg* 206:783–789.
40. Roh JL, Park CI 2006 Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 192:675–678.
41. Di Donna V, Santoro MG, de Waure C, Ricciato MP, Paragliola RM, Pontecorvi A, Corsello SM 2014 A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Thyroid* 24: 1759–1764.
42. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH 2004 Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid* 14:933–945.
43. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2243–55.
44. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A 1996 Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 135:383–390.
45. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H 2009 Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery* 146:554–8; discussion 558–60.
46. Müller-Gärtner HW, Schneider C, Riechert B, Kayser D, Kremer B. [Long-term results following surgery or radioiodine treatment of solitary autonomous adenoma of the thyroid gland]. *Chirurg* 1989;60:33–7. [German]



PREOPERATIVE

Στροβοσκόπηση για την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών & τον εντοπισμό αλλοιώσεων

OFFERING COMPLETE SOLUTIONS

IN THYROID MANAGEMENT



INTRAOPERATIVE



Ειδικές διπολικές αντικολλητικές λαβίδες διαθερμίας για αιμόσταση Supergliss Sutter



Ενδοτραχειακός σωλήνας με ενσωματωμένα ηλεκτρόδια



Ειδικό ηλεκτρόδιο συνεχούς νευροπαρακολούθησης



Φλουοροσκοπική κάμερα Fluobeam για την έγκυρη & έγκαιρη αναγνώριση των παραθυρεοειδών αδένων ή αδενωμάτων διεγχειρητικά



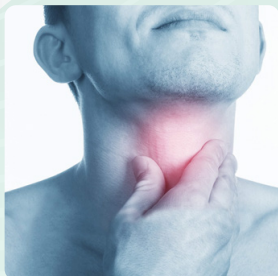
Κονσόλα "Lamidey MCB"

Ειδική διπολική λαβίδα παρασκευής ιστών, αποθλίωσης & διατομής αγγείων πολλαπλών χρήσεων THERMOCISION Lamidey

Συσκευή NIM VITAL νευροπαρακολούθησης



POSTOPERATIVE



Λογοθεραπευτική κάλυψη μετεγχειρητικά σε περιπτώσεις βράγχους φωνής



RENÚ VOICE εμφυτεύσιμο υλικό αποκατάστασης παράλυσης φωνητικών



Συσκευή Ραδιοσυχνοτήτων CURIS 4MHz με εξειδικευμένο σετ μονοπολικών ακίδων ραδιοσυχνότητας, διπλής ενέργειας 4MHz/4MHz για χορδεκτομές/χορδοτομές



Εστιακές και διάχυτες καλοήθειες καταστάσεις του θυρεοειδούς αδένου και ο ρόλος του υπερηχογραφήματος - Διερεύνηση των παθήσεων του θυρεοειδούς.

Σάββας Δευτεραίος,

Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας ΔΠΘ

Μαρία Καλμπαζίδου,

Ειδικευόμενη Ακτινολογίας ΠΓΝΕ

Το **υπερηχογράφημα** είναι η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένου. Με το υπερηχογράφημα εκτιμάται το μέγεθος του αδένου, ο αριθμός και το μέγεθος των όζων. Επίσης μπορεί να διερευνηθεί η αγγείωση του παρεγχύματος του αδένου. Συνεκτιμώντας τα ανωτέρω μπορούμε να πούμε ότι απεικονίζονται με αξιοπιστία οι εστιακές και οι διάχυτες αλλοιώσεις του θυρεοειδούς αδένου.

Η εξέταση μπορεί να επαναληφθεί όσες φορές χρειάζεται, χωρίς την πρόκληση παρενεργειών.

ΤΕΧΝΙΚΗ: Χρησιμοποιούνται πομποδέκτες υψηλών συχνοτήτων (5, 9, 17 MHz).

Η διάρκεια του υπερηχοτομογραφήματος του θυρεοειδούς αδένου εκτιμάται σε 10-15 λεπτά.

Το υπερηχογράφημα θυρεοειδούς δεν χρειάζεται καμία προετοιμασία. Αν έχει ξαναγίνει στο παρελθόν η σύγκριση με την προηγούμενη εξέταση είναι πολύ σημαντική. Γίνεται σε ύπτια θέση, με το κεφάλι σε υπερέκταση. Ο ασθενής αποφεύγει την κατάποση και την ομιλία στην διάρκεια της εξέτασης.

Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος αποτελεί βασική εξέταση πρώτης γραμμής για την εκτίμηση των διαστάσεων και του συνολικού όγκου του θυρεοειδούς αδένου καθώς και της αγγείωσής του. Αποτελεί επίσης σημαντικό εργαλείο για τη διερεύνηση των παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου και σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση και τις κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις δίνει άμεσα και αναίμακτα μια αρκετά πλήρη και ασφαλή εικόνα στον ιατρό για το σύνολο σχεδόν της

παθολογίας του θυρεοειδούς αδένου και των παραθυρεοειδών αδένων, καθώς και για την παρουσία ή μη τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Α. ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΤΟΞΙΚΩΣΗ

Η θυρεοτοξίκωση περιγράφει ένα πλήθος κλινικών χαρακτηριστικών που οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στην αιματική κυκλοφορία. Τα συχνότερα αίτια είναι η νόσος Graves, η τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη (Νόσος του Plummer) και ο αυτόνομος λειτουργικός όζος του θυρεοειδούς (τοξικό αδένωμα).

Η νόσος του Graves είναι η πιο συχνή αιτία υπερθυρεοειδισμού σε χώρες με επάρκεια ιωδίου. Η συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες είναι 1%, ενώ η σχέση γυναικών - ανδρών είναι 8:1. Η συνθηθέστερη ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι μεταξύ 20-40 ετών. Είναι αυτοάνοση κατάσταση, συνδυάζεται και με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις και χαρακτηρίζεται από αύξηση στη σύνθεση και στην απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών. Στις περιπτώσεις του υπερθυρεοειδισμού λόγω ν. Graves μπορεί να υπάρχει ανώδυνη, έντονη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου, χωρίς πόνο, και συμπτώματα οφθαλμοπάθειας.

Τα υπερηχοτομογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν διόγκωση του θυρεοειδή αδένα, ο οποίος μπορεί να είναι υπερηχοϊκός, να εμφανίζει ετερογενή ηχομορφολογία και σε μη επιπλεγμένες περιπτώσεις να απουσιάζουν οι όζοι. Εφαρμόζοντας έγχρωμο υπερηχοτομογράφημα Doppler, ο αδένας εμφανίζεται έντονα υπεραγγειούμενος, δίνοντας απεικόνιση που μπορεί να χαρακτηριστεί ως «κόλαση» (Thyroid inferno, εικόνα που αντιπροσωπεύει αυξημένη αγγείωση και αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες).

Η πολυοζώδης βρογχοκήλη (multinodular goiter) ορίζεται ως μία διόγκωση του θυρεοειδή αδένα (δηλαδή βρογχοκήλη) λόγω παρουσίας πολλαπλών όζων που μπορεί να έχουν φυσιολογική, μειωμένη ή αυξημένη λειτουργία. Όταν υπάρχει αυξημένη θυρεοειδική δραστηριότητα και κατ' επέκταση υπερθυρεοειδισμός τότε η κατάσταση αναφέρεται ως τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη (Plummerdisease).

Το υπερηχογράφημα και σε αυτή την περίπτωση παραμένει η πρώτη ακτινολογική διερεύνηση. Πέρα από τον έλεγχο των όζων (αριθμός - μέγεθος) διερευνάται και οποιαδήποτε πιθανή παρουσία, έστω και

υπόνοιας, ενδεχόμενης κακοήθους εξαλλαγής στους όζους, κάτι που δεν είναι ασυνήθιστο.

Συνήθως, για το χαρακτηρισμό των οζιδίων, σε μια πολυοζώδη βρογχοκήλη, εκτιμώνται υπερηχοτομογραφικά, τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

Υποηχοϊκή, ισοηχοϊκή ή υπερηχοϊκή απεικόνιση έναντι του θυρεοειδικού παρεγχύματος

Παρουσία ή όχι υποηχοϊκής άλω πέριξ

Σπογγώμορφο ή δίκην κηρήθρας πρότυπο απεικόνισης

Παρουσία στικτών εστιών με εικόνα τεχνικού σφάλματος δίκην «ουράς κομήτη» εντός ανηχοϊκών όζων (κολλοειδής όζος)

Παρουσία περιφερικών (ως «κέλυφος αβγού» - eggshell), στικτών ή αδρών αποπιτανώσεων

Έγχρωμη Doppler απεικόνιση: συνήθως σημειώνεται παρουσία περιφερικών αγγείων που μπορεί να εμφανίζουν ενδοοζιδιακή επέκταση (κυρίως σε υπερλειτουργικά οζίδια)

Είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος για την παρουσία ύποπτων για κακοήθεια χαρακτηριστικών σε οποιοδήποτε από τα οζίδια και η FNA (FineNeedleAspiration)

Υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά...

...υπέρ κακοήθειας	...υπέρ καλοήθειας
συμπαγής υποηχογενής απεικόνιση	ευμεγέθους κυστική απεικόνιση
ενδοοζιδιακή αιματική ροή	συμπαγής υπερηχοϊκή απεικόνιση
μεγάλο μέγεθος: όριο διαμέτρου για FNA ≥ 10 mm	τεχνικό σφάλμα δίκην «ουράς κομήτη»
παρουσία μικροαποπιτανώσεων: σχεδόν πάντα δικαιολογεί FNA	υποηχοϊκή άλω
μεγαλύτερο «ύψος» από εγκάρσια διάμετρο	μικρότερο «ύψος» από εγκάρσια διάμετρο

που θα ακολουθήσει να γίνει από τον ύποπτο όζο.

Με βάση τα ανωτέρω το American College of Radiology πρότεινε και έχει εισαχθεί στην κλινική πράξη το Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) που είναι μια ταξινόμηση πέντε σημείων για τον προσδιορισμό του κινδύνου παρουσίας καρκίνου στους όζους του θυρεοειδούς με βάση τα υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά. Αυτό το σύστημα έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για οζίδια του θυρεοειδούς που είναι ≥ 1 cm.

Το τοξικό αδένωμα είναι ένας μονήρης θυρεοειδικός όζος (αδένωμα), ο οποίος παράγει αυτόνομα υπερβολικές ποσότητες θυρεοειδικών ορμονών. Σπάνια, στον ίδιο λοβό του αδένα μπορεί να βρεθούν 2 ή 3 όζοι, με παρόμοιους χαρακτήρες. Τα περισσότερα τοξικά αδενώματα έχουν μέγεθος μεγαλύτερο από 3 εκ. Η συχνότητα ανάπτυξης θυρεοτοξίκωσης σε ασθενείς με έναν όζο είναι συχνότερη μετά τα 60 έτη. Ο κίνδυνος κακοήθειας σε τοξικά αδενώματα αυξάνεται στην παιδική ηλικία. Όταν υπάρχει υπόνοια ύπαρξης τοξικού

αδενώματος, η διάγνωση τίθεται με αύξηση της ελεύθερης T3 και T4. Επίσης, σε αυτή συμβάλλει και η μείωση των επιπέδων της TSH του ορού και στο σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς όπου διαπιστώνεται η ύπαρξη ενός μονήρους «θερμού» όζου.

Υπερηχογραφικά απεικονίζεται ως ισοηχοϊκός όζος (σπανιότερα υπέρ ή υποηχοϊκός). Συνοδεύεται από ομαλή υποηχογενή άλω που σε περίπτωση αδενωμάτωσης υπερπλασίας είναι ατελής. Συχνά φέρει αδρές αποτιτανώσεις. Με το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα παρουσιάζει μια σχετικά τυπική απεικόνιση με περιφερική και γραμμοειδώς επεκτεινόμενη εσωτερική αγγείωση δίκην «τροχού αμάξης».

B. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΤΙΔΑ

Η **αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto)**, επίσης γνωστή ως λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα ή χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, είναι μια από τις πιο συχνές διαταραχές του θυρεοειδούς (είναι ουσιαστικά υποτύπος της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας). Προσβάλλει συνήθως γυναίκες μέσης ηλικίας (30-50 ετών) με αναλογία ανδρών - γυναικών 10-15:1.

Η κατάσταση είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί αξιόπιστα υπερηχοτομογραφικά από άλλες παθολογίες του θυρεοειδούς. Τα υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη φάση της νόσου.

Γενικά κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, στα αρχικά στάδια, ο θυρεοειδής αδένας αναγνωρίζεται διογκωμένος με ανομοιογενή ηχοδομή και μικρά υποηχογενή οζίδια με ασαφή όρια (ψευδο-οζώδης απεικόνιση ή πρώτυπο «καμυλοπάραδης»). Η αγγείωση είναι ελαφρώς αυξημένη.

Αργότερα παρατηρείται μείωση του όγκου του αδένα, ο οποίος ελέγχεται ανομοιογενής με ηχογενείς ταινίες που αντιστοιχούν σε ίνωση. Η αγγείωση ελέγχεται ελαττωμένη.

Σπάνιότερα αναγνωρίζεται ασαφών ορίων περιοχή εντός ενός λοβού του αδένα με το υπόλοιπο αδενικό παρέγχυμα να παρουσιάζει φυσιολογική ηχογένεια (εστιακή θυρεοειδίτιδα).

Η **υποξεία θυρεοειδίτιδα (DeQuervain)** είναι μία μορφή αυτοπεριοριζόμενης υποξείας θυρεοειδίτιδας που προκαλείται από ιούς και συνήθως προηγείται μια ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστή-

ματος όπως η παρωτίτιδα, η ιλαρά, ο ιός coxsackie, ο αδενοϊός και οι ιοί της γρίπης.

Χαρακτηρίζεται από άλγος στην περιοχή του θυρεοειδούς, που μπορεί να αντανakλά στη γωνία της γνάθου και στα αυτιά, ενώ επιδεινώνεται με την κατάποση, τον βήχα και τις κινήσεις του λαιμού. Ο θυρεοειδής ψηλαφάται διογκωμένος και ευαίσθητος. Οι ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις είναι γυναίκες 20 - 40 ετών.

Η πιο συχνά περιγραφόμενη υπερηχοτομογραφική εικόνα εμφανίζεται ως αδύναμα αφοριζόμενες περιοχές μειωμένης ηχογένειας, με μειωμένη αγγείωση στις αντίστοιχα περιοχές. Οι περιοχές αυτές μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες. Το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένα είναι συνήθως φυσιολογικό, αλλά μπορεί περιστασιακά να είναι αυξημένο ή και μικρότερο του φυσιολογικού.

Η **θυρεοειδίτιδα Riedel** είναι σπάνια νόσος και χαρακτηρίζεται από μία «σκληρή σαν ξύλο» μάζα στην περιοχή του θυρεοειδούς με σημαντική ίνωση και χρόνια φλεγμονή στις δομές πέριξ του αδένα. Η φλεγμονή διηθεί τους μύες και πιέζει την τραχεία. Η κλινική εικόνα μιμείται την εικόνα καρκινώματος. Συνήθως υπάρχει υποθυρεοειδισμός.

Η υπερηχοτομογραφική εικόνα ακολουθεί αυτή της μακροσκοπικής διερεύνησης. Ο θυρεοειδής μπορεί να εμφανίζεται ομοιογενώς υποηχοϊκός με μη ικανοποιητική διαγραφή των ορίων του αδένα καθώς προχωρά η ινωτικού τύπου προσβολή, του παρακείμενου λίπους ή/και των γειτονικών ανατομικών δομών.

Η θυρεοειδίτιδα Riedel θεωρείται ως μία από τις παθολογίες που θεωρούνται ως εκδηλώσεις της κατάστασης που είναι γνωστή ως νόσος IgG4.

Η **θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό ή επιλόχεια θυρεοειδίτιδα (PPT: postpartumthyroiditis)** είναι τύπος φλεγμονώδους κατάστασης του θυρεοειδούς. Πρόκειται για ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού ή θυρεοτοξίκωσης ή και των δύο στη διάρκεια του έτους μετά τον τοκετό σε γυναίκες που δεν είχαν κλινικά στοιχεία θυρεοειδικής νόσου πριν από την εγκυμοσύνη. Αποτελεί την ανοσολογική απάντηση της μητέρας. Το υπερηχοτομογράφημα είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής. Τα επεικονιστικά ευρήματα ποικίλουν με τον θυρεοειδή αδένα να εμφανίζεται τις περισσότερες φορές υποηχοϊκός.

Γ. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΙ ΟΖΟΙ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΕΣ

Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο αναγνωρίζονται υποηχοϊκά κυστικών χαρακτήρων οζίδια (κολλοειδή), υποηχογενείς συμπαγείς όζοι (αδενωματώδεις), υπερηχογενείς όζοι λόγω αιμορραγίας και ίνωσης και αδρές επασβεστώσεις με ακουστική σκιά. Διακρίνονται:

Απλή βρογχοκήλη, ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διάχυτη ή πολυοζώδη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου που παρατηρείται σποραδικά και είναι αγνώστου αιτιολογίας.

Πολυοζώδης μη τοξική βρογχοκήλη, παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς αδένου θα αναδείξει την πολυοζώδη εμφάνιση, με όζους ποικίλου μεγέθους συμπαγείς ή κυστικούς. Επίσης ένας όζος μπορεί να εμφανίσει κυστική εκφύλιση γεγονός που προκαλεί επίταση της προϋπάρχουσας διόγκωσης και οξύ άλγος

στον τράχηλο που διαρκεί λίγες ημέρες. Πολύ μεγάλες βρογχοκήλες προκαλούν παρεκτόπιση της τραχείας, ενώ έχουν αναφερθεί βήχας και δύσπνοια, ιδίως όταν καταδύονται οπισθοστερνικά.

Μονήρης όζος θυρεοειδούς

Η παρουσία μονήρους όζου εγείρει την υπόνοια κακοήθειας, ιδίως όταν είναι ψηλαφητός, μεγαλύτερος του 1εκ., σε άνδρες, παιδιά ή εφήβους καθώς και σε ηλικιωμένους (άνω των 60 ετών). Όπως προαναφέρθηκε το υπερηχοτομογράφημα μπορεί να διακρίνει τους κυστικούς από τους συμπαγείς όζους και με βάση την ταξινόμηση TI-RADS να προσεγγίσει ποσοστιαία το ενδεχόμενο κακοήθειας. Οι κυστικοί όζοι αποτελούν το 15-25% των όζων του θυρεοειδούς αδένου και όταν έχουν διάμετρο μεγαλύτερη των 4 εκ. η πιθανότητα ύπαρξης κακοήθειας είναι περίπου 20%.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. DiagnosticUltrasound. (2011) ISBN: 9780323053976 - GoogleBooks
2. Chaudhary V &Bano S. Thyroid Ultrasound. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(2):219-27. doi:10.4103/2230-8210.109667 - Pubmed
3. Schulz S, Seeberger U, Hengstmann J. Color Doppler Sonography in Hypothyroidism. Eur J Ultrasound. 2003;16(3):183-9. doi:10.1016/s0929-8266(02)00072-1 - Pubmed
4. Bahn R & Castro M. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(5):1202-12. doi:10.1210/jc.2010-2583 [Pubmed]
5. Ríos A, Rodríguez J, Canteras M, Galindo P, Balsalobre M, Parrilla P. Risk Factors for Malignancy in Multinodular Goitres. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2004;30(1):58-62. doi:10.1016/j.ejso.2003.10.021 [Pubmed]
6. Hurley D & Gharib H. Evaluation and Management of Multinodular Goiter. Otolaryngol Clin North Am. 1996;29(4):527-40. [Pubmed]
7. Richard N. Mitchell, Vinay Kumar, Abul K. Abbas et al. Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. (2011) ISBN: 9781416054542
8. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side Effects of Radiographic Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention. BioMed Research International. 2014;2014:1-20. doi:10.1155/2014/741018 [Pubmed]
9. Vanderpump M, Tunbridge W, French J et al. The Incidence of Thyroid Disorders in the Community: A Twenty-Year Follow-Up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol. 1995;43(1):55-68. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x [Pubmed]
10. Anil T. Ahuja (Editor), Rhodri M. Evans (Editor). Practical Head and Neck Ultrasound (Greenwich Medical Media). (2000) ISBN: 9781900151993
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.
12. Anderson L, Middleton W, Teefey S et al. Hashimoto Thyroiditis: Part 1, Sonographic Analysis of the Nodular Form of Hashimoto Thyroiditis. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(1):208-15. doi:10.2214/ajr.09.2459 - Pubmed
13. Anderson L, Middleton W, Teefey S et al. Hashimoto Thyroiditis: Part 2, Sonographic Analysis of Benign and Malignant Nodules in Patients With Diffuse Hashimoto Thyroiditis. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(1):216-22. doi:10.2214/ajr.09.3680
14. Frates MC, Marqusee E, Benson CB et al. Subacute granulomatous (de Quervain) thyroiditis: grayscale and color Doppler sonographic characteristics. J Ultrasound Med. 2013;32 (3): 505-11.
15. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. Annu Rev Med. 2022 Jan 27;73:545-562. doi: 10.1146/annurev-med-050219-034449.



ΣΤΗ ΖΩΗ ΕΙΜΑΣΤΕ ΝΙΚΗΤΕΣ.

Στο Ερρίκος Ντυνάν γιορτάζουμε 20 χρόνια.
20 χρόνια αφοσίωσης στην ανθρώπινη ζωή.
Με την απόκτηση της κορυφαίας διαπίστευσης JCI,
επιβραβεύονται οι προσπάθειες και η δέσμευσή μας
στην ασφάλεια και την ποιότητα των υπηρεσιών μας.

Και έτσι συνεχίζουμε.
Σταθερά, για τον άνθρωπο.



ΣΤΑΘΕΡΑ ΓΙΑ ΤΟΝ **ΑΝΘΡΩΠΟ**



Organization
Accredited
by Joint
Commission
International



(+30) 210 69 72 000



www.dunant.gr



Μεσογείων 107, 115 26 Αθήνα

Ανθρώπινο Μικροβίωμα και καρκίνος του θυρεοειδούς

Στέφανος Στεφάνου

Χειρουργός Τμήματος Χειρουργικής Ενδοκρινών Ερρίκος Ντυνάν², Συνεργάτης
Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων¹

Νατάσα Καραμπά

Ειδ/νη Χειρουργός, Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων¹

Κωνσταντίνος Βλάχος

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων¹

Το ανθρώπινο μικροβίωμα αποτελείται από 10-100 τρισεκατομμύρια συμβιωτικά μικροβιακά κύτταρα που φιλοξενεί κάθε άτομο, κυρίως βακτήρια στο έντερο [1]. Είναι μια συμβίωση η σύνθεση της οποίας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, ξεκινώντας από την μικροχλωρίδα της μήτρας κατά την γέννηση του ανθρώπου, στη συνέχεια κατά τον θηλασμό, την διατροφή, την χρήση αντιβιοτικών. Η σημασία του μικροβιώματος του εντέρου στην υγεία του ανθρώπου είναι εμφανής για περισσότερο από μια δεκαετία, ωστόσο, η κατανόησή μας για το ρόλο του στις λειτουργίες του θυρεοειδούς και στις παθήσεις όπως οι όζοι και ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι ακόμα πολύ περιορισμένη.

Η μελέτη για την ποικιλομορφία του ανθρώπινου μικροβιώματος ξεκίνησε την δεκαετία του 1680, από τον Antoni Evan Leewenhoek, ο οποίος μελέτησε τη μικροχλωρίδα του στόματος και των κοπράνων και σημείωσε τις εντυπωσιακές διαφορές στα μικρόβια μεταξύ αυτών των δύο οικοτόπων σε δείγματα υγιών και ασθενών ατόμων [2,3]. Με την εξέλιξη των βιοεπιστημών έχουμε προχωρήσει από την ικανότητα απλής παρατήρησης αυτών των προφανών διαφορών, στην χρήση ισχυρών μοριακών τεχνικών για να κατανοήσουμε γιατί υπάρχουν αυτές οι διαφορές καθώς και πώς μπορούμε να επηρεάσουμε τους μετασχηματισμούς από τη μια κατάσταση στην άλλη.

Αρκετά όργανα, όπως οι πνεύμονες, η ουροδόχος

κύστη και η ουρήθρα, θεωρούνταν στείρα. Η εμφάνιση τεχνικών όπως η αλληλουχία επόμενης γενιάς αποκαλύπτει ότι αυτά τα όργανα αποικίζονται από μια ισχυρή μικροχλωρίδα [4,5]. Λόγω του όξινου περιβάλλοντος του ανθρώπινου στομάχου, οι ερευνητές πίστευαν παλαιότερα ότι δεν ήταν κατάλληλο για την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών παρά μόνο αποκλειστικά από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία προσδιορισμού αλληλουχίας καθιστούν σαφές ότι ο στόμαχος αποικίζεται από έναν τεράστιο αριθμό μικροοργανισμών [6]. Η δυσβίωση της μικροχλωρίδας του στομάχου και των πνευμόνων έχει δείξει ότι μπορεί να αποτελέσει παράγοντα ανάπτυξης πολλών νόσων, καθώς και καρκίνου στα όργανα αυτά. Το προφίλ και ο λειτουργικός ρόλος του μικροβιώματος του θυρεοειδούς σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς, δεν έχει αποκαλυφθεί πλήρως. Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με το μικροβίωμα του εντέρου και τις παθήσεις του θυρεοειδούς όπως η νόσος Graves ή ο υποθυρεοειδισμός, οι οποίες αναγνώρισαν μικροβιακούς πληθυσμούς αυξημένης συγκέντρωσης σε σχέση με υγιή άτομα [7, 8]. Η αναζήτηση της σχέσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου και του μικροβιώματος του ανθρώπου έχει ξεκινήσει τα τελευταία χρόνια. Πρόσφατα στοιχεία έχουν συνδέσει τον καρκίνο του θυρεοειδούς με τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Το 2017, μια μελέτη που χρησιμοποίησε

φασματομετρία μάζας ανέλυσε τον ορό ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς με και χωρίς απομακρυσμένη μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς με απομακρυσμένη μεταστατική νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος και αμινοξυ-οξικού οξέος, τα οποία ίσως οφειλόταν στην διατροφή ή/και στη μικροχλωρίδα του εντέρου [9]. Το επόμενο έτος, ο Feng και συνεργάτες, εξέτασαν τη μικροχλωρίδα και τους μεταβολίτες του εντέρου σε δείγματα κοπράνων από ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς και σε υγιή άτομα χρησιμοποιώντας αλληλουχία 16S rRNA και υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας [10]. Έδειξαν ότι έξι γένη φάνηκαν ότι μπορούν να αποτελέσουν μικροβιακό προγνωστικό παράγοντα για τη διάκριση των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς από τους υγιείς. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η μικροβιακή δυσβίωση του εντέρου επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη καρκίνου. Την ίδια χρονιά, ο Zhang και συνεργάτες, παρατήρησαν επίσης μια σημαντική διαφορά στη μικροχλωρίδα του εντέρου μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς και υγιών ατόμων [11], διαπίστωσαν, δηλαδή, ότι το μικροβίωμα του εντέρου ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς είναι σημαντικά αυξημένο σε φορτίο σε σύγκριση με τους υγιείς [11]. Όσον αφορά την μελέτη του Feng και συν, βρήκαν επίσης αυξημένο φορτίο και ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου σε καρκίνωμα θυρεοειδούς, όπως υποδεικνύεται από τους δείκτες Chao και Shannon [10]. Στην πιο πρόσφατη μελέτη του 2022, του Xiaqing και συν, διαφαίνεται μια μεγαλύτερη εικόνα για τη σχέση ξενιστή-μικροβιώματος με καλύτερο χαρακτηρισμό της εντερικής μικροβιακής δυσβίωσης που εμφανίζεται σε ασθενείς με καρκίνωμα θυρεοειδούς, βοηθώντας στην οριοθέτηση της σχέσης μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και της παθογένειας του καρκίνου του θυρεοειδούς [12].

Ο όρος «thyrogastrointestinal syndrome», δημοσιεύτηκε πρώτη φορά το 1950, και αναφέρεται στην σχέση μεταξύ της γαστρεντερικής οδού και του θυρεοειδούς αδένου [13]. Ο θυρεοειδής αδένος και ο στόμαχος, παρά τη διαφορετική εντόπιση και λειτουργία, μοιράζονται κάποια παρόμοια μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, πιθανώς λόγω της κοινής εμβρυολογικής τους προέλευσης [14]. Αναπτύσσονται από το αρχέγονο έντερο και επομένως τα θυρεοειδικάθυλακικά

κύτταρα, έχουν την ίδια προέλευση με τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, από τα κύτταρα του ενδοδέρματος. Επιπλέον, τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου και του θυρεοειδούς παρουσιάζουν και τα δύο την ικανότητα να συγκεντρώνουν και να μεταφέρουν ιώδιο μέσω της κυτταρικής μεμβράνης [15].

Στην παραπάνω γνώση στηρίχθηκε η μελέτη του Daofeng και συν, ότι και ο θυρεοειδικός ιστός πιθανόν να αποικίζεται από μικροοργανισμούς. Για πρώτη φορά αναλύσανε το μικροβίωμα σε θυρεοειδικό καρκινικό ιστό και στον αντίστοιχο ιστό πέριξ του καρκινώματος, προσπαθώντας να χαρακτηρίσουν τους μικροβιακούς βιοδείκτες μεταξύ αυτών των δύο ιστών. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το φορτίο και η ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του θυρεοειδικού ιστού ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα δείγματα του καρκινώματος συγκριτικά με τους αντίστοιχους ιστούς πέριξ του καρκινώματος [16].

Ο Li A και συν, μελετήσανε την ανάπτυξη μικροβιώματος του εντέρου σε ανθρώπους με όζους θυρεοειδούς. Μέσα από την μελέτη τους αυτή έδειξαν ότι η παρουσία όζων θυρεοειδούς σχετίζεται με μικρότερη ανάπτυξη μικροβιακών ειδών καθώς και χαμηλότερο γονιδιακό φορτίο αυτών. Η συνολική μικροβιακή σύνθεση σχετίστηκε με την παρουσία όζων καθώς και με τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των όζων αυτών [17].

Εν κατακλείδι, υπάρχουν δεδομένα που στοιχειοθετούν έναν ισχυρό άξονα θυρεοειδούς και μικροβιώματος. Η δυσβίωση αποτελεί ένα κοινό εύρημα και στις διαταραχές του θυρεοειδούς αδένου, μεταβάλλοντας την ανοσολογική απόκριση και προάγοντας φλεγμονώδεις διεργασίες μειώνοντας την ανοσολογική ανοχή. Η διαταραχή της ανοσολογικής αυτής απόκρισης προκαλεί διαταραχή του εντερικού φραγμού και αύξηση της διαπερατότητας του. Επίσης η δυσβίωση επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών μέσω της δειωδινάσης και αναστολής της TSH. Το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ρόλο στην απορρόφηση ιχνοστοιχείων και μετάλλων τα οποία είναι απαραίτητα για την θυρεοειδική λειτουργία όπως το ιώδιο, το σελήνιο, ο ψευδάργυρος. Για παράδειγμα μια διαταραχή στην απορρόφηση του ιωδίου, οδηγεί σε ανάπτυξη όζων, βρογχοκήλης, τα οποία μπορούν να εξελιχθούν σε καρκίνο. Η χρήση των προβιοτικών δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους κατά το πόσο επηρεάζουν την

έκβαση των παθήσεων του θυρεοειδούς. Ως εκ τούτου, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες σε ανθρώπους για να διευκρινιστεί περαιτέρω η σημασία του άξονα θυρεοειδούς-έντερου και οι δυνατότητες παρέμβασης. Λαμβάνοντας υπόψη τις διάφορες πιθανές επιδράσεις της μικροχλωρίδας και των ιχνοστοιχείων στις λειτουργίες του θυρεοειδούς, θα μπορούσαν να δημιουργηθούν νέες θεραπευτικές στρατηγικές για τη διαχείριση

των παθήσεων του θυρεοειδούς και πιο συγκεκριμένα να προσαρμοστούν στους ασθενείς, ανάλογα με τη σύνθεση των βακτηρίων του εντέρου τους. Θα ήταν απαραίτητες μελλοντικές μελέτες σε ανθρώπους με επαρκή ισχύ για την αξιολόγηση της επίδρασης της μικροχλωρίδας του εντέρου στη λειτουργία και τις ασθένειες του θυρεοειδούς.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome projects. *Nature*. 2007;
2. Dobell C. The discovery of intestinal protozoa in man. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1920;13:1–15.
3. Van Leeuwenhoek A. An abstract of a Letter from Antonie van Leeuwenhoek, Sep. 12, 1683. About Animals in the scruff of the Teeth. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1684;14:568–574.
4. Alfano M, Canducci F, Nebuloni M, Clementi M, Montorsi F, Salonia A. The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2016;13:77–90
5. Liu HX, Tao LL, Zhang J, Zhu YG, Zheng Y, Liu D, et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *Int J Cancer*. 2018;4:769–778.
6. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65.
7. Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, Ma C, Raza MA, Wu X, et al. Molecular alteration analysis of human gut microbial composition in Graves' disease patients. *Int J Biol Sci*. 2018;14:1558–1570. Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, Ma C, Raza MA, Wu X, et al. Molecular alteration analysis of human gut microbial composition in Graves' disease patients. *Int J Biol Sci*. 2018;14:1558–1570
8. Su X, Zhao Y, Li Y, Ma S, Wang Z. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *ClinSci*. 2020;134:1521–1535.
9. Shen C.T., Zhang Y., Liu Y.M., Yin S., Zhang X.Y., Wei W.J., et al. A distinct serum metabolic signature of distant metastatic papillary thyroid carcinoma. *ClinEndocrinol*. 2017;87:844–852.
10. Feng J., Zhao F., Sun J., Lin B., Zhao L., Liu Y., et al. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients. *Int J Cancer*. 2019;144:2728–2745
11. Zhang J., Zhang F., Zhao C., Xu Q., Liang C., Yang Y., et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine*. 2019;64:564–574.
12. Yu X, Jiang W, Kosik RO, Song Y, Luo Q, Qiao T, Tong J, Liu S, Deng C, Qin S, Lv Z, Li D. Gut microbiota changes and its potential relations with thyroid carcinoma. *J Adv Res*. 2021 Apr 8;35:61-70.
13. Tudhope GR, Wilson GM. Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Q J Med*. 1960;29:513–537
14. Gołkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, Sokołowski A, Buziak-Bereza M, Trofimiuk M, et al. Iodine prophylaxis – the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr* (2007) 46:251
15. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* (2014) 35:106
16. Dai, D., Yang, Y., Yang, Y. et al. Alterations of thyroid microbiota across different thyroid microhabitats in patients with thyroid carcinoma. *JTransl Med* 19, 488 (2021).
17. Li A, Li T, Gao X, et al. Gut Microbiome Alterations in Patients With Thyroid Nodules. *FrontCellInfectMicrobiol*. 2021;11:643968.

DynastatTM **IV/IM** (parecoxib sodium for injection)



IV=ενδοφλέβια, IM=ενδομυϊκά.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.



Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα,
Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800,
Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος,
Τηλ : 22817690

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Θεραπεία καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένος με ραδιενεργό ιώδιο

Σπυρίδων Τσιούρης¹, Ξανθή Ξουργιά¹, Αθανάσιος Παπαδόπουλος²,
Δημήτριος Δριστιλιάρης², Χρύσα Σιόκα³

1. Διευθυντής ΕΣΥ Πυρηνικής Ιατρικής, Κλινικό Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής – Μονάδα Ραδιοϊσοτοπικών Θεραπειών, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
2. Φυσικός Ιατρικής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
3. Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, Διευθύντρια Κλινικού Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής – Μονάδας Ραδιοϊσοτοπικών Θεραπειών, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Η θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου-131 (ραδιοϊωδιοθεραπεία, ΡΙΘ) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένος επί πάνω από 70 χρόνια [1]. Στις καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς, που χαρακτηρίζονται από υπερλειτουργία του αδένος (υπερθυρεοειδισμός) και μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη ΡΙΘ, συγκαταλέγονται η νόσος Graves', ο μονήρης υπερλειτουργικός όζος (τοξικό αδένωμα) και η πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη (νόσος Plummer). Επιπλέον, η ΡΙΘ μπορεί να ωφελήσει θεραπευτικά ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, ιδιαίτερα εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών ή συστηματικών επιπλοκών, ενώ λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ευθυρεοειδικής (μη τοξικής) βρογχοκήλης.

Η θεραπευτική μέθοδος που προτιμάται για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού ενδέχεται να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων χωρών και σχολών ιατρικής πρακτικής. Ενδεικτικά, σε έρευνα μεταξύ μελών της Αμερικανικής, Ευρωπαϊκής και Ιαπωνικής Εταιρείας Θυρεοειδούς αναφορικά με τη θεραπεία της ν. Graves', η ΡΙΘ επελέγη ως θεραπεία εκλογής από

το 69%, 22% και 11% των ερωτηθέντων ιατρών, αντίστοιχα, ενώ η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων θεωρήθηκε ως ενδεδειγμένη αρχική θεραπεία σε ποσοστό 31%, 77% και 88%, αντίστοιχα [2]. Αυτού του είδους οι διαφοροποιήσεις μεταξύ χωρών και πληθυσμών πιθανότατα αντικατοπτρίζουν διαφορετικότητες ως προς τη θεώρηση των δυνητικών κινδύνων προερχόμενων από τη χορήγηση ραδιενεργών θεραπειών, τη δυνατότητα συμμόρφωσης των ασθενών στις απαιτήσεις της ΡΙΘ, τις τοπικές δυνατότητες για νοσηλεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το βαθμό ανταπόκρισης διαφορετικών πληθυσμών στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, το θεραπευτικό κόστος κλπ.

Η θεραπευτική εφαρμογή ραδιενεργών φαρμάκων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται το ιώδιο-131, υπάγεται σε ειδικό κανονιστικό νομικό πλαίσιο, το οποίο πρέπει να γνωρίζουν και να ακολουθούν τόσο οι ιατροί που χρησιμοποιούν ραδιοϊσότοπα, όσο και το παραϊατρικό και λοιπό επιστημονικό προσωπικό, που εμπλέκεται σε αυτές τις θεραπείες. Οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται συνεκτιμώντας τον πληθυσμό από όπου προέρχεται ο ασθενής, το κοινωνικο-πολιτισμικό του υπόβαθρο, καθώς και τα τοπικά πρότυπα ιατρικής πρακτικής.

Δράση του ιωδίου-131 σε κυτταρικό επίπεδο – βιολογική βάση της ΠΙΘ

Το ιώδιο εισέρχεται στον οργανισμό διά της πεπτικής οδού και απορροφάται στην κυκλοφορία. Υπεύθυνος για την εκλεκτική συγκέντρωσή του στον θυρεοειδικό ιστό είναι ο συμμεταφορέας νατρίου – ιωδίου (Na-Isyporter, NIS), μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη του θυρεοειδικού κυττάρου, που μεταφέρει το ανιόν ιωδίου ενδοκυτταρίως, σε κατεύθυνση αντίθετη του ηλεκτροχημικού μεμβρανικού δυναμικού. Πρόκειται για μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς, που απαιτεί κατανάλωση ενέργειας, μέσω του οποίου δύο κατόντα νατρίου μεταφέρονται ενδοκυτταρίως ταυτόχρονα με ένα ανιόν ιωδίου [3]. Η σύνθεση του NIS ρυθμίζεται μέσω ενεργοποίησης του κυτταρικού υποδοχέα της θυρεοτροπίνης (thyroidstimulatinghormone, TSH) [4]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η έκφραση της πρωτεΐνης NIS αυτοπεριορίζεται σε ένα μικρό ποσοστό των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς [5]. Στην αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, ωστόσο, η κυκλοφορία διεγερτικών αυτοαντισωμάτων και η δράση αυτών στους υποδοχείς TSH, οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης του NIS, επιταχύνοντας έτσι τη μεταβολική σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και οδηγώντας σε υπερθυρεοειδισμό. Έκφραση της αντλίας NIS, με δυνατότητα συγκέντρωσης ιωδίου, παρατηρείται στα κύτταρα και άλλων ιστών, όπως σιελογόνων αδένων, στομάχου, λεπτού εντέρου, νεφρού, μαστού σε γαλουχία και πλακούντα [6].

Η από του στόματος λήψη ιωδίου-131 στον οργανισμό οδηγεί σε συγκέντρωση αυτού εντός του θυρεοειδικού κυττάρου, μέσω της μεμβρανικής πρωτεϊνικής αντλίας NIS. Το ραδιενεργό ιώδιο-131 έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 8,1 ημέρες και αποδιεγείρεται εκπέμποντας ιοντίζουσα ακτινοβολία, τόσο υπό μορφή ακτίνων γάμμα (ενέργειας 364 keV), όσο και σωματιδίων βήτα (μέσης ενέργειας 0,192 MeV και μέσου ιστικού βεληνεκούς ~0,4 χιλιοστών). Η ακτινοθεραπευτική του δράση βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εκπομπή των βήτα σωματιδίων υψηλής ενέργειας, τα οποία προκαλούν ενδοκυτταρικό ιονισμό, επιφέροντας βλάβη των κυτταρικών πρωτεϊνικών συστημάτων και του γενετικού υλικού, με αποτέλεσμα την κυτταρική δυσλειτουργία και τον θάνατο, προκαλώντας ταυτόχρονα μετακινική

φλεγμονώδη αντίδραση και ίνωση, περιορίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο τη μεταβολική υπερδραστικότητα του αδένου. Προκειμένου η ραδιενεργός θεραπεία να είναι αποτελεσματική, ο θυρεοειδής θα πρέπει να συσσωρεύσει και διατηρήσει το ιώδιο-131 επί ικανό χρονικό διάστημα, ώστε να μπορέσει να αποτεθεί στον αδενικό ιστό επαρκής ποσότητα ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ώστε να προκληθούν οι ανωτέρω βιολογικές μεταβολές.

Κλινικός στόχος & αναμενόμενα αποτελέσματα

Πρωταρχικό στόχο της ραδιενεργού θεραπείας αποτελεί η υποχώρηση του υπερθυρεοειδισμού σε όσο το δυνατόν συντομότερο χρόνο. Χορηγώντας επαρκή ποσότητα ιωδίου-131, το αναμενόμενο ποσοστό απόκρισης στη θεραπεία φθάνει στο 80%. Εντούτοις, η χορήγηση της κατάλληλης ποσότητας ιωδίου-131, προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο θεραπευτικός στόχος, στην πλειονότητα των περιπτώσεων θα οδηγήσει τελικά στην ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού. Αυτός μπορεί να εμφανιστεί από λίγους μήνες έως και αρκετά χρόνια μετά τη ΠΙΘ και είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περισσότερες της μίας συνεδρίες ΠΙΘ [7]. Το ποσοστό εμφάνισης υποθυρεοειδισμού κατά το πρώτο έτος μετά τη ΠΙΘ εκτιμάται μεταξύ 20% και 40%, δυνάμενο να περιοριστεί, μέσω μιας συντηρητικότερης προσέγγισης όσον αφορά στη χορηγούμενη ενεργότητα ιωδίου-131, ωστόσο εις βάρος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (αύξηση ποσοστού εμμένοντος υπερθυρεοειδισμού) [8]. Πέραν της υψηλής ενεργότητας ιωδίου-131, άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες συχνότερης και ταχύτερης εμφάνισης υποθυρεοειδισμού είναι το μικρό μέγεθος του αδένου, η χαμηλότερη πρόσληψη ιωδίου 24/ώρου, ο υπερθυρεοειδισμός της νόσου Graves', το επίπεδο των αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων ορού και η μη χορήγηση συμβατικών αντιθυρεοειδικών θεραπειών πριν τη ΠΙΘ [9,10].

Η απόφαση υπέρ μιας πιο ριζικής θεραπείας, με υψηλότερες χορηγούμενες ενεργότητες, έναντι μιας συντηρητικότερης προσέγγισης, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις προτιμήσεις του ίδιου του ασθενούς, τη δυνατότητα στενής ιατρικής παρακολούθησής του και τους δυνητικούς κινδύνους από τον παρατεινόμενο υπερ-

θυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός, ο οποίος αντιμετωπίζεται ευκολότερα και πιο οικονομικά με χορήγηση θεραπείας αναπλήρωσης θυροξίνης, είναι σαφώς προτιμότερος από τον εμμένοντα παρατεινόμενο υπερθυρεοειδισμό, που είναι σε θέση να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα, αν δεν θεραπευτεί βέλτιστα. Επειδή ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί τη συχνή τελική μακροπρόθεσμη συνέπεια της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας, θα μπορούσε εξαρχής να θεωρηθεί ως ο τελικός θεραπευτικός στόχος, οδηγώντας στη σύσταση για χορήγηση υψηλότερης ενεργότητας ιωδίου-131, με σκοπό τον περιορισμό της πιθανότητας χορήγησης συμπληρωματικών θεραπειών στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη θεραπεία.

Πέραν της υποχώρησης του υπερθυρεοειδισμού, η ΡΙΘ οδηγεί επίσης σε σημαντική ελάττωση –από 50% έως 80%– του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένος ασθενών με ν. Graves' [11]. Σε περιπτώσεις ευμεγέθους μη τοξικής πολυζώδους βρογχοκήλης, η οποία δεν μπορεί να χειρουργηθεί και προκαλεί πιεστικά φαινόμενα στον τράχηλο, η επίδραση ελάττωσης του μεγέθους του αδένος αποτελεί το πρωταρχικό θεραπευτικό ζητούμενο.

Αντενδείξεις

Υπάρχουν οι εξής 4 απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης ΡΙΘ [12,13]:

- 1) Εγκυμοσύνη. Επιβάλλεται ο αποκλεισμός της πιθανότητας εγκυμοσύνης κατά τη χορήγηση ΡΙΘ. Το ιώδιο I-131 διαπερνά ελεύθερα τον πλακούντα και ο θυρεοειδικός ιστός του εμβρύου είναι ικανός να συσσωρεύσει ιώδιο μετά τη 12η εβδομάδα της κύησης. Η χορήγηση ΡΙΘ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό νεογνικό υποθυρεοειδισμό. Η ακτινοβολία του θυρεοειδούς κατά την εμβρυϊκή και νεογνική ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς στη μετέπειτα ζωή, ενώ η άμεση έκθεση του εμβρύου στη ραδιενέργεια που συγκεντρώνεται στην ουροδόχο κύστη της μητέρας μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο καρκινογένεσης του εμβρύου.
- 2) Γαλουχία & θηλασμός. Η ΡΙΘ θα πρέπει να αναβληθεί για 6 τουλάχιστον εβδομάδες μετά τη

γαλουχία, καθώς η έκφραση της πρωτεΐνης ΝΙS αυξάνεται σημαντικά στο μαστό κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, αυξάνοντας έτσι την ακτινοβολία του οργάνου. Γυναίκες που θηλάζουν δεν πρέπει να υποβάλλονται σε ΡΙΘ, καθώς το ιώδιο-131 απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μεταφέρεται στο νεογνό.

- 3) Αδυναμία συμμόρφωσης με τις οδηγίες ακτινοπροστασίας. Οι προφυλάξεις ακτινοπροστασίας εξηγούνται αναλυτικά τόσο στον ασθενή, όσο και στους οικείους του, με σκοπό να προληφθεί η ραδιομόλυνση και ακτινική επιβάρυνση των οικείων. Η ΡΙΘ δεν αποτελεί κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να συμμορφωθούν με τις οδηγίες.
- 4) Παρουσία ή υποψία συνυπάρχουσας κακοήθειας του θυρεοειδούς. Στην περίπτωση αυτή, πρωτεύουσας σημασίας είναι η άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (ολική θυρεοειδεκτομή).

Η ακράτεια ούρων ή κοπράνων δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη, αλλά απαιτείται σχολαστική φροντίδα καθαριότητας και διαχείριση των απορριμμάτων, σύμφωνα με τους κανονισμούς ακτινοπροστασίας. Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή έχουν ουρητηροστομία, νησιδοστομία, κολοστομία ή γαστρικό σωλήνα σίτισης, απαιτούν ειδική προσοχή και ενδελεχή τήρηση των μέτρων ακτινοπροστασίας.

Προετοιμασία για τη λήψη ΡΙΘ

Ασχέτως της κλινικής ένδειξης, η επιτυχία της ΡΙΘ εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τη σωστή προετοιμασία του ασθενούς. Όταν ο ασθενής παραπέμπεται για ΡΙΘ, πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό, να εκτιμώνται τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και να αξιολογείται η ικανότητά του να τηρήσει τις οδηγίες ακτινοπροστασίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται αναλυτικά (προφορικά και με γραπτές οδηγίες) σχετικά με τη θεραπευτική διαδικασία, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, τους κανόνες ακτινοπροστασίας που θα πρέπει να τηρήσουν, ενώ θα πρέπει να τους ζητείται να παράσχουν πληροφορημένη γραπτή συγκατάθεση για τη θεραπεία [12,13].

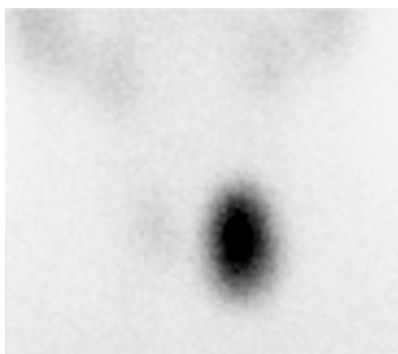
Προκειμένου η ΡΙΘ να αξιολογηθεί ως θεραπευτική

επιλογή, θα πρέπει να έχει πιστοποιηθεί η ύπαρξη υπερθυρεοειδισμού στο πλαίσιο θυρεοειδικής υπερλειτουργίας. Συμπληρωματικά του κλινικού και εργαστηριακού ελέγχου, το απλό σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με υπερτεχνητικό ανιόν είναι χρήσιμο για την επιβεβαίωση της θυρεοειδικής παρεγχυματικής υπερλειτουργίας, τόσο διαχύτως (v. Graves' [Εικόνα 1]), όσο και εστιακά (τοξικό αδένωμα [Εικόνα 2]) ή πολυεστιακά (πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη [Εικόνα 3]). Ταυτόχρονα, είναι σε θέση να αναδείξει υπολειτουργικούς («ψυχρούς») όζους, οι οποίοι θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω ως προς την πιθανότητα να υποκρύπτουν καρκίνο, πριν ληφθεί η οριστική απόφαση χορήγησης ΡΙΘ. Σε κάθε περίπτωση, εφόσον η ΡΙΘ επιλεγεί ως θεραπευτική μέθοδος και ο ασθενής έχει θυρεοειδικούς όζους μεγέθους >1 εκ., θα πρέπει να γίνεται ο απαραίτητος έλεγχος για τον αποκλεισμό κακοήθειας (υπερηχογράφημα, βιοψία αναρρόφησης με λεπτή βελόνα).

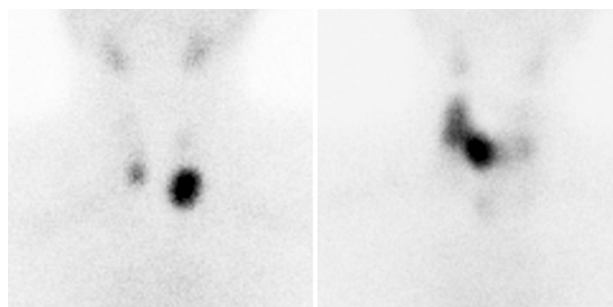


Εικόνα 1.

Διάχυτη θυρεοειδική υπερλειτουργία, με έντονα αυξημένη πρόσληψη ραδιενεργού τεχνητίου-99m στο σύνολο του αδενικού παρεγχύματος: τυπική σπινθηρογραφική εικόνα νόσου Graves'.



Εικόνα 2. Έντονη πρόσληψη ραδιενεργού τεχνητίου-99m στον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς αδένου, ο οποίος καταλαμβάνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τοξικό αδένωμα. Το λοιπό (φυσιολογικό) αδενικό παρέγχυμα σχεδόν δεν απεικονίζεται, καθότι κατεσταλμένο.



Εικόνα 3.

Δύο τυπικές περιπτώσεις τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης, με χαρακτηριστική έντονη πρόσληψη ραδιενεργού τεχνητίου-99m από πολλαπλούς θυρεοειδικούς όζους και συνοδό καταστολή του υπολοίπου αδενικού παρεγχύματος.

Πάρα πολύ συχνά, ο παραπεμπόμενος για ΡΙΘ ασθενής λαμβάνει ήδη κάποια αντιθυρεοειδική φαρμακευτική αγωγή. Τα φάρμακα αυτά, ιδιαίτερα η προπυλθειουρακίλη, επιδρούν απευθείας στον μεταβολισμό του ιωδίου, δρώντας ανασταλτικά στην πρόσληψή του από τα θυρεοειδικά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα ενισχύουν την ακτινοαντοχή του θυρεοειδικού κυττάρου, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας της ΡΙΘ [14]. Η προπυλθειουρακίλη όχι μόνο παρεμβαίνει ανασταλτικά στην οργανοποίηση του ιωδίου, αλλά επιπλέον αυξάνει τη νεφρική του απέκκριση [15]. Για τους ανωτέρω λόγους, αρκετοί προτείνουν την αύξηση της χορηγούμενης ενεργότητας ιωδίου-131 (μέχρι και +25%) στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιθυρεοειδική αγωγή έως προ της ΡΙΘ, ειδικά στην περίπτωση που τα φάρμακα αυτά δεν είναι δυνατό να διακοπούν πλήρως, λόγω κινδύνου πρόκλησης «θυρεοειδικής καταιγίδας» [16]. Σε σύγκριση με την προπυλθειουρακίλη, η μεθιμαζόλη ενδεχομένως να έχει μικρότερη ανασταλτική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της ΡΙΘ [17]. Η αρνητική επίδραση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα της ΡΙΘ είναι μάλλον εντονότερη στις τοξικές οζώδεις βρογχοκήλες από ότι στη v. Graves' [18].

Στη v. Graves', η ΡΙΘ μπορεί να χορηγηθεί μόλις ο ασθενής ξαναγίνει υπερθυρεοειδικός. Είναι, συνεπώς, λογικό η προετοιμασία χορήγησης ΡΙΘ να προϋποθέτει τη διακοπή λήψης των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, οδηγώντας σε αύξηση της κυτταρικής πρόσληψης ιωδίου-131, μεγαλύτερο χρόνο ενδοκυττάριας κατακράτησής του και αύξηση της κυτταρικής ακτινοευαισθησίας. Ως προς τη διάρκεια της απόσυρσης των

αντιθυροειδικών φαρμάκων, δεν φαίνεται να επικρατεί συμφωνία. Αν και διακοπή 3–5 ημερών βρέθηκε ότι είναι επαρκής για την αποκατάσταση της βέλτιστης κυτταρικής πρόσληψης ιωδίου, συνήθως προτείνεται διακοπή 7 τουλάχιστον ημερών πριν τη χορήγηση του ραδιοϊωδίου, έως και 2 εβδομάδων, εφόσον η αντιθυροειδική αγωγή λαμβάνεται επί μακρό χρονικό διάστημα [19]. Σε κάθε περίπτωση, κάθε ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται ξεχωριστά και η απόφαση αναφορικά με τη διάρκεια της διακοπής θα πρέπει να βασίζεται στην ηλικία, την παρουσία και τη σοβαρότητα του υπερθυροειδισμού, τους κινδύνους από συνυπάρχουσες νόσους (συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών παθήσεων). Εφόσον κριθεί απαραίτητη η επανέναρξη των αντιθυροειδικών φαρμάκων μετά τη λήψη της ΠΙΘ, αυτή θα πρέπει να ξεκινά 3–10 ημέρες μετά ή και νωρίτερα, εφόσον θεωρηθεί κλινικώς απαραίτητο [12].

Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα και θυροξίνη, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται επί τουλάχιστον 2–3 εβδομάδες πριν τη ΠΙΘ, προκειμένου να αυξηθεί η TSH ορού. Λόγω του κινδύνου θυροτοξίκωσης και «θυροειδικής καταγίδας», η χρήση β-αναστολέων με ισχυρή περιφερική δράση (π.χ., προπρανολόλη) μπορεί να προστατεύσει από πιθανή επιδείνωση του υπερθυροειδισμού, ως αποτέλεσμα της χορήγησης ΠΙΘ.

Έχει, επίσης, υποστηριχθεί η διαιτητική προετοιμασία, με περιορισμό της λήψης ιωδίου πριν τη ΠΙΘ, αν και δεν έχει αποδειχθεί πειστικά ότι βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της ΠΙΘ στη θεραπεία του υπερθυροειδισμού [20]. Η κύρια πηγή διαιτητικής πρόσληψης προέρχεται από κατανάλωση ιωδιούχου μαγειρικού άλατος και θαλασσινών• υπάρχουν πολλές δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο και κάθε τμήμα ακολουθεί το δικό του πρωτόκολλο. Όσον αφορά στη χρονική διάρκεια της δίαιτας πριν τη χορήγηση ΠΙΘ, συνήθως προτείνεται εφαρμογή της για διάστημα 1–2 εβδομάδων.

Καθορισμός θεραπευτικής ενεργότητας

Δύο είναι οι βασικοί τρόποι καθορισμού της χορηγούμενης θεραπευτικής ποσότητας/ενεργότητας ιωδίου-131 στις καλοήθεις παθήσεις του θυροειδούς:

(1) εμπειρική χορήγηση προκαθορισμένων σταθερών ενεργοτήτων (375, 555, 740, 925 ή 1110MBq [10, 15, 20, 25 ή 30 mCi, αντίστοιχα]· και (2) εξατομίκευση της ενεργότητας, βάσει μέτρησης της πρόσληψης ιωδίου-131 από τον θυροειδή αδένα. Οι θεραπείες που βασίζονται στην εξατομίκευση φαίνονται αποτελεσματικές, χωρίς ωστόσο να έχουν αποδειχθεί ανώτερες των εμπειρικά επιλεγόμενων ενεργοτήτων. Από σειρά μελετών έχει διαπιστωθεί ότι οι δύο μέθοδοι είναι συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας (όπως αυτή εκτιμάται βάσει των ποσοστών επίτευξης ευθυροειδισμού, μεταθεραπευτικού υποθυροειδισμού, ή θεραπευτικής αποτυχίας [εμμένων υπερθυροειδισμός]), δίχως η μία να υπερτερεί αποφασιστικά έναντι της άλλης [20–22].

Πλεονεκτήματα της μεθόδου των προκαθορισμένων ενεργοτήτων είναι η απλότητα στη χρήση, με επιτυχή θεραπευτική έκβαση σε υψηλό ποσοστό των ασθενών. Σε κάθε περίπτωση –και ανεξαρτήτως του τρόπου καθορισμού της θεραπευτικής ενεργότητας–, η προθεραπευτική μέτρηση της θυροειδικής πρόσληψης ιωδίου-131 αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο επιβεβαίωσης της υπερλειτουργίας του αδένα. Βοηθά έτσι στην αποφυγή αδόκιμης χορήγησης ΠΙΘ σε κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται μεν από εικόνα υπερθυροειδισμού, χωρίς ωστόσο να συνοδεύονται από αυξημένη αδενική λειτουργία, όπως είναι η «σιωπηρή» θυροειδίτιδα και ο προκλητός/ιατρογενής υπερθυροειδισμός. Επιπλέον, βοηθά στη διάγνωση υπερθυροειδισμού οφειλόμενου σε υπερλειτουργικό αδένα «μπλοκαρισμένο» από ιώδιο, όπως μετά από σημαντική εξωγενή έκθεση σε ιωδιούχα σκιαγραφικά ή άλλα φάρμακα (αμιωδαρόνη), όπου η θυροειδική πρόσληψη ιωδίου ελέγχεται φυσιολογική ή ελαττωμένη.

Η διαδικασία της μέτρησης περιλαμβάνει την από του στόματος χορήγηση ελάχιστης ποσότητας (0,15–0,37 MBq [4–10 μCi]) ιωδίου-131 υπό μορφή κάψουλας, ακολουθούμενη από μέτρηση σε ειδικό μηχάνημα της καθήλωσης αυτού στην τραχηλική θέση του αδένα στις 4–6 και 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Θεραπευτική ενεργότητα στις διάφορες καλοήθεις παθήσεις

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ενεργότητα ιωδίου-131, που πρέπει να χορηγηθεί για την αντιμετώπιση του

υπερθυρεοειδισμού της *v. Graves'*, μπορεί είτε να επιλεγεί εμπειρικά, ή να υπολογιστεί εξατομικευμένα, μέσω μέτρησης της μάζας και της λειτουργικότητας του αδένου. Η εξατομικευμένη προσέγγιση στηρίζεται στη λογική της χορήγησης τόσης ενεργότητας ιωδίου-131, ώστε να αποδοθεί συγκεκριμένη ποσότητα απορροφούμενης ακτινικής δόσης ανά γραμμάριο θυρεοειδικού ιστού, προκειμένου αυτό να επαλειφθεί. Για τον δοσιμετρικό καθορισμό της ενδεδειγμένης ενεργότητας ιωδίου, χρησιμοποιείται ο τύπος (ή εξίσωση) Marinelli (ή κάποια από τις παραλλαγές της) [23], στον αριθμητή του οποίου βρίσκεται η επιθυμητή αποδιδόμενη ακτινική δόση σε κάθε γραμμάριο θυρεοειδικού ιστού, καθώς και η μάζα του αδένου, ενώ στον παρονομαστή η μέτρηση της 24/ωρης πρόσληψης ιωδίου-131 από τον αδένου (ως ποσοστό % της χορηγηθείσας δόσης) και ο ενεργός χρόνος ημιζωής του ιωδίου-131 στο αδενικό παρέγχυμα.

Η μάζα του αδένου μπορεί να υπολογιστεί υπερηχογραφικά, ο δε ενεργός βιολογικός χρόνος ημιζωής του ιωδίου-131 μπορεί με ασφάλεια να θεωρηθεί ότι, στην πλειοψηφία των ασθενών με *v. Graves'*, κυμαίνεται σε 4–6 ημέρες. Μέσω λήψης σειράς μετρήσεων σε διάφορες χρονικές στιγμές (4, 6 και 24 ώρες) κατά τη διαδικασία μέτρησης της θυρεοειδικής πρόσληψης ιωδίου-131, μπορεί να υπολογιστεί ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του ιωδίου-131 και εξατομικευμένα για κάθε ασθενή [24]. Περιστασιακά, ασθενείς με *v. Graves'* ενδέχεται να εμφανίζουν υψηλότερη θυρεοειδική πρόσληψη ιωδίου στις 4–6 ώρες, από ότι στις 24. Στις περιπτώσεις αυτές μιλάμε για άτομα με «ταχεία αδενική κάθαρση» ιωδίου, χαρακτηριζόμενα από βραχύ βιολογικό χρόνο ημιζωής. Λόγω του μικρότερου βιολογικού χρόνου ημιζωής του ιωδίου-131 στους συγκεκριμένους ασθενείς, είναι λογικό να χρειάζονται χορήγηση μεγαλύτερης ποσότητας ραδιενέργειας κατά τη ΡΙΘ.

Όσον αφορά στην απορροφούμενη ακτινική δόση ανά γραμμάριο θυρεοειδικού ιστού, γενικά συστήνεται η επίτευξη τιμών από 200 έως 300 Gy, εφόσον πρωταρχικός στόχος είναι η εξασφάλιση υψηλού ποσοστού επιτυχίας της θεραπείας. Η επίτευξη μικρότερων ιστικών δόσεων (<150 Gy) πλεονεκτεί ως προς τη μείωση της συχνότητας ή/και ταχύτητας επέλευσης του μεταθεραπευτικού υποθυρεοειδισμού, αλλά αυξάνει την

πιθανότητα αποτυχίας της ΡΙΘ να αντιμετωπίσει τον υπερθυρεοειδισμό. Ασθενείς με εμμένοντα υπερθυρεοειδισμό παρά τη χορήγηση πρώτης ΡΙΘ θα χρειαστούν επαναληπτική θεραπεία. Υψηλότερες δόσεις ιωδίου-131 χρησιμοποιούνται συχνά στις επαναθεραπείες, οι οποίες τυπικά μπορούν να χορηγηθούν από 3 έως 6 μήνες μετά την αρχική θεραπεία.

Όσον αφορά στην **τοξική οζώδη βρογχοκλήλη** (μονήρες **τοξικό αδένωμα**, **τοξική πολυοζώδης βρογχοκλήλη [v. Plummer]**), μολονότι τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα μπορούν να βελτιώσουν τον υπερθυρεοειδισμό, η οριστική θεραπεία συννηθέστερα επιτυγχάνεται μέσω ΡΙΘ ή χειρουργικώς. Συνήθως επιλέγεται αρχικά η χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, ώστε να καταστεί ο ασθενής ευθυρεοειδικός, προκειμένου να ακολουθήσει χειρουργική αντιμετώπιση ή ΡΙΘ. Η χειρουργική επέμβαση πρέπει να εξετάζεται σοβαρά σε ασθενείς με βρογχοκλήλες προκαλούσες έντονα πειστικά φαινόμενα επί της τραχείας, ή ενέχουσες αυξημένο κίνδυνο να υποκρύπτουν καρκίνο.

Στις τοξικές οζώδεις βρογχοκλήλες, ο υπερλειτουργικός θυρεοειδικός ιστός πιστεύεται ότι είναι πιο ακτινοάντοχος, εν συγκρίσει προς το διαχύτως υπερλειτουργικό αδενικό παρέγχυμα της *v. Graves'*, λόγος για τον οποίο γενικά χορηγούνται υψηλότερες θεραπευτικές ενεργότητες ιωδίου-131, από ότι στην τελευταία. Ως αποτέλεσμα της ραδιενεργού θεραπείας, αναμένεται μείωση του μεγέθους των αυτόνομων όζων [25]. Όπως στη *v. Graves'*, έτσι και εδώ έχουν εφαρμοστεί αμφότερες οι μέθοδοι καθορισμού της θεραπευτικής ενεργότητας. Η εμπειρική χορήγηση προκαθορισμένων ενεργοτήτων σε επίπεδα 740–1110 MBq (20–30 mCi) έχει αποδειχτεί αποτελεσματική, ενώ σε χαμηλότερες ενεργότητες, η αποτυχία της θεραπείας αποτελεί συχνό φαινόμενο [26]. Όσον αφορά στη μέθοδο εξατομικεύσης της χορηγούμενης ενεργότητας, αυτή υπολογίζεται βάσει της μάζας του υπερλειτουργικού αδενικού παρεγχύματος, που μετρείται υπερηχογραφικώς. Απορροφούμενες ακτινικές δόσεις ανά γραμμάριο υπερλειτουργικού αδενικού ιστού μεταξύ 150 και 300 Gy έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά με επιτυχία στα τοξικά αδενώματα, ενώ στις πολυοζώδεις τοξικές βρογχοκλήλες, δόσεις 150 Gy/γρ. μπορεί να αποδειχθούν επαρκείς για την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού [27,28].

Σχετικά με το φυσιολογικό θυρεοειδικό παρέγχυμα, η λειτουργική του καταστολή, εξαιτίας της υπερλειτουργίας των αυτόνομων αδενικών περιοχών, έχει ως συνέπεια τον περιορισμό της ακτινοβόλησής του από την χορηγούμενη ΡΙΘ. Ακόμα και έτσι, πάντως, ο κατασταλμένος θυρεοειδικός ιστός μπορεί να λάβει ακτινική δόση της τάξεως των 20–25 Gy/γρ. [28]. Μολονότι δεν έχει διαπιστωθεί αύξηση της επίπτωσης καρκινογένεσης στο φυσιολογικό παρέγχυμα, λόγω της ακτινοβόλησής του από τη ΡΙΘ, η εμφάνιση υποθυρεοειδισμού δεν αποτελεί λιγότερο συχνό φαινόμενο, σε σύγκριση με τον υποθυρεοειδισμό μετά χορήγηση ΡΙΘ στη ν. Graves'.

Τέλος, η ΡΙΘ μπορεί υπό προϋποθέσεις να παίζει θεραπευτικό ρόλο και στην ευμεγέθη **ευθυρεοειδική (μη-τοξική) πολυοζώδη βρογχοκήλη**. Αν και η χειρουργική αφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε αυτά τα περιστατικά, η ΡΙΘ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη μείωση του μεγέθους του αδένου, ειδικά σε περιπτώσεις που η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή, θεωρείται υψηλού ρίσκου ή αντενδείκνυται. Δεδομένης της μη ύπαρξης υπερλειτουργικού αδενικού παρεγχύματος, είναι απαραίτητη η προετοιμασία του ασθενούς με εφαρμογή διαιτολογίου στέρσης ιωδίου επί 2 τουλάχιστον εβδομάδες πριν τη θεραπεία. Για τον ίδιο λόγο, υπάρχει σημαντική πιθανότητα να μην επιτευχθεί πλήρης εκρίζωση του αδενικού ιστού, γεγονός που θα μπορούσε πιθανολογικά να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς. Για το λόγο αυτό, στις συγκεκριμένες περιπτώσεις η ΡΙΘ προτιμάται για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, όπου οι αντενδείξεις χειρουργικής επέμβασης είναι πολύ συχνότερες, ενώ, αντίθετα, ο κίνδυνος θυρεοειδικής καρκινογένεσης εξαιτίας της ΡΙΘ είναι πρακτικά αμελητέος.

Και στη ΡΙΘ αυτών των περιστατικών έχουν εφαρμοστεί τόσο η εμπειρική χρήση προκαθορισμένων ενεργοτήτων ιωδίου-131, όσο και η εξατομίκευσή τους. Με σκοπό την ενίσχυση της αδενικής πρόσληψης ιωδίου-131, η ΡΙΘ μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό χορήγηση ανασυνδυασμένης ΤSH [29]. Σε περιπτώσεις εξαιρετικά μεγάλων βρογχοκλήλων, η ΡΙΘ μπορεί να κλασματοποιηθεί, χωρίζοντας την ενεργότητα σε 2 δόσεις, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 μηνών μεταξύ τους [30]. Ποσοστό >90% των θεραπευόμενων ασθενών αναμέ-

νεται να παρουσιάσει μείωση του μεγέθους της βρογχοκλήλης (κατά μέσο όρο 40% εντός του πρώτου έτους) [31]. Προσοχή πρέπει να δίνεται στις περιπτώσεις που η βρογχοκήλη προκαλεί συμπίεση της τραχείας, καθώς ενδέχεται η ΡΙΘ να προκαλέσει μετακτινική φλεγμονή και οίδημα του αδένου, απειλώντας τη βατότητα του αεραγωγού. Μετά τη ΡΙΘ, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να εμφανίσουν παροδικό υπερθυρεοειδισμό, ενώ 5% αυτών αναπτύσσουν αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, εξαιτίας της αδενικής νέκρωσης με απελευθέρωση θυρεοειδικών αντιγόνων, που προκαλεί η τοπική εσωτερική ακτινοβόληση [32].

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χορηγούμενη δόση ιωδίου-131, για τη θεραπεία καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου, ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες εντός των πρώτων 2 εβδομάδων, που ωστόσο είναι γενικά ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Τοπικά, σε τράχηλο και κεφάλι, ενδέχεται να αναπτυχθεί τοπικό οίδημα, με συνοδό άλγος και αίσθημα τάσης, εξαιτίας της προκαλούμενης μετακτινικής θυρεοειδίτιδας, ενώ μπορεί να χρειαστεί φαρμακευτική αγωγή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η μετακτινική σιελαδενίτιδα και ξηροστομία είναι οι πιο συχνές παρενέργειες, ενώ η ξηροφθαλμία είναι σπάνια. Περιστασιακά ενδέχεται να παρατηρηθεί ήπια λευκοπενία ή θρομβοπενία, που είναι παροδικές και δεν χρήζουν ειδικής αντιμετώπισης [12,13].

Εκτός από τον μόνιμο υποθυρεοειδισμό, που η ΡΙΘ επιφέρει σε άλλοτε άλλο βάθος χρόνου, μπορεί επίσης να εμφανιστεί ένας πρωιμότερος, παροδικός υποθυρεοειδισμός, ενώ έχει αναφερθεί και παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός [33-35]. Ενδέχεται, επίσης, να εμφανιστεί μια παροδική έξαρση του υπερθυρεοειδισμού, ωστόσο επίσημη «θυρεοειδική θύελλα» –που δυνητικά μπορεί να αποβεί θανατηφόρα– θεωρείται γενικά ασυνήθης [36]. Σοβαρές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το οίδημα λάρυγγα, ενδέχεται να εμφανιστούν σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, σε ασθενείς με μεγάλες βρογχοκλήλες, προκαλούσες πιεστικά φαινόμενα επί της τραχείας (οπότε και η ΡΙΘ θα πρέπει να αποφεύγεται) [37]. Πάρεση φωνητικής χορδής, υποτροπιάζουσα πάρεση του λαρυγγικού νεύρου και δυσγευσία έχουν επίσης περιγραφεί, ως ιδιαίτερα σπάνιες επιπλοκές [13,38].

Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια και ΡΙΘ

Η ανοσολογικής αρχής οφθαλμική μυοπάθεια της ν. Graves' μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρή στο 3–5% των ασθενών, συχνότερα στις γυναίκες. Αν και συνήθως εμφανίζεται ταυτόχρονα με τον κλινικό υπερθυρεοειδισμό, μπορεί να προηγείται ή να έπεται αυτού [39]. Πεδίο συζήτησης έχει αποτελέσει το κατά πόσο η θεραπευτική χορήγηση ιωδίου-131 σχετίζεται με την εκδήλωση ή/και την επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας Graves'. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός έξαρσης αυτής βασίζεται στην επαγόμενη από το ραδιενεργό ιώδιο θυρεοειδική νέκρωση και επακόλουθη απελευθέρωση κυτταρικών αντιγόνων, τα οποία είναι κοινά σε θυρεοειδή αδένια και οφθαλμό και πυροδοτούν την ενδοκοχική φλεγμονώδη ανοσολογική αντίδραση. Επιδείνωση της οφθαλμικής νόσου ύστερα από τη λήψη ΡΙΘ ενδέχεται να παρουσιαστεί στο 15% περίπου των ασθενών, ιδιαίτερα σε όσους καπνίζουν, έχουν προϋπάρχουσα οφθαλμική νόσο, υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της TSH ή άλλες σοβαρές εκδηλώσεις θυρεοειδικής νόσου [40]. Το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί για μειωμένη ανταπόκριση της οφθαλμικής νόσου στη ραδιενεργό θεραπεία και στα κορτικοειδή, έως και για αυξημένο κίνδυνο προόδου της οφθαλμοπάθειας μετά τη χορήγηση ΡΙΘ [41].

Στους ασθενείς χωρίς σοβαρή οφθαλμοπάθεια Graves', που υποβάλλονται σε ΡΙΘ, η ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να δράσει προστατευτικά έναντι της έξαρσης και προόδου της οφθαλμικής νόσου [42]. Μετά τη λήψη ΡΙΘ, επιδείνωση ήδη εγκατεστημένης οφθαλμοπάθειας είναι συχνότερη από ότι πρωτοεμφάνισή της, γι' αυτό και οι ασθενείς που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη λήψη κορτικοειδών, είναι εκείνοι με κλινικά έκδηλη προϋπάρχουσα οφθαλμική νόσο, ειδικά στην περίπτωση που συνεχίζουν να καπνίζουν. Η προηγούμενη της ΡΙΘ θεραπευτική χορήγηση μεθιμαζόλης δεν φαίνεται να αποτρέπει τη μετά-ΡΙΘ ανάπτυξη ή επιδείνωση οφθαλμικής μυοπάθειας [43]. Ανεξαρτήτως της ΡΙΘ, η σοβαρή οφθαλμοπάθεια πρέπει να αξιολογείται άμεσα και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα με υψηλές δόσεις κορτικοειδών, τοπική ακτινοβολία, κοχχική αποσυμπίεση ή συνδυασμό αυτών. Η διακοπή του καπνίσματος παίζει ουσιαστικό ρόλο στη διαχείριση της οφθαλμοπάθειας αυτών των ασθενών.

Στοχαστικοί κίνδυνοι της ΡΙΘ: υπογονιμότητα, γενετικές επιδράσεις & καρκινογένεση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΡΙΘ για τις καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς αυξάνει τον κίνδυνο θυρεοειδικού καρκίνου ή άλλων κακοηθειών [44-46]. Ακόμη και στη χορήγηση πολύ υψηλότερων ενεργειών ιωδίου-131 για τη θεραπεία του θυρεοειδικού καρκίνου, ο κίνδυνος καρκινογένεσης είναι αμελητέος. Άλλωστε, ο ίδιος ο υπερθυρεοειδισμός –ειδικά ο σχετιζόμενος με τη ν. Graves'– έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης [19]. Πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν την ασφάλεια της ΡΙΘ, που χορηγείται σε καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις, ενώ έχει περιγραφεί ακόμα και μικρή ελάττωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου, μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (θεωρία όρμησης) [47].

Κατ' αναλογία προς την καρκινογένεση, δεν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, για καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς, επιδρά αρνητικά στη γονιμότητα των δύο φύλων, στην έκβαση επακόλουθων κύσεων ή στην εμφάνιση κληρονομούμενων συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους [48,49]. Η ακτινοβολία των ωοθηκών και των όρχεων, κατά τη ΡΙΘ, προέρχεται κυρίως από τη γεινιάζουσα ουροδόχο κύστη, όπου απεκκρίνεται το ραδιενεργό ιώδιο, μπορεί, δε, να ελαχιστοποιηθεί με καλή ενυδάτωση και συχνή κένωση της κύστης κατά τη θεραπεία. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συμβουλεύονται να απέχουν από εγκυμοσύνη επί 6 μήνες μετά τη ΡΙΘ, ενώ το αντίστοιχο διάστημα σύστασης αποφυγής τεκνοποίησης προς τους άνδρες είναι 3 μήνες. Η εν λόγω σύσταση αποσκοπεί κυρίως στην εξασφάλιση επαρκούς χρόνου ανταπόκρισης στη θεραπεία, ελέγχου του υπερθυρεοειδισμού και επαναφοράς σε σταθερό ευθυρεοειδισμό πριν την αναπαραγωγή (δεδομένων των σημαντικών περιγεννητικών κινδύνων που σχετίζονται με τη θυρεοτοξίκωση), δευτερευόντως δε στην παροχή χρόνου επιδιόρθωσης πιθανολογικών επιβλαβών επιδράσεων της ακτινοβολίας στα αναπαραγωγικά κύτταρα. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις απρογραμμάτιστης εγκυμοσύνης πολύ κοντινικά σε λήψη ΡΙΘ –ακόμα και πολύ υψηλότερων ενεργειών

ιωδίου-131 για καρκίνο θυρεοειδούς, χωρίς διαπίστωση κάποιας επιβλαβούς συνέπειας στο έμβρυο σε βάθος χρόνου.

Χορήγηση ΡΙΘ για υπερθυρεοειδισμό στον παιδιατρικό πληθυσμό

Η ν. Graves' αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού της παιδικής ηλικίας. Μολονότι η ΡΙΘ είναι αποτελεσματική και στον παιδικό υπερθυρεοειδισμό, οι πιθανοί κίνδυνοι, που σχετίζονται με την θεραπευτική έκθεση παιδιατρικών ασθενών στην ιοντίζουσα ακτινοβολία, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά και να συζητούνται διεξοδικά με τους κηδεμόνες. Ο βασικότερος προβληματισμός, που χρειάζεται να αντιμετωπιστεί, αφορά στις γενετικές και καρκινογόνες επιδράσεις της ραδιενέργειας. Μελέτες σχετικές με την έκθεση παιδιών σε ραδιενέργεια (βασισμένες σε δεδομένα από πυρηνικά ατυχήματα και πυρηνικές δοκιμές) έδειξαν αυξημένα ποσοστά καρκίνου του θυρεοειδούς στα παιδιά [50]. Λιγότερα, ωστόσο, είναι γνωστά σχετικά με τον κίνδυνο παιδικής καρκινογένεσης από την ιατρική χρήση της ακτινοβολίας υπό μορφή ΡΙΘ. Αν και περιορισμένες σε αριθμό μελέτες δεν διαπίστωσαν αυξημένη επίπτωση εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στα παιδιά, δεν υπάρχουν οριστικά μακροπρόθεσμα δεδομένα σχετικά με την ογκογόνο δράση των θεραπευτικών δόσεων ΡΙΘ σε αυτό τον ευαίσθητο πληθυσμό [51].

Λόγω των ανησυχιών σχετικά με την ακτινοβολία, η ΡΙΘ θεωρείται κατά κανόνα θεραπεία δεύτερης εκλογής στα παιδιά, παραμένει, εντούτοις, μια αποτελεσματική επιλογή για την αντιμετώπιση ασθενών που δεν έχουν ανταποκριθεί στις άλλες θεραπείες. Στις κυριότερες ενδείξεις της ΡΙΘ, ως θεραπείας δεύτερης γραμμής, συγκαταλέγονται η αποτυχία της αντιθυρε-

οειδικής θεραπείας, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, οι αντενδείξεις ή άρνηση χειρουργικής επέμβασης και η οριστική και μόνιμη πρόληψη του υπερθυρεοειδισμού [12].

Συμπεράσματα

Η θεραπεία καλοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένος με ραδιενεργό ιώδιο-131 είναι γενικά αποτελεσματική, ασφαλής και οικονομική. Πριν τη χορήγηση της ΡΙΘ, επιβάλλεται σε κάθε αδενικό όζο που ανιχνεύεται να αποκλειστεί η πιθανότητα συνυπάρχουσας κακοήθειας. Όσον αφορά στη χορηγούμενη ενεργότητα ιωδίου-131, τόσο ο σχολαστικός εξατομικευμένος υπολογισμός της με δοσιμετρικές τεχνικές, όσο και η εμπειρική χρήση προκαθορισμένων σταθερών ενεργοτήτων, αποτελούν αξιόπιστες λύσεις με συγκρίσιμα καλά αποτελέσματα.

Στην κλινική πορεία των ασθενών που λαμβάνουν ΡΙΘ, ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί εξέλιξη που θα πρέπει, αργά ή γρήγορα, να αναμένεται, θεωρούμενος περισσότερο ως το θεραπευτικό ζητούμενο και απόδειξη επιτυχίας της θεραπείας, παρά ως ανεπιθύμητη της ενέργεια. Η πρόωπη έναρξη της χορήγησης υποκατάστασης θυροξίνης είναι απαραίτητη για την αποτροπή των επιζήμιων επιδράσεων του υποθυρεοειδισμού, συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας. Ο ιατρός πυρηνικής ιατρικής πρέπει να συμμετέχει ενεργά στην προετοιμασία, τη ραδιενεργό θεραπεία και την πρόωπη μεταθεραπευτική παρακολούθηση του ασθενούς.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med* 1996; 26(3):155–164.
2. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1(2):129–135.
3. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10(4):321–330.
4. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3331–3336.
5. Jhiang SM, Cho JY, Ryu KY, et al. An immunohistochemical study of Na⁺ /I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues. *Endocrinology* 1998; 139(10):4416–4419.
6. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 2014; 35(1):106-149.
7. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982; 23(2):103–107.
8. Hagen GA, Ouellette RP, Chapman EM. Comparison of high and low dosage levels of 131-I in the treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 1967; 277(11):559–562.
9. de Bruin TW, Croon CD, de Klerk JM, van Isselt JW. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Intern Med* 1994; 236(5):507–513.
10. Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(6):767–775.
11. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(1):59–63.
12. Kwee A.S., Coel N.M, Fitz-Patrick D. Iodine-131 Radiotherapy for Benign Thyroid Disease, In: *Nuclear Medicine Therapy*, Eary J, Brenner W eds, New York, Informa 2007, pg 169-189.
13. Actolun C., Urhan M. Radionuclide Therapy of Benign Thyroid Diseases: Graves' Disease, Plummer's Disease, Non-toxic Goiter and Nodules, In: *Nuclear Medicine Therapy. Principles and Clinical Applications*, Actolun C., Goldsmith S, eds. New York, Springer 2013, pg 281-314.
14. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(4):425–430.
15. Matty AJ, Pye RG. The effect of acute doses of propylthiouracil on the renal excretion of iodide and other electrolytes in the rat. *Experientia* 1968;24(12):1213–1214.
16. Crooks J BW, Wayne EJ, MacDonald E. Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of 131-I therapy. *British Medical Journal* 1960; 1:151.
17. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2):685–687.
18. Korber C, Schneider P, Korber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med* 2001; 28(9):1360–1364.
19. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593–646.
20. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(3):325–329.
21. Kok SW, Smit JW, de Craen AJ, Goslings BM, van Eck-Smit BL, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun* 2000;21(11):1071–1078.
22. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):978–983.
23. Marinelli LD, Quinby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1948;59:260–81.
24. Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, et al. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid* 1999; 9(9):865–869.
25. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*

- 1999; 50(2):197–202.
26. Estour B, Millot L, Vergely N, et al. Efficacy of low doses of radioiodine in the treatment of autonomous thyroid nodules: importance of dose/area ratio. *Thyroid* 1997; 7(3):357–361.
 27. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1998; 8(4):277–282.
 28. Gorman CA, Robertson JS. Radiation dose in the selection of ¹³¹I or surgical treatment for toxic thyroid adenoma. *Ann Intern Med* 1978; 89(1):85–90.
 29. Ceccarelli C, Brozzi F, Bianchi F, Santini P. Role of recombinant human TSH in the management of large euthyroid multinodular goiter: a new therapeutic option? Pros and cons. *Minerva Endocrinol.* 2010; 35:161–71.
 30. Baczyk M, Pisarek M, Czepczyński R, Ziemnicka K, Gryczyńska M, Pietz L, et al. Therapy of large multinodular goiter using repeated doses of radioiodine. *Nucl Med Commun.* 2009; 30:226–31.
 31. Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. *Semin Nucl Med* 2000; 30(2):88–97.
 32. Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA, et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7(4):535–539.
 33. Sawers JS, Toft AD, Irvine WJ, Brown NS, Seth J. Transient hypothyroidism after iodine-131 treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50(2):226–229.
 34. Connell JM, Hilditch TE, McCrudden DC, Alexander WD. Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Br J Radiol* 1983; 56(665):309–313.
 35. Burch WM, Posillico JT. Hypoparathyroidism after I-131 therapy with subsequent return of parathyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(2):398–401.
 36. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Jr., Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75(2):353–359.
 37. Becker DV, Hurley JR. Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Semin Nucl Med* 1971; 1(4):442–460.
 38. Snyder S. Vocal cord paralysis after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 1978; 19(8):975–976.
 39. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 120(4):473–478.
 40. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12(10):855–860.
 41. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129(8):632–635.
 42. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321(20):1349–1352.
 43. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2):542–546.
 44. Dolphin GW. The risk of thyroid cancers following irradiation. *Health Phys.* 1968; 15:219–28.
 45. Boice Jr JD. Radiation and thyroid cancer: what more can be learned? *Acta Oncol.* 1998; 37:321–4.
 46. Boice Jr JD. Radiation-induced thyroid cancer— what's new? *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:703–5.
 47. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170):2111–2115.
 48. Baxter MA, Stewart PM, Daykin J, Sheppard MC, Franklyn JA. Radioiodine therapy for hyperthyroidism in young patients—perception of risk and use. *Q J Med.* 1993; 86:495–9.
 49. Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2006; 16:667–70.
 50. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141(3):259–277.
 51. Robbins J, Schneider AB. Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1(3):197–203.



improvement
medical equipment & supplies



**TRAINED TO
PERFECTION**

laparosimulators.com

LAPARO[®]
Medical Simulators

Η Συμβολή της P-γλυκοπρωτεΐνης στο δίλημμα της χειρουργικής εξαίρεσης σε ^{99m}Tc-MIBI-αρνητικού υπερπαραθυρεοειδισμό

Πιπίτσα Βαλσαμάκη

Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής ΔΠΘ

Μιχαήλ Καρανίκας

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΔΠΘ

Αθανάσιος Ζησιμόπουλος

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής ΔΠΘ

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός (ΥΠ), που ταξινομείται ως πρωτοπαθής (ΠΥΠ), δευτεροπαθής (ΔΥΠ) ή τριτοπαθής (ΤΥΠ), ενδέχεται να εμπλέκει νομότοπο ή έκτοπο παραθυρεοειδικό ιστό και να σχετίζεται με κληρονομικά σύνδρομα, όπως η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία, το σύνδρομο ΥΠ- με όγκο γνάθου ή τον οικογενή μεμονωμένο ΥΠ [1, 2]. Η υποκείμενη υπερέκκριση παραθορμόνης (PTH) δύναται να προσβάλει πολλαπλά συστήματα, οδηγώντας σε ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένης της συμπτωματολογίας από το ουροποιητικό, γαστρεντερικό, μυοσκελετικό και κεντρικό νευρικό σύστημα [2]. Ο πρωτοπαθής ΥΠ προκύπτει κατά κόρον από μονήρες παραθυρεοειδικό αδένωμα (>80%), λιγότερο συχνά από υπερπλασία παραθυρεοειδών (10%-20%) και σπάνια από παραθυρεοειδικό καρκίνωμα (1%-4%) [2-4]. Η έκτοπη έκκριση PTH δεν συναντάται συχνά και συνδέεται με βρογχογενές ή νεφροκυτταρικό καρκίνωμα [5]. Η έγκαιρη διάγνωση του ΥΠ επιτυγχάνεται χάρη στην επίγνωση της νόσου και τον επακόλουθο βελτιωμένο προληπτικό εργαστηριακό έλεγχο. Ο ακριβής εντοπισμός του παθολογικού παραθυρεοειδικού ιστού αποτελεί κυρίαρχη συνιστώσα στη διαγνωστική του ΥΠ, για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης (theragnostics), δυναμικά στα πλαίσια χειρουργικής εξαίρεσης με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων [6].

Οι υγιείς οργανισμοί διαθέτουν τέσσερις παραθυρεοειδείς αδένες σε ποσοστό περίπου 80%–97%, ενόσω σχεδόν 5% έχουν λιγότερους από 4 αδένες και 3%–13% υπεράριθμους παραθυρεοειδείς [7]. Έκτοποι παραθυρεοειδείς αδένες μπορεί να ανευρίσκονται σε άλλοτε διάφορες θέσεις κατά μήκος της εμβρυολογικά μεταναστευτικής οδού, συμπεριλαμβάνοντας τον θυρεοειδή και τον θύμο για τους άνω και κάτω αδένες, αντίστοιχα [8].

Ιστολογικά, η πλειοψηφία των παραθυρεοειδικών παρεγχυματικών κυττάρων αποτελείται από κύρια κυτταρα[9], τα οποία περιέχουν κυτταροπλασματικά λισσοσφαιρίδια και διατηρούν την εκκριτική λειτουργία του αδένου. Σε μεγάλη ηλικία, ποσοστό 4%–5% των παρεγχυματικών κυττάρων αντιπροσωπεύονται από οξύφιλα και μεταβατικά οξύφιλα κύτταρα, τα οποία ανευρίσκονται αραιά σε παιδιά και είναι μεγαλύτερα των κύριων κυττάρων στη λεπτή δομή, με περισσότερο πωσινόφιλο κυτταρόπλασμα λόγω περίσσειας μιτοχονδρίων [9].

Η παραθορμόνη (PTH), ένα πολυπεπτιδίο αποτελούμενο από 84 αμινοξέα, παράγεται κυρίως από τα κύρια παραθυρεοειδικά κύτταρα [10] και μεταβολίζεται από τα ηπατικά μακροφάγα κύτταρα (Kupffer). Η παραθορμόνη συντηρεί την ομοιόσταση του ασβεστίου μέσω τεσσάρων κύριων μηχανισμών: α) αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από την γαστρεντερική οδό, β)

διεγείρει την οστεοβλαστική δραστηριότητα, γ) ενισχύει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου και δ) ελαττώνει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφορικών [10]. Η έκκριση της PTH ελέγχεται από την εξωκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου. Η απώλεια του φυσιολογικού μηχανισμού ανατροφοδότησης για την PTH από το εξωκυττάριο ασβέστιο [10] προκαλεί ΠΥΠ, τη συχνότερη πάθηση των παραθυροειδών αδένων και η υπερέκκριση της PTH επάγει αυξημένα επίπεδα ασβεστίου. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός (ΔΥΠ) παριστά αντιρροπιστικό μηχανισμό στη χρόνια υπασβεσταιμία, που συχνά προκαλείται από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή σπανιότερα σύνδρομο δυσαπορρόφησης, διαιτητική ραχίτιδα και λήψη φαρμακευτικής αγωγής, όπως φαινοϋτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και υπακτικά [5]. Ποικιλία παραγόντων μπορεί να συμβάλουν στον ΔΥΠ και συμπεριλαμβάνουν τη μειωμένη νεφρική παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D και των υποδοχέων αισθητήρων-ασβεστίου (calcium-sensing receptors), με επακόλουθη μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου και μειωμένη νεφρική σωληναριακή απέκκριση φωσφορικών και υπερφωσφαταιμία [10]. Οι ανωτέρω παράγοντες οδηγούν σε γενικευμένη παραθυροειδική υπερπλασία με συνοδό υπερπαραγωγή PTH [11]. Σε μερικούς αδένες με μακροχρόνιο ΔΥΠ, επέρχεται οζώδης δημιουργία εντός διάχυτα υπερπλαστικού ιστού, που εμφανίζεται ως αυτόνομη και μονοκλωνική ανάπτυξη, ήτοι ως τριτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός (ΤΥΠ) [5, 11].

Το παραθυροειδικό αδένωμα είναι κατά κανόνα μονήρες αλλά διπλά ή πολλαπλά αδενώματα απαντώνται σε ποσοστό μέχρι 12% των ασθενών με ΠΥΠ [12]. Τα αδενώματα ζυγίζουν συνήθως 300 mg μέχρι 1 g και το μέγεθός τους σχετίζεται με το βαθμό υπερασβεσταιμίας [13]. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, πρωταρχικά τα κύρια κύτταρα συνθέτουν το παραθυροειδικό αδένωμα, αν και ενδέχεται να ανευρεθεί επίσης μίγμα οξύφιλων κυττάρων και μεταβατικών οξύφιλων κυττάρων [3]. Η υπερπλασία των παραθυροειδών περιλαμβάνει κατά πλειοψηφία κύρια κύτταρα και μπορεί να προσβάλει τους τέσσερις αδένες σε διαφορετικό βαθμό. Συχνά, ακόμη και ένας ή δύο αδένες φυσιολογικού μεγέθους μπορεί να παρουσιάζουν μικροσκοπικά σημεία ενδοκρινικής υπερλειτουργίας. Ασύμμετρη υπερπλασία συμβαίνει στον ΠΥΠ, ομοιογενής μεγέθυνση στον ΔΥΠ και ασύμμετρη σημαντική μεγέθυνση

στον ΤΥΠ [5]. Το παραθυροειδικό καρκίνωμα ανακύπτει συνήθως σε ασθενείς 30 έως 60 ετών και είναι μεγαλύτερο από αδένωμα, κατά το πλείστον λοβωτό, συμπαγές και προσκολλημένο σε πέριξ δομές μαλακών μορίων [14]. Οι ασθενείς με παραθυροειδικό καρκίνωμα εμφανίζουν συνήθως σημαντικά υψηλά επίπεδα PTH και ασβεστίου, ως επίσης βαριά, άτυπη κλινική εικόνα, με συχνή σοβαρή οστική και νεφρική προσβολή [3].

Η θεραπεία ίασης για τον ΥΠ έγκειται στην χειρουργική εξαίρεση του παθολογικού παραθυροειδικού ιστού. Η κλασική προσέγγιση της αμφοτερόπλευρης τραχηλικής διερεύνησης για παραθυροειδεκτομή [2, 15, 16] τείνει να αντικατασταθεί από την ελάχιστα επεμβατική παραθυροειδεκτομή λόγω της χαμηλότερης νοσηρότητας, της συντομότερης νοσηλείας και των καλύτερων αισθητικών αποτελεσμάτων [15,16]. Αμφότερες οι προσεγγίσεις αποδίδουν καλά ποσοστά επιτυχίας επί εμπειρών χειρουργών [10]. Η πιθανή ύπαρξη έκτοπου παραθυροειδικού ιστού, καθώς και η χειρουργική της τραχηλικής χώρας για υποτροπιάζοντα ή επίμονο ΥΠ, έχουν παράσχει επιπλέον αιτιολογημένο υπόβαθρο για την επικέντρωση στις προεγχειρητικές μεθόδους εντοπισμού [2, 15].

Διάφορες μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί για την πλοήγηση των χειρουργών στα πλαίσια του εντοπισμού του παθολογικού παραθυροειδικού ιστού (αδένα/ων). Οι επεμβατικές τεχνικές εντοπισμού, όπως η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης, η αρτηριογραφία των παραθυροειδών, η εκλεκτική αρτηριογραφία των μεσοθωρακικών αγγείων (έκτοπη νόσος) και η εκλεκτική φλεβική δειγματοληψία (προσδιορισμός PTH) είναι αξιόπιστες, αλλά φυλάσσονται για δύσκολες περιπτώσεις με υποτροπιάζοντα ή επίμονο ΥΠ λόγω των τεχνικών δυσχερειών, των χρονοβόρων διαδικασιών και των δυναμικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων αιματωμάτων, τραύματος από τον καθετηριασμό, νεφροπάθειας από σκιαγραφικά και αναφυλακτικής αντίδρασης [16].

Μεταξύ των μη-επεμβατικών μελετών εντοπισμού, το υπερηχογράφημα παρουσιάζει υψηλά ποσοστά ανίχνευσης, 75-85.6%, αλλά είναι εξαρτώμενο από τον χειριστή [2]. Η αξονική (CT) και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να παρέχουν εξαιρετική ανάλυση και αντίθεση εικόνας, με εύρος ευαισθησίας 46-76% και 50-78%, αντίστοιχα, αλλά δυστυχώς χωρίς την ικανότητα να διαφοροποιούν τον λειτουργικό παραθυροει-

δικό ιστό από άλλους τύπους ιστών [17-19].

Αντίθετα, οι μη-επεμβατικές σπινθηρογραφικές μέθοδοι εντοπισμού έχουν κερδίσει ευρεία εφαρμογή. Με την συνδυαστική σπινθηρογραφική απεικόνιση μπορεί να επιτευχθεί ο εντοπισμός παθολογικών παραθυροειδών αδένων σε περιπτώσεις βιοχημικού ΥΠ. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κανένας ραδιοϊχνηθέτης ειδικός αποκλειστικά για το παραθυροειδικό παρέγχυμα, ώστε ιδανικά να εκπληρωθεί η απεικόνιση των παραθυροειδικών παθήσεων. Επομένως, η παραθυροειδική απεικόνιση έχει διεξαχθεί με ποικιλία τεχνικών και ραδιοφαρμάκων, όπως το υπερτεχνητικότεχνήτιο (technetium-^{99m}-sodium pertechnetate, Na^{99m}TcO₄), το ραδιενεργό χλωριούχο θάλλιο-201 (201TlCl), το ^{99m}Tc-labeled-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc-MIBI), το ^{99m}Tc-1,2bis[bis(2-ethoxyethyl phosphino) ethane hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc-tetrofosmin) και για την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positronemission tomography, PET), βραχύβιοι ιχνηθέτες [2]. Τα εγγενή χαρακτηριστικά κάθε ραδιοϊχνηθέτη καθορίζουν τους διαφορετικούς μηχανισμούς πρόσληψης από τον ιστό-στόχο και τα αντίστοιχα ποσοστά επιτυχίας [2].

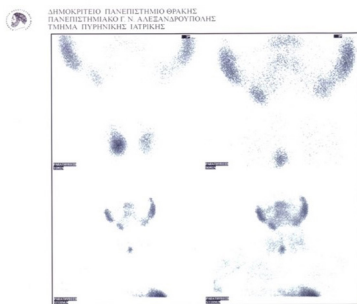
Ο ραδιοϊχνηθέτης 201Tl είναι κατιονικό ανάλογο του καλίου, το οποίο χρησιμοποιήθηκε αρχικά για το σπινθηρογράφημα αιματώσεως μυοκαρδίου και διαπιστώθηκε ότι συγκεντρώνεται τόσο στον θυροειδή όσο και στους παραθυροειδείς αδένες. Το 201Tl ενίεται σε δόση 74-130 MBq και προσλαμβάνεται με ενεργητική μεταφορά μέσω της αντλίας Na/K (ATPάση Na/K), όπως αποδεικνύεται από την καταγραφή εικόνων 10-30 min αργότερα [10]. Μέσω της χρήσης ενός ιχνηθέτη ειδικού για τον θυροειδή, όπως το ιώδιο-123 (123I) ή το Na^{99m}TcO₄ σε δόση 74-370 MBq, η θυροειδική ενεργότητα 10-20 min μετά από τη χορήγηση (post-injection, pi), μπορεί να αφαιρεθεί ψηφιακά από την εικόνα του 201Tl, ώστε να αναγνωριστεί η παθολογική παραθυροειδική ενεργότητα. Η αφαιρετική μέθοδος θαλλίου/υπερτεχνητικού εισήχθη κλινικά τη δεκαετία του 1980 [20]. Η αναφερόμενη ευαισθησία της αφαιρετικής μεθόδου του θαλλίου για το πρωτοπαθές παραθυροειδικό αδένωμα κυμαίνεται μεταξύ 42% και 96% [21].

Κατόπιν παρατήρησης των υποβέλτιστων φυσικών χαρακτηριστικών του 201Tl, για παράδειγμα της ενέργειας φωτονίων 69-80 KeV, με πτωχή ποιότητα εικόνας

και υψηλή ακτινική δόση στον ασθενή, καθώς επίσης των τεχνικών δυσχερειών αφαίρεσης και καταγραφής (artifacts κίνησης) της αφαιρετικής μεθόδου θαλλίου/υπερτεχνητικού [10], αναδύθηκε η μέθοδος διπλής φάσεως με ^{99m}Tc-MIBI, η τρέχουσα μέθοδος εκλογής για τον εντοπισμό παθολογικού παραθυροειδικού ιστού. Η τεχνική διπλής φάσεως με ^{99m}Tc-MIBI είναι η πιο ευαίσθητη και αποδοτική από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας μέθοδος για τον προεγχειρητικό εντοπισμό [13, 16]. Το MIBI είναι ανώτερο από το θάλλιο στον εντοπισμό μικρών αδένων και στη διάκριση παραθυροειδικής βλάβης από το θυροειδικό παρέγχυμα, λαμβάνοντας υπόψη ότι: α) η ενεργότητα του MIBI ανά γραμμάριο θυροειδικού και παραθυροειδικού ιστού είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με εκείνη του θαλλίου και β) το MIBI εκλύεται ταχύτερα από το θυροειδικό και παραθυροειδικό παρέγχυμα, επιτυγχάνοντας υψηλότερο λόγο στόχου προς υπόστρωμα εν αντιθέσει με το θάλλιο [22]. Επομένως, η μέθοδος διπλής φάσεως με έναν ιχνηθέτη, που εισήχθη από τους Taillefer και συν. [23], αξιοποιεί τα διαφορετικά ποσοστά έκπλυσης του MIBI από τον θυροειδή και τους παθολογικούς παραθυροειδείς αδένες. Η κρίσιμη παρατήρηση αφορούσε την πιο αργή έκπλυση του MIBI από τον υπερλειτουργούντα παραθυροειδικό ιστό συγκριτικά με τον θυροειδή. Το MIBI είναι λιπόφιλο κατιονικό σύμπλοκο, το οποίο ενέχει την ικανότητα να εισέρχεται και να προσλαμβάνεται στο κύτταρο μέσω μηχανισμού μεμβρανικών δυναμικών, με αναστρέψιμη συγκέντρωση σε λειτουργικώς ενεργά μιτοχόνδρια. Συνεπώς, το MIBI παριστά ένα μέτρο του ιστικού οξειδωτικού φορτίου [24, 25]. Η κατακράτηση του ^{99m}Tc-MIBI για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εντός των παραθυροειδών αδένων αποδίδεται υποθετικά στην παρουσία περισσότερων οξύφιλων κυττάρων πλούσιων σε μιτοχόνδρια, στα οποία συγκεντρώνεται το MIBI [22]. Ο κύριος παράγοντας για την κατακράτηση του MIBI είναι το αρνητικό διαμεμβρανικό δυναμικό των μιτοχονδρίων [16]. Ένας διαμεμβρανικός πρωτεϊνικός ATP-εξαρτώμενος μεταφορέας, η P-γλυκοπρωτεΐνη (P-glycoprotein, P-gp) που κωδικοποιείται από το γονίδιο πολυφαρμακευτικής αντίστασης (multidrug resistance, MDR), μπορεί επιπρόσθετα να δικαιολογεί το βαθμό πρόσληψης του MIBI και άλλων παρόμοιων ενώσεων [26]. Η αναφερόμενη ευαισθησία του MIBI, μεταξύ 80% και 100%, εξαρτάται από το πρωτόκολλο απεικόνισης [27].

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, μια μεμο-

νωμένη χορήγηση 370-1000MBq ^{99m}Tc -MIBI επαρκεί για την καταγραφή των πρώιμων εικόνων της τραχηλικής χώρας 10–20 min και των όψιμων εικόνων στις 2–3 h pi. Ένα πρωτόκολλο ρουτίνας περιλαμβάνει συνήθως τη χρήση κατευθυντήρα τύπου καρφίδος (pinhole) ή παραλλήλων οπών για λήψεις της τραχηλικής χώρας, με την προσθήκη μιας εικόνας θώρακος με κατευθυντήρα παραλλήλων οπών, εξαιρετικής σημασίας για να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί έκτοπος παραθυροειδικός ιστός στο μεσοθώρακιο. Η κατακράτηση του ιχνηθέτη στις όψιμες λήψεις επιβεβαιώνει την ύπαρξη υπερλειτουργούντος παραθυροειδικού ιστού (Εικόνα 1). Η ευαισθησία βελτιώνεται με τη χρησιμοποίηση κατευθυντήρα pinhole, ο οποίος παρέχει την υψηλότερη ανάλυση [10].



Εικόνα 1.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα ^{99m}Tc -MIBI-θετικού αδενώματος, το οποίο προβάλλει στον κάτω πόλο του δεξιού λοβού του θυροειδούς

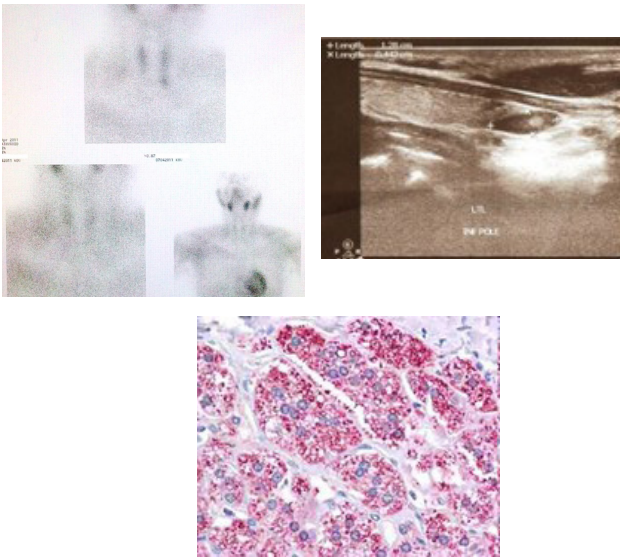
Η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος περιορίζεται σε περίπτωση άτυπης έκπλυσης, ήτοι ταχείας παραθυροειδικής έκπλυσης ή καθυστερημένης θυροειδικής έκπλυσης. Η ταχεία παραθυροειδική έκπλυση συνδέεται με παραθυροειδική υπερπλασία και έκφραση της P-gr [21, 28, 29]. Καθυστερημένη θυροειδική έκπλυση δύναται να εμφανιστεί σε αδένωμα ή καρκίνωμα του θυροειδούς, πολυοζώδη βρογχοκήλη και θυροειδίτιδα Hashimoto [2]. Σε τυχόν ψευδώς θετικά ευρήματα συμμετέχουν ακόμη τα λεμφώματα, η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και η σαρκοείδωση [10, 16]. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι λογικό να τροποποιηθεί το σπινθηρογραφικό πρωτόκολλο για να αποκτηθούν πρόσθετες εικόνες, ενδιάμεσα μεταξύ των πρότυπων πρώιμων και όψιμων λήψεων. Η μέθοδος διπλής φάσεως μπορεί, επίσης, να συνδυαστεί με την αφαιρετική μέθοδο λαμβάνοντας μια συμπληρωματική εικόνα του θυροειδούς με ^{123}I ή $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$. Η τεχνική αυτή βοηθά στην αποτροπή ψευδώς θετικών ευρημάτων

λόγω κατακράτησης του ^{99m}Tc -MIBI σε θυροειδικές βλάβες [10]. Σε παραθυροειδικές βλάβες με ταχεία έκπλυση του MIBI, ιδιαίτερα χρήσιμη αποδεικνύεται έτερη εκδοχή του πρωτοκόλλου, κατά την οποία χορηγείται ^{99m}Tc -MIBI με δυναμικές λήψεις στην περιοχή του τραχήλου με κατευθυντήρα pinhole σε ρυθμό 2 min/frame, και επακόλουθες στατικές εικόνες ανά 20 min. Εν συνεχεία, λαμβάνεται εικόνα του θυροειδούς μετά από ένεση $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ [30]. Πρόσθετη τομογραφική (singlephotonemissiontomography, SPET) ή υβριδική (SPET/CT) απεικόνιση είναι επίσης βοηθητική.

Εντούτοις, υπάρχουν πολυάριθμοι βιολογικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την σπινθηρογραφική ανίχνευση παθολογικών παραθυροειδών αδένων, π.χ. το μέγεθος, ο κυτταρικός τύπος και η κυτταρική δομή (ιδιαίτερα η περιεκτικότητα σε μιτοχόνδρια), καθώς επίσης η εκκριτική λειτουργία, η μεταβολική δραστηριότητά τους [31–33] και η παρουσία της P-gr [34]. Γενικά, ψευδώς αρνητικά ευρήματα μπορεί να παρατηρηθούν συχνά σε μικρό αδένωμα, παραθυροειδική υπερπλασία, πολυαδενική νόσο, παρουσία της P-gr, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [35] και βλάβες με λίγα οξύφιλα κύτταρα [10, 29]. Οι Takebayashi και συν. [36] έχουν επισημάνει ότι η πρόσληψη του MIBI σχετίζεται με το μέγεθος και τον κυτταρικό πληθυσμό των παραθυροειδικών βλαβών. Έχει βρεθεί στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του MIBI και της παρουσίας οξύφιλων κυττάρων στο παραθυροειδικό αδένωμα [37, 38]. Σημειώνεται δε ότι παραθυροειδικές βλάβες με πληθώρα οξύφιλων κυττάρων πλούσιων σε μιτοχόνδρια έχουν ανιχνευθεί και με σπινθηρογράφημα με θάλλιο [39].

Η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος με MIBI περιορίζεται από την P-gr ή την έκφραση του γονιδίου MDR [28], που ευθύνεται για την εκροή των ξενοβιοτικών από το κύτταρο και, επομένως, παρεμβαίνει στη συγκέντρωση του ^{99m}Tc -MIBI [29, 40]. Έτσι, περιπτώσεις με ταχύτερη έκπλυση του ιχνηθέτη, χωρίς ανάδειξη υπερλειτουργούντος παραθυροειδικού ιστού στις όψιμες λήψεις, δύναται να αποδοθούν στην υπερέκφραση της P-gr. Είναι ευνόητο ότι ένας MIBI-αρνητικός σπινθηρογραφικός έλεγχος οφείλει να αξιολογείται εξατομικευμένα, στα πλαίσια των κλινικοεργαστηριακών και υπερηχογραφικών ευρημάτων (Εικόνες 2α, 2β, 2γ). Η υπερέκφραση της P-gr έχει βρεθεί σε διάφορους όγκους, δημιουργώντας δυσχέρειες όχι

μόνο στην σπινθηρογραφική ανίχνευση, αλλά και στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας [41, 42].



Εικόνα 2.

Περίπτωση ασθενούς μας με ^{99m}Tc -MIBI-αρνητικό αδένωμα, λόγω ταχύτερης έκπλυσης του ικνηθέντι από τον ιστό κάτωθεν και σε συνάφεια με τον κάτω πόλο του αριστερού θυρεοειδικού λοβού, επί υπερέκφρασης της Pgr (α). Το υπερηχογραφικό εύρημα (β), συμβατό με αδένωμα παραθυρεοειδούς στην αριστερά τραχηλική χώρα, σε συνδυασμό με τον βιοχημικό υπερπαραθυρεοειδισμό οδήγησαν στην χειρουργική εξαίρεση, με το αντίστοιχο ιστολογικό παρασκεύασμα (γ).

Η Pgr, με μοριακή μάζα 170 kDa, έχει διερευνηθεί περισσότερο από κάθε μεταφορέα κασέτας σύνδεσης ATP (ATP-binding cassette, ABC) [43]. Η P-gr ελκύει και παγιδεύει φάρμακα στη λιπιδική μεμβράνη μέσω αδύναμων ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων, με επιβράδυνση επί μεγάλου φορτίου. Το φαινόμενο απαντάται συχνά, ιδίως όταν χορηγούνται συνδυαστικές φαρμακευτικές αγωγές, διότι η P-gr έχει τη δυνατότητα να φιλοξενεί παράλληλα διαφορετικά μόρια φαρμάκων. Η κρίσιμη εμπλοκή της υπερέκφρασης της P-gr στο σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc -MIBI έχει υιοθετηθεί στον πρωτοπαθή, δευτεροπαθή [28] και τριτοπαθή ΥΠ [6].

Ωστόσο, πρόσφατα 74 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παραθυρεοειδεκτομή λόγω ΥΠ, μελετήθηκαν από τους Xueta και συν, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι δεν υφίσταται συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας του σπινθηρογραφήματος διπλής φάσεως με ^{99m}Tc -MIBI και της έκφρασης της P-gr, της σχετιζόμενης με την πολυφάρμακευτική αντίσταση πρωτεΐνης 1 (multidrug resistance-associated protein 1, MRP1) και της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης (glutathione S-transferase-π, GST-π). Οι μετεγχειρητικές ιστοπαθολογικές εξετάσεις αποκάλυ-

ψαν 23 περιπτώσεις με παραθυρεοειδικό αδένωμα, 46 με παραθυρεοειδική υπερπλασία, 4 με παραθυρεοειδικό καρκίνωμα και μία με παραθυρεοειδική κύστη [44]. Στη μελέτη αυτή, υπολογίστηκαν ο λόγος πρόσληψης (μέση τιμή κρούσεων της βλάβης/μέση τιμή κρούσεων ετερόπλευρου ιστού) και ο δείκτης κατακράτησης [(αποτέλεσμα πρόσληψης στην όσιμη λήψη-αποτέλεσμα πρόσληψης στην πρώιμη λήψη)/πρώιμη πρόσληψη]. Τα δεδομένα υπέδειξαν ότι κατά την πρώιμη φάση, η έκπλυση του ^{99m}Tc -MIBI επηρεάζεται από την P-gr και την GST-π, ενώ η έκπλυση κατά την όσιμη φάση επηρεάζεται από την MRP1. Καθώς οι εκφράσεις των P-gr και GST-π ήταν υψηλότερες σε ιστούς που εξαιρέθηκαν από ομάδα ελέγχου συγκριτικά με ασθενείς με ΥΠ, η έκπλυση του ^{99m}Tc -MIBI φαίνεται να είναι ταχύτερη από τον φυσιολογικό παραθυρεοειδικό ιστό πέριξ της βλάβης συγκριτικά με τη βλάβη καθαυτή, διευκολύνοντας την ανίχνευση.

Το σπινθηρογράφημα με MIBI έχει αποβεί χρήσιμο στα κλινικά δρώμενα για τον εντοπισμό των παραθυρεοειδών αδένων και θα μπορούσε να καθοδηγήσει τη διαχείριση του ΔΥΠ, καταδεικνύοντας το βαθμό και τη βαρύτητά του. Συγκεκριμένα, υψηλοί βαθμοί πρόσληψης του MIBI έχουν συνδεθεί με υψηλό εκτιμώμενο βάρος του αδένου, βαθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και παρουσία οζώδους έναντι διάχυτης υπερπλασίας σε 18 ασθενείς με ανθεκτικό ΔΥΠ και μέσο χρόνο υπό αιμοκάθαρση $7,7 \pm 0,9$ χρόνια, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παραθυρεοειδεκτομή [45].

Εν συγκρίσει με το μονήρες αδένωμα, το σπινθηρογράφημα με MIBI έχει επιδείξει χαμηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση πολυαδενικής νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το σπινθηρογράφημα με MIBI στον ΤΥΠ είναι συχνά ψευδώς αρνητικό, οι Chudzinski και συν εξέτασαν 37 ασθενείς κατάλληλους για χειρουργική θεραπεία, 19 με ΠΥΠ και 18 με ΤΥΠ. Οι συγγραφείς κατέγραψαν σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του σπινθηρογραφικού βαθμού πρόσληψης του ^{99m}Tc -MIBI κατά τη διπλής φάσεως μέθοδο [6] και της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της P-gr σε ασθενείς με τριτοπαθή και πρωτοπαθή ΥΠ. Επιπλέον, προσδιόρισαν ότι το μέσο επίπεδο έκφρασης της P-gr στα αδενώματα ήταν σημαντικά χαμηλότερο συγκριτικά με τους φυσιολογικούς ή υπερπλαστικούς αδένες. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η σημαντικά χαμηλότερη ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος με $^{99m}\text{Tc}/^{99m}\text{Tc}$ -MIBI στον ΤΥΠ έναντι του ΠΥΠ,

θα μπορούσε, μερικώς τουλάχιστον, να εξηγηθεί από την αυξημένη επίπτωση πλούσιων σε P-γρουπερπλαστικών αδένων στον ΤΥΠ συγκριτικά με ασθενείς με ΠΥΠ, στους οποίους κυριαρχούν τα P-γρ-αρνητικά αδενώματα. Επιπρόσθετα, σε μελέτη 651 ασθενών, οι Nichols και συν [30] προσδιόρισαν τη μείωση της ευαισθησίας του σπινθηρογραφήματος με MIBI επί αυξανόμενου αριθμού των παραθυρεοειδικών βλαβών. Σε κάποιες από τις εν λόγω περιπτώσεις, η κατάλληλη τροποποίηση του απεικονιστικού πρωτοκόλλου ενισχύει την αποφυγή ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών ευρημάτων.

Η δυνητική προστιθέμενη ευαισθησία με τη χρήση SPET παραμένει αμφιλεγόμενη. Σχετικές μελέτες με SPET έχουν καταδείξει φάσμα ευαισθησίας 53-87% [46, 47]. Η συγκεντρωτική ευαισθησία του MIBI με SPET σε μετα-ανάλυση από τους Cheung και συν ήταν 78,9% (εύρος 64%–90,6%) [48]. Η εκμετάλλευση της SPET και ιδίως της υβριδικής SPET/CT, δύναται να βελτιώσει τον ανατομικό εντοπισμό, κυρίως των έκτοπων ή λανθανουσών βλαβών, καθώς και τη διαφοροποίηση του οπισθίως εντοπισμένου παραθυρεοειδούς από προσθίως εντοπισμένες θυρεοειδικές βλάβες ή άλλες δομές [2, 10]. Αμφοτερόπλευρες λοξές λήψεις μπορεί επίσης να συνδράμουν προς αυτή την κατεύθυνση. Συνολικά, η μέθοδος βοηθά στον προεγχειρητικό εντοπισμό, όπως και στην σπινθηρογραφικά-καθοδηγούμενη ελάχιστα επεμβατική χειρουργική [21].

Πρόσθετος παράγοντας με πιθανή επιρροή στην ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος είναι ο χρόνος του σπινθηρογραφήματος μετά από την έγχυση του ιχνηθέτη. Δεν υπάρχει σαφής συναίνεση ως προς τον βέλτιστο χρόνο απεικόνισης, εφόσον 10min [46], 30min, 10 και 90min, 30 και 120min, 30 και 180min [49], καθώς επίσης 120min [47], είναι όλα εφαρμόσιμα και αποδεκτά.

Άλλο ραδιοφάρμακο που έχει αξιοποιηθεί στην απεικόνιση των παραθυρεοειδών είναι το λιπόφιλοκατιόν^{99m}Tc-tetrofosmin. Η μέθοδος διπλής φάσεως με tetrofosmin είναι λιγότερο αξιόπιστη λόγω της χαμηλής έκπλυσης από τον θυρεοειδή αδένα [21]. Έχει επιτευχθεί ανίχνευση αδενώματος με υψηλή ακρίβεια εφαρμόζοντας διήμερο πρωτόκολλο, με Na^{99m}TcO₄ για την απεικόνιση του θυρεοειδούς την πρώτη μέρα και πρώιμη απεικόνιση παραθυρεοειδών με ^{99m}Tc-Tetrofosmin την επόμενη μέρα [5]. Εντούτοις, η χρήση τετροφωσμίνης για την απεικόνιση παραθυρε-

οειδών παρέμεινε περιορισμένη παρά τα συγκρίσιμα αποτελέσματα με το MIBI [10].


Η κάμερα PET έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση παραθυρεοειδών, αρχικά με φθόριο-18-φθοριοδεσοξυγλυκόζη (fluorine-18-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG), η οποία επέδειξε αντικρουόμενα αποτελέσματα στον πρωτοπαθή ΥΠ. Σε μελέτη σύγκρισης [46] μεταξύ FDG-PET και MIBI-SPET για τον προεγχειρητικό εντοπισμό σε 21 ασθενείς με ΠΥΠ, η FDG-PET αποδείχθηκε ανώτερη με ευαισθησία της τάξεως του 86%. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές [50] βρήκαν ότι η FDG-PET δεν ήταν τόσο ευαίσθητη για τον προεγχειρητικό εντοπισμό παραθυρεοειδικού αδενώματος σε 7 ασθενείς με ΠΥΠ. Ένας PET-ιχνηθέτης μεταβολισμού των αμινοξέων, η μεθειονίνη επισημασμένη με άνθρακα-11 (11C-methionine), έχει επιτύχει περισσότερο υποσχόμενα αποτελέσματα από την FDG, με αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα 83-85% και 100%, αντίστοιχα, για τον εντοπισμό παραθυρεοειδικού αδενώματος σε ασθενείς με ΠΥΠ, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με μη-διαγνωστικά ευρήματα από άλλες απεικονιστικές μεθόδους [51, 52]. Σε μεγάλη προοπτική μελέτη με 102 ασθενείς, η 11C-methionine παρουσίασε 91% ευαισθησία και 93% θετική προγνωστική αξία στην παραθυρεοειδική απεικόνιση, παρά τη συνύπαρξη θυρεοειδικών όζων σε ποσοστό 34% [53]. Τέλος, βάσει δημοσιευμένων περιπτώσεων ασθενών, έχει προταθεί πιθανός ρόλος της επισημασμένης με φθόριο-18 χολίνης (18F-choline) στον εντοπισμό έκτοπου παραθυρεοειδικού αδενώματος [54].

Συμπερασματικά, η απεικόνιση διπλής φάσεως με ^{99m}Tc-MIBI αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον προεγχειρητικό εντοπισμό παθολογικού παραθυρεοειδικού παρεγχύματος, καθώς διευκολύνει την ανεπίπλεκτη και σύντομη διαδικασία, υπό το πρίσμα τόσο της κλασικής αμφοτερόπλευρης διερεύνησης της τραχηλικής χώρας όσο και της ελάχιστα επεμβατικής παραθυρεοειδεκτομής. Η P-γρ υπεισέρχεται ως κάποιο βαθμό στην άτυπη έκπλυση του ραδιοϊχνηθέτη από το θυρεοειδικό και το παραθυρεοειδικό παρέγχυμα. Η πιθανή επίδραση της σύγχρονης φαρμακευτικής αγωγής στην έκφραση της P-γρ χρήζει περαιτέρω έρευνας σε συνδυασμό με προσαρμογή του πρωτοκόλλου της σπινθηρογραφικής απεικόνισης.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Skogseid B, Rastad J, Oberg K. Multiple endocrine neoplasia type 1. *EndocrinolMetabClin North Am.* 1994; 23: 1–17.
2. Aidonopoulos A, Valsamaki P. Primary hyperparathyroidism. *Nuclear medicine techniques – surgical experience over forty years.* *Hell J Nucl Med* 2004; 7(2): 117-122.
3. Fleischer J, Becker C, Hamele-Bena D, et al. Oxyphil parathyroid adenoma: a malignant presentation of a benign disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5948–5951.
4. Alenezi SA, Asa'ad SM, Elgazzar AH. Scintigraphic parathyroid imaging: concepts and new developments. *Research and Reports in Nuclear Medicine* 2015; 5: 9–18
5. Elgazzar AH. Parathyroid gland. In: *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine.* 2nd ed. New York, NY: Springer; 2006: 222–237.
6. Chudzinski W, Niderla J, Lasiecka Z, Wilczynski G, Gornicka B, Wasiutynski A, Maczewska J, Kobylecka M, Krolicki L, Durlik M, Nowacka E, Lazarczyk M, Dziunycz P, Milewski L, Nawrot I, Grzela T. «P-glycoprotein expression influences the result of ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in tertiary hyperparathyroidism». *Int J Mol Med* 2005; 16(2):215-219. <https://doi.org/10.3892/ijmm.16.2.215>.
7. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984; 95:15–21.
8. Zerizer I, Parsai A, Win Z, Al-Nahhas A. Anatomical and functional localization of ectopic parathyroid adenomas: 6-year institutional experience. *NuclMedCommun.* 2011; 32:496–502
9. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown A. Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J ClinEndocrinolMetab.* 2012; 97:E1499–E1505.
10. Palestro C, Tomas M, Tronco G. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *SeminNuclMed.* 2005; 35:266–276.
11. Sy WM, Mittal AK. Bone scan in chronic dialysis patients with evidence of secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Br J Radiol.* 1975; 48:878–884
12. Tezelman S, Shen W, Shaver JK, et al. Double parathyroid adenomas: clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *AnnSurg.* 1993; 218:300–309
13. Akerstrom G, Rastad J, Ljunghall S, Johnsson H. Clinical and experimental advances in sporadic primary hyperparathyroidism. *Acta ChirScand.* 1990; 156:23–28.
14. Lack CA, Rarber JL, Rubin E. The endocrine system. In: Rubin E, Farber JL, editors. *Pathology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999:1179–1183.
15. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002; 235(5):665–672.
16. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:902–912.
17. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC, et al. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: a comparison of X-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy and MRI. *MagnReson Imaging.* 1989; 7:187–194.
18. Auffermann W, Gooding GA, Okerlund MD, et al. Diagnosis of recurrent hyperparathyroidism: comparison of MR imaging and other imaging techniques. *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150:1027–1033.
19. Miller DL, Doppman JR, Shawker TH, et al. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. Part I. Noninvasive imaging methods. *Radiology.* 1987; 162:133–137.
20. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspective in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J NuclMed.* 1983; 24:438–441.
21. Kettle AG, O'Doherty M. Parathyroid imaging: how good is it and how should it be done? *SeminNuclMed.* 2006; 36:206–211.
22. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-^{99m}-MIBI: preoperative localization and tissue uptake studies. *J NuclMed.* 1992; 33(3):313–318.
23. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with Tc-^{99m} MIBI (double phase study). *J NuclMed.* 1992; 33:1801–1807.
24. Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, et al. Molecular imaging with ^{99m}Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:1–9.
25. Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA and Udelsman R: In vitro accumulation of technetium-^{99m}-MIBI in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 2001; 130: 1011-1018.
26. Piwnicka-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *CancerRes.* 1993; 53:977–984.
27. Mitchell BK, Merrell RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Endocr Surg.* 1995; 75:483–498.

28. Kao A, Shiau YC, Tsai SC, Wang JJ, Ho ST. Technetium-^{99m} methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:1012–1015.
29. Mehta N, Ruda J, Kapadia S, Boyer P, Hollenbeak C, Stack B. Relationship of technetium Tc ^{99m} MIBI scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131:493–498.
30. Nichols K, Tomas M, Tronoco G, Palestro C. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. *NuclMedCommun*. 2012; 33(1): 43–50.
31. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R and Gal R; ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 28: 209-213, 2001.
32. Leslie WD, Riese KT, Dupont JO, Peterdy AE. Parathyroid adenomas without sestamibi retention. *Clin Nucl Med* 1995; 20:699–702.
33. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun*2003; 24:121–124.
34. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, Kao A and Lee CC: Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and ^{99m} Tc-MIBI parathyroid image findings. *NuclMedBiol* 28: 929-933,2001.
35. Araz M, Çayır D, Erdoğan M, Uçan B, Çakal E. Factors affecting the sensitivity of Tc-^{99m} methoxyisobutylisonitrile dual-phase parathyroid single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism. *NuclMedCommun*2017; 38:117–123.
36. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Takaga Y, Nagatani Y, Matsubara S. Hyperfunctional parathyroid glands with Tc-^{99m} MIBI scan: semiquantitative analysis correlated with histologic findings. *J NuclMed*. 1999; 40:1792–1797.
37. Carpentier A, Jeannotte S, Verrault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-^{99m}-MIBI and oxyphil cell count. *J Nucl Med*. 1998; 39: 1441–1444.
38. Bleier B, LiVolsi V, Chalian A, et al. Technetium Tc ^{99m} MIBI sensitivity in oxyphil cell-dominant parathyroid adenomas. *ArchOtolaryngolHeadNeckSurg*. 2006; 132:779–782.
39. Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD. Ultrastructural histology correlates with results of Thallium-201/Tc-^{99m} parathyroid subtraction scintigraphy. *J Nucl Med*. 1993; 34:24–29
40. Hendrikse NH, Franssren EJF, van der Graaf WTA, Meijer C, Piers DA, Vaalburg W, et al. ^{99m}Tc-MIBI is a substrate for Pglycoprotein and the multidrug associated protein. *Br J Cancer* 1998; 77:9675-9682.
41. Gottesman NM, Fojo T and Bates SE: Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 48-58.
42. Marian T, Szabo G, Goda K, Nagy H, Szincsak N, Juhasz 1, et al. In vivo and in vitro multitracer analyses of P-glycoprotein expression-related multidrug resistance. *Eur J NuclMedMolImaging* 2003; 30: 1147-1154.
43. Seelig A. P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *FrontOncol* 2020; 10:576559.
44. Xuea J, Liua Y, Yangb D, Yub Y, Genga Q, Jia T, Yanga L, Wanga Q, Wanga Y, Lua X, Yanga A. Dual-phase ^{99m}Tc-MIBI imaging and the expressions of P-gp, GST-π, and MRP1 in hyperparathyroidism. *NuclMedCommun* 2017; 38:868–874.
45. Custódio MR, Fá bio Montenegro F, Costa AFP, dos Reis LM, Buchpiguel CA, Oliveira SG, Noronha IL, Moysés s RMA, JorgettiV. MIBI scintigraphy, indicators of cell proliferation and histology of parathyroid glands in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1898–1903.
46. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, et al. Comparison of FDG-PET and MIBI SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 1996; 37:1809–1815.
47. Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase MIBI for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med*. 2005; 30:1–3.
48. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *AnnSurgOncol*. 2012; 19:577–583.
49. Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R, et al. Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 166:1465–1470.
50. Melon P, Luxen A, Hamoir E, Meurisse M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for preoperative parathyroid imaging in primary hyperparathyroidism. *Eur J NuclMed*. 1995; 22:556–558.
51. Sundin A, Johansson C, Hellman P, et al. PET and parathyroid L-[carbon-11]methionine accumulation in hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 1996; 37:1766–1770.
52. Beggs AD, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2005; 26:133–136.
53. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, et al. Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *AnnSurg*. 2013; 257:1124–1128.
54. Quak E, Lheureux S, Renzik Y, Bardet S, Aide N. F18-choline, a novel tracer for parathyroid adenoma? *J ClinEndocrinolMetab*. 2013; 98(8):3111–3112.



NOW YOU CAN
**DISSECT WITH
PRECISION AND
A COOL JAW.**

Precise blunt dissection^{1,†} with
a cool thermal profile²

The new Ligasure™ exact dissector

†22 out of 23 surgeons surveyed agreed. **1.** Based on internal report #RE00114823, Validation labs: surgeon evaluation of Ligasure™ exact dissector, nano-coated. July 18 to 26, 2017.

2. Based on internal report #RE00107711 Rev A, Market research: Thermal profile comparison testing cooldown to below 60 C for the Ligasure™ exact dissector and the Ethicon Harmonic Focus™*+ (conducted on porcine tissue). Aug. 29, 2017.

Medtronic
Further, Together



MAVROGENIS
Authorized Distributor Medtronic

An. Mavrogenis S.A. - 1^Α Gionas str. PC.: 14451
Metamorfofi, Athens | T: +30 210 20 20 232

Παράγοντες κινδύνου Μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας μετά από ολική θυρεοειδεκτομή

Κωνσταντινιά Κοφίνα

Επιμελήτρια Β, Α' Παν/κής Χειρ/κής Κλινικής ΔΠΘ

Ροδούλα Σωτηροπούλου

Ειδικευόμενη Χειρ/κής ΔΠΘ

Μιχαήλ Καρανίκας

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΔΠΘ

Η ολική θυρεοειδεκτομή είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη επέμβαση για την αντιμετώπιση καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου, συνδέεται όμως, σε μικρή συχνότητα, με σημαντικές επιπλοκές, όπως είναι η τυχαία παραθυρεοειδεκτομή κατά την εκτομή του θυρεοειδούς, η μετεγχειρητική αιμορραγία, η υπασβεστιαϊμία και ο τραυματισμός του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, οι οποίες μπορεί να απειλήσουν τη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών (1).

Η πιο συχνή επιπλοκή μετά από ολική θυρεοειδεκτομή είναι η υπασβεστιαϊμία, με συνολικό επιπολασμό 7–51%. Η συχνότητα της υπασβεστιαϊμίας 6 μήνες μετά την επέμβαση είναι 3,6%, ενώ της μόνιμης υπασβεστιαϊμίας είναι 1,5–4%. Η επιπλοκή αυτή επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών και συσχετίζεται με παρατεταμένη νοσηλεία και με πιο δυσμενή πρόγνωση (2).

Σε πολλές περιπτώσεις, η υπασβεστιαϊμία είναι ήπια και εκδηλώνεται με συμπτώματα περιφερικής παραισθησίας, μυϊκές κράμπες και ανησυχία. Ωστόσο, σε σπάνιες, βαρύτερες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε οξείες απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως τετανία, λαρυγγόσπασμος, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις, αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις είναι παροδικές και αυτοπεριοριζόμενες, η υπασβεστιαϊμία μπορεί να γίνει

μόνιμη σε έως και 10% των περιπτώσεων.

Καθώς η υπασβεστιαϊμία είναι η πιο κοινή επιπλοκή της ολικής θυρεοειδεκτομής, ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου εμφάνισής της είναι απαραίτητος για την πρόληψη και την άρτια αντιμετώπισή της. Σε πρόσφατες μελέτες, έχουν ελεγχθεί και αναγνωρισθεί αρκετοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητική υπασβεστιαϊμία, όπως είναι η μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός, ο καρκίνος του θυρεοειδούς, η υπομαγνησταιμία, η προεγχειρητική ανεπάρκεια βιταμίνης D, η θυρεοειδίτιδα, η καταδύομενη πολυζώδη βρογχοκήλη, ο λεμφαδενικός καθαρισμός του κεντρικού διαμερίσματος του τραχήλου (central compartment neck dissection – CCND) και ο τροποποιημένος ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου (modified radical neck dissection – MRND), οι οποίοι περιγράφονται στη συνέχεια (2).

Ο μετεγχειρητικός **υποπαραθυρεοειδισμός** είναι μια επιπλοκή που χαρακτηρίζεται από υπασβεστιαϊμία, χαμηλά ή και φυσιολογικά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και συχνά υπερφωσφαταιμία. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να προκληθεί από τυχαίο τραυματισμό του αδένου, αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων με το χειρουργικό παρασκεύασμα ή αποαγγείωση τους κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς (3). Ο

υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να είναι παροδικός και να υποχωρήσει μέσα σε λίγες εβδομάδες έως ένα μήνα μετά τη θυρεοειδεκτομή, ή να μεταπέσει σε χρόνιο, εφόσον επιμένει για τουλάχιστον έξι μήνες μετεγχειρητικά (4). Η συχνότητα του προσωρινού και μόνιμου μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού εκτιμάται μεταξύ 19-38% και 0-3%, αντίστοιχα (5). Ο υποπαραθυρεοειδισμός έχει επιβεβαιωθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υπασβεστιαμία μετά από χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς, επειδή η λειτουργία του παραθυρεοειδούς αδένου επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό.

Η **ολική θυρεοειδεκτομή** φαίνεται να υπερέχει της λοβεκτομής ως προς τον κίνδυνο μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας (6), και, σε συνδυασμό με τον λεμφαδενικό καθαρισμό, συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα βλάβης των παραθυρεοειδών αδένων (7).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε **αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδούς** μπορούν να εμφανίσουν 1,93 φορές αυξημένο κίνδυνο για παροδική υπασβεστιαμία, αλλά όχι μόνιμη υπασβεστιαμία, σε περιπτώσεις που η αυτομεταμόσχευση πραγματοποιείται όταν ο αδένος δεν μπορεί να διατηρηθεί *insitu* (8). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδών μπορεί να αντισταθμίσει πλήρως ή μερικώς την αρχική βλάβη του παραθυρεοειδούς αδένου και να ανακτηθεί η αρχική λειτουργία σε βάθος χρόνου. Παραδόξως, η προγραμματισμένη αυτομεταμόσχευση παραθυρεοειδούς μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο μόνιμης υπασβεστιαμίας (1).

Ο **καρκίνος** του θυρεοειδούς συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά παροδικής και μόνιμης υπασβεστιαμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική θυρεοειδεκτομή, λόγω του μεγάλου εύρους της χειρουργικής επέμβασης και της αυξημένης ανάγκης λεμφαδενικού καθαρισμού (2). Η υπασβεστιαμία μπορεί να προκύψει, επιπρόσθετα, λόγω αγγειακής βλάβης, ακούσιας παραθυρεοειδεκτομής ή διήθησης της κάψας του οργάνου. Ο **λεμφαδενικός καθαρισμός του κεντρικού διαμερίσματος**, άλλωστε, σχετίζεται από μόνος τους με σημαντική αύξηση της συχνότητας παροδικής υπασβεστιαμίας (7).

Οι ασθενείς με **νόσο Graves** που υποβάλλονται σε ολική θυρεοειδεκτομή εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα παροδικής και μόνιμης υπασβεστιαμίας. Η τοπική φλεγμονή, η ίνωση, η αυξημένη

αιμάτωση του θυρεοειδούς αδένου και ο αυξημένος κίνδυνος διεγχειρητικής αιμορραγίας μπορούν να επηρεάσουν την ορατότητα στο χειρουργικό πεδίο και να αυξήσουν τις επιπλοκές της ολικής θυρεοειδεκτομής. Παράλληλα, άλλες μελέτες συσχετίζουν την ολική θυρεοειδεκτομή για νόσο Graves με σημαντική αύξηση του κινδύνου παραθυρεοειδεκτομής και τραυματισμού του παλινδρομου λαρυγγικού νεύρου (9). Γι' αυτό το λόγο θεωρείται ότι οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά πριν από τη χειρουργική επέμβαση με κατάλληλη ρύθμιση της φαρμακευτικής τους αγωγής ώστε να είναι ευθυρεοειδικοί (10).

Η **θυρεοειδίτιδα Hashimoto** έχει συσχετιστεί σε κάποιες παλιότερες μελέτες με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπασβεστιαμίας, πιθανόν διότι οι παραθυρεοειδείς αδένες σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς σε τραυματισμό, είτε λόγω της φλεγμονής είτε λόγω των πιο εργωδών χειρισμών που απαιτούνται για την κινητοποίηση του θυρεοειδούς αδένου (1). Επιπλέον, στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto αυξάνεται η ίνωση του αδένου και ο αριθμός των μικρών λεμφαδένων στο πεδίο της θυρεοειδεκτομής, γεγονός που δυσχεραίνει την επαρκή αναγνώριση των παραθυρεοειδών, ειδικά σε περιπτώσεις πραγματοποίησης της επέμβασης από λιγότερο έμπειρο χειρουργό (11). Ωστόσο, άλλες μελέτες δε δείχνουν σημαντική διαφορά στην εμφάνιση υπασβεστιαμίας σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto.

Η **ηλικία** προσδιορίζεται ως παράγοντας κινδύνου για παροδική υπασβεστιαμία σε αρκετές μελέτες και, συγκεκριμένα, η μικρότερη ηλικία βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαμίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας πραγματοποίησης λεμφαδενικού καθαρισμού σε νεότερους ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς (1,2). Καθώς όμως υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση υπασβεστιαμίας με πιο προχωρημένη ηλικία, η αναγνώρισή της ως παράγοντα κινδύνου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Το **φύλο** του ασθενούς που υποβάλλεται σε ολική θυρεοειδεκτομή παίζει επίσης ρόλο στην μετεγχειρητική εμφάνιση υπασβεστιαμίας. Η προδιάθεση των γυναικών στην εμφάνιση μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας έχει αναδειχτεί σε αρκετές μελέτες, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί (12). Έχουν προταθεί

παράγοντες όπως η επίδραση των διακυμάνσεων των στεροειδών ορμονών του φύλου στην έκκριση PTH, βιταμίνης D και στην απορρόφηση του ασβεστίου, γενετικές παραλλαγές στις οδούς κυτταρικής σηματοδότησης ή και οι ανατομικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Επιπλέον, η τυχαία αφαίρεση παραθυρεοειδούς αδένου μπορεί να είναι συχνότερη στις γυναίκες λόγω υψηλότερου ποσοστού εντόπισης παραθυρεοειδών αδένων εντός του θυρεοειδικού παρεγχύματος (13). Οι γυναίκες ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική θυρεοειδεκτομή παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα παροδικής υπασβεστιαμίας, αλλά η εμφάνιση μόνιμης υπασβεστιαμίας δεν παρουσιάζει διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τόσο οι προεμνηνοπαυσιακές, όσο και οι μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας, αλλά η σύγκριση μεταξύ των δύο υπο-ομάδων πρέπει να διερευνηθεί με περαιτέρω μελέτες (2).

Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης εξέτασε τον ρόλο της **διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης και της ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών** στην παροδική και μόνιμη υπασβεστιαμία μετά από ολική θυρεοειδεκτομή (14). Αποτελέσματα από 328 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή έδειξαν ότι η διάρκεια της επέμβασης μεγαλύτερη από 123 λεπτά και η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών περισσότερο από 1085 mL αυξάνουν πολλαπλάσια τον κίνδυνο παροδικής υπασβεστιαμίας, αλλά όχι την μόνιμη υπασβεστιαμία. Θεωρείται ότι η διεγχειρητική αναγνώριση και διατήρηση βιόσιμων *in situ* παραθυρεοειδών αδένων και λαρυγγικών νεύρων αυξάνουν μεν τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και τα ποσοστά παροδικής υπασβεστιαμίας, αλλά βελτιώνουν τη μακροπρόθεσμη έκβαση.

Η **προεγχειρητική ανεπάρκεια βιταμίνης D** αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για παροδική υπασβεστιαμία σε αρκετές μελέτες, και ιδιαίτερα σε αυτούς με σοβαρή ανεπάρκεια (5). Η προεγχειρητική ανεπάρκεια βιταμίνης D μειώνει τη μετατροπή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 υπό τη δράση της PTH. Ως αποτέλεσμα, η απέκκριση του φωσφόρου από τα νεφρά των ασθενών παρεμποδίζεται και το ασβέστιο δεν μπορεί να απορροφηθεί στα νεφρικά σωληνάκια και το γαστρεντερικό σωλήνα. Ταυτόχρονα, το ασβέστιο στα οστά δεν μπορεί να κινητοποιηθεί, με αποτέλεσμα μια συνολική διαταραχή της ρύθμισης του ασβεστίου

και του φωσφόρου στο πλάσμα που οδηγεί σε μετεγχειρητική υπασβεστιαμία (15).

Το μαγνήσιο παίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της απορρόφησης του ασβεστίου. Τα ιόντα μαγνησίου μπορούν να ρυθμίσουν τη σύνθεση και/ή την έκκριση της PTH, επηρεάζουν την ευαισθησία των οργάνων-στόχων στην PTH και συμμετέχουν στη σύνθεση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 για να επηρεάσουν την ισορροπία του ασβεστίου *in vivo*. Η **υπομαγνησισαμία** έχει συσχετιστεί με υπασβεστιαμία σε καταστάσεις χρόνιας νόσου, επειδή μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκκριση PTH και αντίσταση των τελικών οργάνων στην PTH, τα οποία μαζί συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπασβεστιαμίας (14). Η σχέση μεταξύ της προεγχειρητικής συγκέντρωσης μαγνησίου και της μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας δεν είχε αποδειχτεί σε παλιότερες μελέτες, αλλά πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν μεγαλύτερη συχνότητα μετεγχειρητικής υπασβεστιαμίας σε ασθενείς με διαταραχή μαγνησίου ορού σε σχέση με φυσιολογικούς ασθενείς (16). Επί του παρόντος, αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η υπομαγνησισαμία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υπασβεστιαμία και συνιστάται στενή παρακολούθηση της συγκέντρωσης μαγνησίου στον ορό σε ασθενείς με σοβαρή υπασβεστιαμία, ωστόσο, ο ρόλος του μαγνησίου στην σοβαρή υπασβεστιαμία χρειάζεται να ερευνηθεί πιο εκτενώς (2).

Τέλος, η PTH είναι ο πιο σημαντικός χημικός δείκτης του επιπέδου ασβεστίου, ο οποίος συνήθως αντανακλά τη λειτουργία του παραθυρεοειδούς αδένου (1). Τα **προεγχειρητικά επίπεδα PTH** δεν μπορούν να προβλέψουν μια μετεγχειρητική υπασβεστιαμία, όμως υπάρχει σημαντική συσχέτιση της παροδικής υπασβεστιαμίας με την χαμηλότερη **μετεγχειρητική PTH 24** ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση (17), αν και ακόμα δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία για τον βέλτιστο χρόνο για τη μετεγχειρητική μέτρησή της (18). Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται ότι μια πτώση στην τιμή της μετεγχειρητικής (μετά από 24 ώρες) παραθορμόνης κατά περισσότερο από 50% της προεγχειρητικής έχει ευαισθησία 76% και ειδικότητα 75% για την πρόβλεψη του μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού (5).

Οι ασθενείς με μόνιμη υπασβεστιαμία μπορεί να είναι ασταθείς και δύσκολοι στην αντιμετώπισή τους, με αυξημένη νοσηρότητα. Ο υποπαραθυρεοειδισμός,

η ολική θυρεοειδεκτομή, η υπομαγνησισαιμία και η προεγχειρητική ανεπάρκεια βιταμίνης D θεωρούνται οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας. Είναι εξαιρετικά σημαντικό για τον χειρουργό του θυρεοειδούς να αναγνωρίζει τους παράγοντες κινδύνου και να χρησιμοποιεί στρατηγικές για την πρόληψη της υπασβεστιαϊμίας και την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεών της (19).

Οι κλινικές αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε ασθενή και όλες οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι θα πρέπει να αξιολογούνται μόνες τους και σε συνδυασμό, προκειμένου να αναγνωρίζονται οι

ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας. Έχει προταθεί ότι ο συνδυασμένος έλεγχος διορθωμένου ασβεστίου και παραθορμόνης στις 24 ώρες μετεγχειρητικά μπορεί να προβλέψει αποτελεσματικά την υπασβεστιαϊμία και να ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική για εξατομίκευση της διάρκειας νοσηλείας και της κατάλληλης θεραπείας (20). Τέλος, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που να περιλαμβάνουν περισσότερους ασθενείς και των δύο φύλων για την πλήρη διευκρίνιση των παραγόντων που συσχετίζονται με υπασβεστιαϊμία μετά από ολική θυρεοειδεκτομή.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Qin Y, Sun W, Wang Z, Dong W, He L, Zhang T, Zhang H. A meta-analysis of risk factors for transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy. *Front Oncol.* 2021; 10:614089.
2. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, Chen X, Shu M. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021; 49(3):300060521996911.
3. Spaziani E, Di Filippo AR, Di Cristofano C, Caruso G, Spaziani M, Orelli S, Fiorii F, Picchio M, De Cesare A. Incidental parathyroidectomy during total thyroidectomy as a possible risk factor of hypocalcemia. Experience of a single center and review of literature. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021; 17(2):207-211.
4. Loncar I, van Kinschot CMJ, van Dijk SPJ, Franssen GJH, Visser EE, Peeters RP, van Eijck CJH, van Noord C, van Ginhoven TM. Persistent post-thyroidectomy hypoparathyroidism: a multicenter retrospective cohort study. *Scand J Surg.* 2022; 111(2):14574969221107282.
5. Kakava K, Tournis S, Makris K, Papadakis G, Kassi E, Dontas I, Karatzas T. Identification of patients at high risk for postsurgical hypoparathyroidism. *In Vivo.* 2020;34(5):2973-2980.
6. Azadbakht M, Emadi-Jamali SM, Azadbakht S. Hypocalcemia following total and subtotal thyroidectomy and associated factors. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 66:102417.
7. Liu X, Bian X, Li C, Xin J, Fu Q, Zhang C, Li F, Jiang J, Dionigi G, Sun H. Comparison of iPTH and calcium levels between total thyroidectomy and lobectomy: a prospective study of 840 thyroid cancers with three years of follow-up/ *Ann Transl Med.* 2020; 8(19):1243.
8. Wang B, Zhu CR, Liu H, Wu J. The effectiveness of parathyroid gland autotransplantation in preserving parathyroid function during thyroid surgery for thyroid neoplasms: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(8):e0221173.
9. Al Qubaisi M, Haigh PI. Hypocalcemia after total thyroidectomy in Graves disease. *Perm J.* 2019; 23:18-188.
10. Mohtashami S, Richardson K, Forest VI, Mlynarek A, Payne RJ, Tamilia M, Pusztaszeri MP, Hier MP, Sadeghi N, Mascarella MA. Thyroidectomy for Graves' disease predicts postoperative neck hematoma and hypocalcemia: A North American cohort study. *Ann OtolRhinolLaryngol.* 2022; 131(4):341-351.
11. Lorenz K, Raffaelli M, Barczynski M, Plorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis – European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg.* 2020; 405(4):401-425.
12. Del Rio P, Rossini M, Montana CM, Viani L, Pedrazzi G, Loderer T, Cozzani F. Postoperative hypocalcemia: analysis of factors influencing early hypocalcemia development following thyroid surgery. *BMC Surg.* 2019; 18(1):25.
13. Gut L, Bernet S, Huembelin M, Mueller M, Baechli C, Koch D, Nebiker C, Schuetz P, Mueller B, Christ E, Ebrahimi F, Kutz A. Sex-specific differences in outcomes following thyroidectomy: A population-based cohort study. *Eur Thyroid J.* 2021; 10(6):476-485.
14. Karunakaran P, Abraham DT, Devadas G, Hussain Z, Kanakasabapathi R. The effect of hypomagnesemia on refractory hypocalcemia after total thyroidectomy: A single-center prospective cohort study. *Indian J*

- EndocrinoMetab. 2020; 24(6):518-524.
15. Choi EHE, Qeadan F, Alkhalili E, Lovato C, Burge MR. Preoperative vitamin D deficiency is associated with increased risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *J Investig Med.* 2021; 69(6):1175-1181.
 16. Wang W, Meng C, Ouyang Q, Xie J, Li X. Magnesium: an independent risk factor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:8135-8144.
 17. Garg S, Mishra AK, Singh KR, Enny LE, Ramakant P. Pth gradient as a predictor of post thyroidectomy hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021; 25(4):332-336.
 18. Daskalaki A, Xenaki S, Lasithiotakis K, Chrysos A, Kaampa M, Notas G, Chrysos E. Early postoperative parathormone and calcium as prognostic factors for postoperative hypocalcemia. *J Clin Med.* 2022; 11(9):2389.
 19. Alqahtani SM, Alatawi AS, Alalawi YS. Post-thyroidectomy hypocalcemia: A single-center experience. *Cureus;* 2021; 13(11):e20006.
 20. Paladino NC, Guerin C, Graziani J, Morange I, Loundou A, Taieb D, Sebag F. Predicting risk factors of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy: is safe discharge without supplementation possible? A large cohort study. *Langenbecks Arch Surg.* 2021; 406(7):2425-2431.



improvedmed
medical equipment & supplies



ARTISENTIAL

Articulating Laparoscopic Instrument



reddot award 2019
winner

LIV'SMED

www.livsmed.com

Ο ρόλος της χειρουργικής στις αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς

Βασίλειος Τάτσος

Χειρουργός, Επικουρικός Επιμελητής Χειρουργικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νατάσα Καραμπά

Ειδ/νη Χειρουργός, Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Βλάχος

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Στις αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς συμπεριλαμβάνονται η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με υποθυρεοειδισμό και η νόσος του Graves, η οποία εκδηλώνεται με υπερθυρεοειδισμό. Η διάγνωση τίθεται από τον συνδυασμό της κλινικής εικόνας, των βιοχημικών εξετάσεων (επίπεδα αντισωμάτων στον ορό αίματος) και από τα απεικονιστικά ευρήματα (υπερηχογράφημα θυρεοειδούς, από το σπινθηρογράφημα και τις δοκιμασίες πρόσληψης του θυρεοειδούς αδένου).

Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Πρόκειται για χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, η οποία εκδηλώνεται ως διάχυτη βρογχοκήλη, ενώ συνυπάρχει υποθυρεοειδισμός. Χαρακτηριστικό εύρημα σε ιστολογικό επίπεδο είναι η διάχυτη λεμφοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση [1]. Συνολικά διαγιγνώσκονται ετησίως 30 με 60 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό [2]. Ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται στο 4%, ενώ είναι συχνότερη κατά 10 έως και 20 φορές στο γυναικείο φύλο [3]. Η κλινική εμφάνιση είναι αργή και ύπουλη. Το 20% των ασθενών εμφανίζει υποθυρεοειδισμό, το 5%παροδικό υπερθυρεοειδισμό, ενώ αναφέρονται επίσης και περιστατικά που

εμφάνισαν Hashitoxicosis[4].Η διάγνωση τίθεται από τα επίπεδα τιμών των αντισωμάτων (anti-TPO 70% έως 90%anti-Tg 20% με 70% και TSBAb 60%). Το υπερηχογράφημα αποτελεί την πιο χρήσιμη μέθοδο απεικόνισης του θυρεοειδούς ενώ το RAIU: iodine-123σπανίως είναι χρήσιμο για τη διάγνωση [5].Ο ρόλος της FNAείναι εξαιρετικά σημαντικός στην διερεύνηση κάθε ύποπτου όζου. Ωστόσο, σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimotoτα αποτελέσματα είναι συχνά απροσδιόριστα. Σύμφωνα με μελέτες φαίνεται πως η FNAσχετίζεται με 80 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος θυρεοειδούς, καθώς και με 30% ταχεία ανάπτυξη βρογχοκήλης με πιεστικά φαινόμενα [6,7]. Η διαχείριση της νόσου εξαρτάται από την ύπαρξη συμπτωμάτων ή μη. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν χρειάζεται καμία θεραπεία, ενώ σε συμπτωματικούς χορηγούνται ορμόνες υποκατάστασης.

Πότε χειρουργούμε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto;

Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελούν η επιβεβαιωμένη κακοήθεια ή η παρουσία όζου με ιδιαίτερα ύποπτα χαρακτηριστικά. Επιπρόσθετες ενδείξεις αποτελούν η παρουσία πιεστικών φαινομένων ως αποτέλεσμα ευμεγέθους βρογχοκήλης, το άλγος στην περιοχή του

τραχήλου και του αυχένα, η αδυναμία φαρμακευτικής ρύθμισης της θυρεοειδικής λειτουργίας, ενώ αντενδείξεις αποτελούν η αδυναμία ανοχής γενικής αναισθησίας και η επιβεβαιωμένη παρουσία λεμφώματος θυρεοειδούς. Μελέτες αναφέρουν ότι η οζώδης θυρεοειδίτιδα Hashimoto σχετίζεται με 60% αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κακοήθειας του θυρεοειδούς, ενώ το στάδιο της νόσου φαίνεται πως είναι υψηλότερο κατά την διάγνωση σε αυτή την κατηγορία ασθενών (36% έναντι 21%) [8]. Επιπρόσθετα, αρκετά συχνά η διάγνωση γίνεται καθυστερημένα, ενώ παράλληλα υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος κακοήθειας στην θυρεοειδίτιδα σε σχέση με άλλες πολυοζώδεις νόσους (56%) [9]. Ως αναφορά στα πιεστικά φαινόμενα αυτά ανευρίσκονται στο 20% των ασθενών, αποτελώντας την δεύτερη συχνότερη ένδειξη θυρεοειδεκτομής. Η διαχείριση των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto με συνοδό παρουσία όζων με χαμηλό κίνδυνο για κακοήθεια μπορεί να είναι είτε τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση είτε θυρεοειδεκτομή [10]. Σύμφωνα με μελέτες στο 96% των ασθενών παρατηρείται πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων μετά την επέμβαση, ενώ σε όλους τους ασθενείς παρατηρείται σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα [1]. Οι χειρουργικοί κίνδυνοι φαίνεται πως είναι περισσότεροι στους ασθενείς με Hashimoto [12]. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου σε ποσοστό 0.8-5,1% [13], η παροδική υπασβεστιαμία, η οποία παρατηρείται σε ποσοστό 20-38% [14], ενώ αυτομεταμόσχευση των παραθυρεοειδών περιγράφεται στο 4,4-6% των περιπτώσεων [15]. Για όλους τους παραπάνω λόγους κρίνεται σκόπιμο η χειρουργική ομάδα που αναλαμβάνει αυτούς τους ασθενείς να είναι έμπειρη, με μεγάλο όγκο περιστατικών.

Νόσος Graves

Πρόκειται για το συχνότερο αίτιο υπερθυρεοειδισμού και η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την τριάδα: ταχυκαρδία, βρογχοκήλη και εξόφθαλμο. Απαντάται συχνότερα στον γυναικείο πληθυσμό (0,5 ανά 1000 γυναίκες, 0,05 ανά 1000 άνδρες). Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται στην ηλικία των 40-60 ετών, ενώ το κάπνισμα και το ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων φαίνεται να ενοχοποιούνται για την εμφά-

νιστης νόσου Graves [16]. Η διάγνωση τίθεται από την κλινική εικόνα (υπερθυρεοειδισμός, εξόφθαλμος, βρογχοκήλη), τις εργαστηριακές εξετάσεις (χαμηλά επίπεδα TSH, υψηλές τιμές T3, freeT4 και παρουσία anti-TRAb) και από τα απεικονιστικά ευρήματα (διογκωμένος αδένας με ετερογενή υφή και αυξημένη αγγείωση, ενώ το RAIU είναι ιδιαίτερα χρήσιμο προκειμένου να διαφοροδιαγνωστεί η νόσος Graves από το μονήρες τοξικό αδένωμα και από την πολυοζώδη βρογχοκήλη). Σύμφωνα με μελέτες ο ρόλος της FNA στη νόσο Graves είναι ιδιαίτερα σημαντικός μιας και ψηλαφητός όζος στους ασθενείς αυτούς σχετίζεται με κίνδυνο κακοήθειας από 2.3-45.8% [17], ενώ ψυχρός και διογκωμένος όζος σχετίζεται με κίνδυνο κακοήθειας σε ποσοστό 15-20% [14]. Η αντιμετώπιση των ασθενών με Graves ποικίλει. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αντιμετωπισθούν με φαρμακευτική αγωγή, είτε με χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, είτε με ολική θυρεοειδεκτομή.

Αντιθυρεοειδικά φάρμακα στους ασθενείς με νόσο Graves

Ως αναφορά στην χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων ένδειξη έχουν ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα ύφεσης της νόσου (γυναίκες, με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων, με ήπια νόσο και μικρού μεγέθους βρογχοκήλες). Η εγκυμοσύνη αποτελεί επίσης ένδειξη για φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου (μόνο προπυλθειουρακίλη -TPU σε εγκύους). Επιπλέον ένδειξη έχουν ασθενείς με ιστορικό θυρεοτοξικής κρίσης. Αντενδείξεις χορήγησης αντιθυρεοειδικών φαρμάκων αποτελούν σοβαρές πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες (ηπατική δυσπραγία, ακοκκιοκυτταραιμία, αγγειίτιδα) και η αλλεργική αντίδραση. Τα πλεονεκτήματα της φαρμακευτικής αγωγής είναι ότι συνήθως γίνεται καλώς ανεκτή, οι ασθενείς γίνονται γρήγορα ευθυρεοειδικοί, αποφεύγονται η ακτινοβολία και η χειρουργική επέμβαση και τέλος είναι ασφαλής στην εγκυμοσύνη (μόνο TPU). Στον αντίποδα των προηγούμενων οι κίνδυνοι της φαρμακευτικής αγωγής είναι: ο σχετικά υψηλός κίνδυνος υποτροπής και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο στους ασθενείς με νόσο Graves

Ως αναφορά στον ρόλο του ραδιενεργού ιωδίου στην θεραπεία ασθενών με νόσο Graves, αντενδείξεις

αποτελούν η εγκυμοσύνη ή ο προγραμματισμός εγκυμοσύνης μέσα στο επόμενο εξάμηνο από την θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, ο θηλασμός, η παρουσία κακοήθειας ή η παρουσία ύποπτων όζων. Επιπλέον, η μη συμμόρφωση των ασθενών, η οφθαλμοπάθεια, το κάπνισμα και η παιδική ηλικία αποτελούν όλα αντενδείξεις θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο. Τα πλεονεκτήματα του ραδιενεργού ιωδίου είναι η αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης και η ενδεχόμενη αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού. Αντίθετα, στους κινδύνους περιλαμβάνεται η πιθανή ανάγκη επαναληπτικών δόσεων, η ενδεχόμενη έξαρση της οφθαλμοπάθειας, η ανάγκη προσωρινής απομόνωσης των ασθενών, η πιθανή δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων και ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας.

Χειρουργική αντιμετώπιση νόσου Graves

Η ολική θυρεοειδεκτομή φαίνεται ότι συνεχώς αυξάνεται σε προτίμηση ως θεραπεία πρώτης επιλογής και αυτό διότι δίνει άμεση και οριστική θεραπεία στον υπερθυρεοειδισμό [19]. Ασθενείς κατάλληλοι για θυρεοειδεκτομή είναι όσοι έχουν ύποπτους όζους για κακοήθεια, ασθενείς με πιεστικά φαινόμενα στον τράχηλο, σε περιπτώσεις οφθαλμοπάθειας, υποτροπής της νόσου, σε παιδιά, θηλάζουσες και εγκύους καθώς και σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτικότητα στην φαρμακευτική θεραπεία [20]. Σύμφωνα με μελέτες η θυρεοειδεκτομή είναι προτιμότερη θεραπεία σε νέους ασθενείς μέχρι 40 ετών, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μικρότερα ποσοστά ύφεσης της νόσου με αντιθυρεοειδικά φάρμακα [21]. Επιπλέον η θυρεοει-

δεκτομή χαρακτηρίζεται από μικρή διάρκεια νοσηλείας και από μεγαλύτερη ικανοποίηση των ασθενών [22]. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να παραλείπεται ο ρόλος του χειρουργού. Η χειρουργική ομάδα θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από εμπειρία μεγάλου όγκου περιστατικών προκειμένου να επιτευχθεί Βελτίωση των αποτελεσμάτων, χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών και λιγότερες ημέρες νοσηλείας. Κατά την προεγχειρητική περίοδο οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ευθυρεοειδικοί για τον λόγο αυτό στους ασθενείς χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα και β-αποκλειστές [23]. Μετεγχειρητικά εκτιμώνται τα επίπεδα ασβεστίου, ενώ αρκετοί προτείνουν την χορήγηση άμεσα ασβεστίου από του στόματος. Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα διακόπτονται άμεσα, ενώ ακολουθεί σταδιακή διακοπή των β-αποκλειστών. Η έναρξη χορήγησης θυροξίνης γίνεται μόλις ο ασθενής γίνει ευθυρεοειδικός [24]. Οι χειρουργικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν τον υψηλό βαθμό δυσκολίας της χειρουργικής επέμβασης και την μεγαλύτερη διάρκεια αυτής με το ποσοστό αιμορραγίας να είναι λίγο μικρότερο από 1% [25]. Σύμφωνα με μελέτες η χορήγηση ιωδίου μειώνει τον κίνδυνο τραυματισμού του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου καθώς και τα ποσοστά του μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού [26].

Συμπερασματικά, η χειρουργική αντιμετώπιση της θυρεοειδίτιδας του Hashimoto και της νόσου του Graves καθιστά τον ασθενή υποθυρεοειδικό, παρέχοντας τελικά συμπτωματική ανακούφιση με ασφάλεια. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να παραλειφθεί ότι οι επεμβάσεις αυτές θα πρέπει να γίνονται από έμπειρο χειρουργό ενδοκρινών αδένων.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Wormer BA, McHenry CR. Hashimoto's thyroiditis: outcome of surgical resection for patients with thyromegaly and compressive symptoms. *Am J Surg* 2011;201(3):416–9.
2. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2018.
3. Gayathri B, Kalyani R, Harendra KM, et al. Fine needle aspiration cytology of Hashimoto's thyroiditis - a diagnostic pitfall with review of literature. *J Cytol* 2011;28(4):210–3.
4. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348(26):2646–55.
5. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg* 2008;32(5):688–92.
6. Sakorafas GH, Kokkoris P, Farley DR. Primary thyroid lymphoma: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Oncol* 2010;19(4):e124–9.
7. Gayathri B, Kalyani R, Harendra KM, et al. Fine needle aspiration cytology of Hashimoto's thyroiditis - a diagnostic pitfall with review of literature. *J Cytol* 2011; 28(4):210–3.
8. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, et al. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur Surg Res* 2010;45(3–4):333–7.
9. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, et al. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001;25(5):632–7.
10. Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, et al. Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid* 2008;18(7):729–34.
11. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, et al. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998;176(1):71–5.
12. Lo CY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2002;72(12):902–7.
13. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, et al. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 2005;137(3):342–7.
14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343–421.
15. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4873–80.
16. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87(8):1111–3.
17. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(2):321–37.
18. Elfenbein DM, Schneider DF, Havlena J, et al. Clinical and socioeconomic factors influence treatment decisions in Graves' disease. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1196–9.
19. Patwardhan NA, Moront M, Rao S, et al. Surgery still has a role in Graves' hyperthyroidism. *Surgery* 1993;114(6):1108–13.
20. Grodski S, Stalberg P, Robinson BG, et al. Surgery versus radioiodine therapy as definitive management for graves' disease: the role of patient preference. *Thyroid* 2007;17(2):157–60.
21. Heizmann O, Oertli D. Thyroiditis. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 153–64.
22. Roher HD, Goretzki PE, Hellmann P, et al. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy. *Chirurg* 1999;70(9):999–1010.
23. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery* 2013;154(6):1283–9 [discussion: 1289–91].
24. Randle RW, Bates MF, Long KL, et al. Impact of potassium iodide on thyroidectomy for Graves' disease: implications for safety and operative difficulty. *Surgery* 2018;163(1):68–72.

Zinforo®

ceftaroline fosamil



Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα,
Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800,
Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος,
Τηλ : 22817690

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες
συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του
Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»