

ENDOKRINA HIRURGIJA

Štitasta žlezda i paraštitasta žlezda

Prof. dr Vladan Živaljević





Endokrina hirurgija

- Hipofiza - neurohirurgija
- Štitasta žlezda
- Paratiroidne žlezde
- Kora nadbubrega
- Srž nadbubrega
- Endokrini pankreas
- Ovarijumi - ginekologija
- Testisi - urologija
- Funkcionalna dijagnostika
- Lokalizaciolna dijagnostika
- Preoperativna korekcija
- Precizna operacija
- Postoperativna korekcija
- Trajna supstitucija



Endokrini tumori

- Diferentovani ?
- Imaju izvesne osobine tkiva iz kojih potiču
- Histološki liče na tkivo iz koga potiču
- Metabolizam ?
- Produkuju hormone ?
- Imaju receptore ?
- Histološki benigni ili maligni ?
- Maligni: infiltracija ili metastaze
- Ugrožavaju često metaboličkim efektom
- Operabilnost ?
- Palijacija značajna ?
- Praćenje (markeri) ?
- Supresija rasta ?

Štitasta žleza

- Najveći endokrini organ
 - Najveća učestalost oboljenja
- Dvostruko embriološko poreklo
 - Endodermalno i neuroektodermalno
- Dvostruka produkcija hormona
 - Folikulske ćelije - Tiroidni hormoni
 - Parafolikulske C ćelije - Kalcitonin
- Tumorski markeri
 - Tiroglobulin za diferetovane karcinome
 - Kalcitonin za medularni karcinom



Štitasta žleza - obolenja

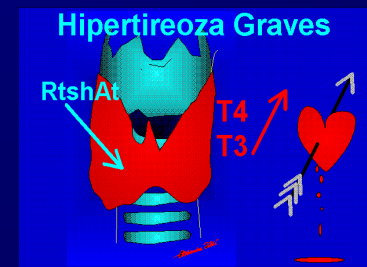
- Hipotireoze
 - Primarne, sekundarne, tercijerne, kvaternerne
- Hipertireoze
 - Difuzna i nodozna, polinodозна
- Tiroiditisi
 - Akutni, subakutni, hronični limfocitarni i fibrozni
- Strume
 - Difuzne, nodozne, cervikalne, retrosternalne
- Tumori benigni i maligni (karcinomi, sarkomi)
 - Iz folikulske ćelije
 - diferentovani: papilarni i folikularni
 - nediferentovani anaplastični
 - Iz parafolikulske C ćelije - medularni
 - Mezodermalne limfomi i sarkomi





Etiologija i patogeneza

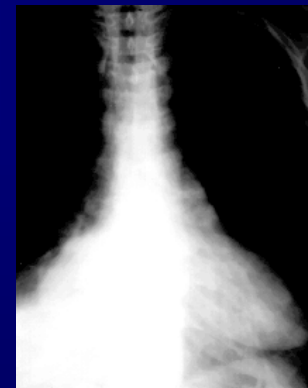
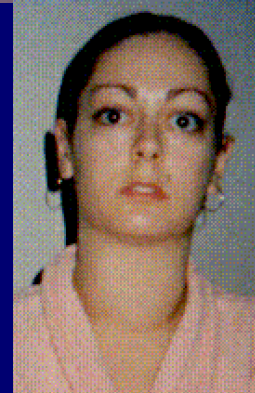
- Tačan način nastanka autoimunosti u Gravesovoj bolesti se ne zna ali je primećeno da se razvija posle porođaja, sa viškom unosa joda, terapije litijumom, posle bakterijskih i virusnih infekcija.
- Genetski faktori igraju značajnu ulogu kao Haplotip HLA -B8, HLA-DR3 i HLADQA1*0501 u belaca, do je HLA-DRB1*0701 neka vrsta zaštite protiv nastanka bolesti.
- Polimorfizam citotoksičnog T-limfocitnog antigena 4 (CTLA-4) takođe je bio udružen sa nastankom Gravesove bolesti.
- Kad se započne, proces se odvija tako što senzibilisani T helper limfociti stimulišu B limfocite koji proizvode antitela usmerena da stimulišu TSH receptor, kao i inhibišuće vezujuće imunoglobuline.
- Gravesova bolest je takođe udružena sa drugim autoimunim bolestima kao diabetes tip I, Addisonova bolest, perniciozna anemija i Miastenija Gravis.





Gravesova bolest

- Autoimuno organ-specifično oboljenje
 - Specifične promene na tiroidei, očima i koži. Nespecifične manifestacije hipertireoze
- Incidenca 20-50/100.000 godišnje
 - Nelečena, visoka smrtnost 11% godišnje (White 1886)
 - Danas retko (infarkt, aritmija, insuf.cordis, sekund. infekcije)
 - Spontana remisija, egzacerbacije, hipotireoza 0,6% godišnje (Lamberg 1981)
- Lečenje
 - Medikamentno
 - Radioaktivni J131
 - Hirurško

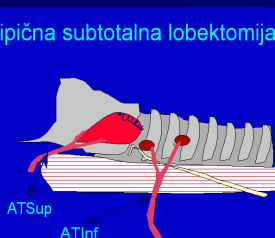




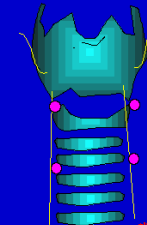
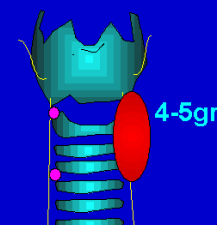
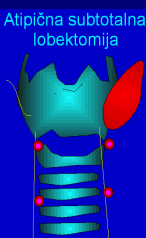
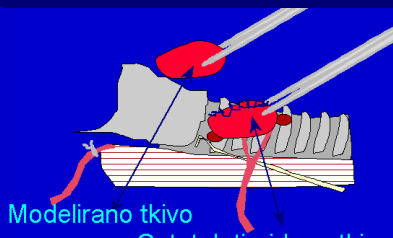
Operacije danas

■ 1995-2004	1061	327	297	438
■ Pareza rec.	19	6	5	8
■ Hipopara	13	2	4	7
■ 1996	101	85	14	2
■ 2004	101	-	10	91

Atipična subtotalna lobektomija



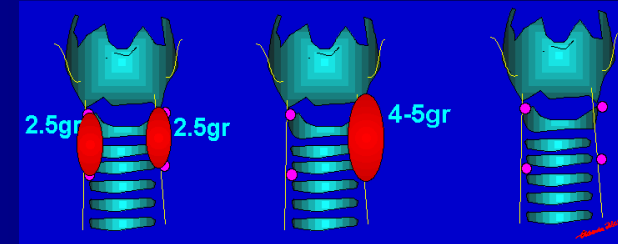
Modelirano tkivo
Ostatak tiroidnog tkiva





Tiroidektomija prednosti

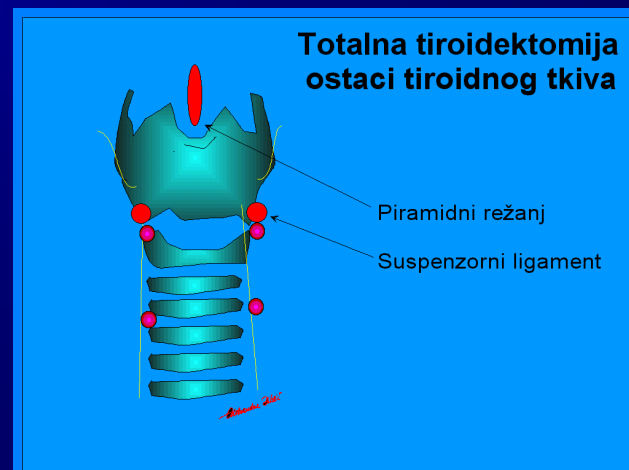
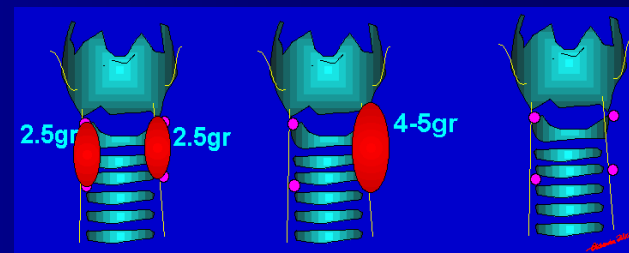
- Apsolutna kontrola hipertireoze postiže se vrlo brzo.
- Najbrže smirivanje autoimunih procesa.
- Najmanje je novootkrivenih slučajeva oftalmopatije
- Isključena mogućnost recidiva bolesti.
- Stabilna supstitucija bez oscilacija





Tiroidektomija - nedostaci

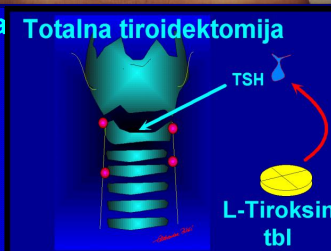
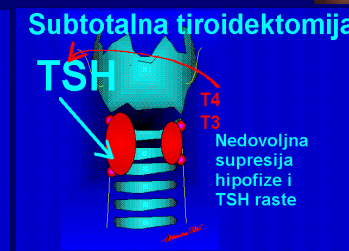
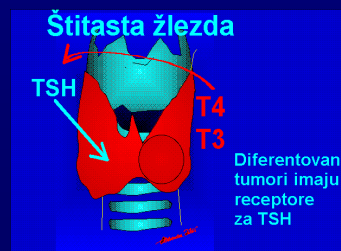
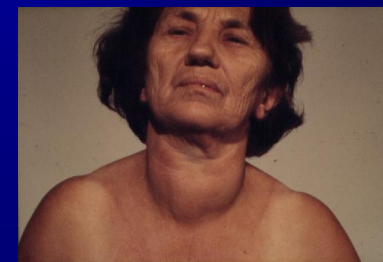
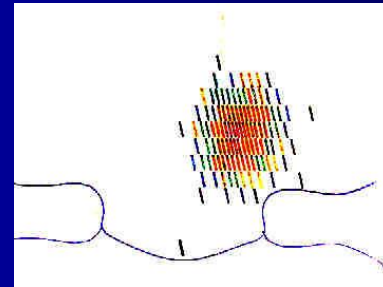
- Veća učestalost komplikacija
- Ostavlja pacijenta bez organa
 - zavisnost od endokrinologa, redovne kontrole
 - oscilacije u kvalitetu lekova, adekvatna supstitucija? kakvi su dogotrajni efekti
- Često takozvana "totalna" tiroidektomija upšte nije totalna,





Nodozna toksična struma

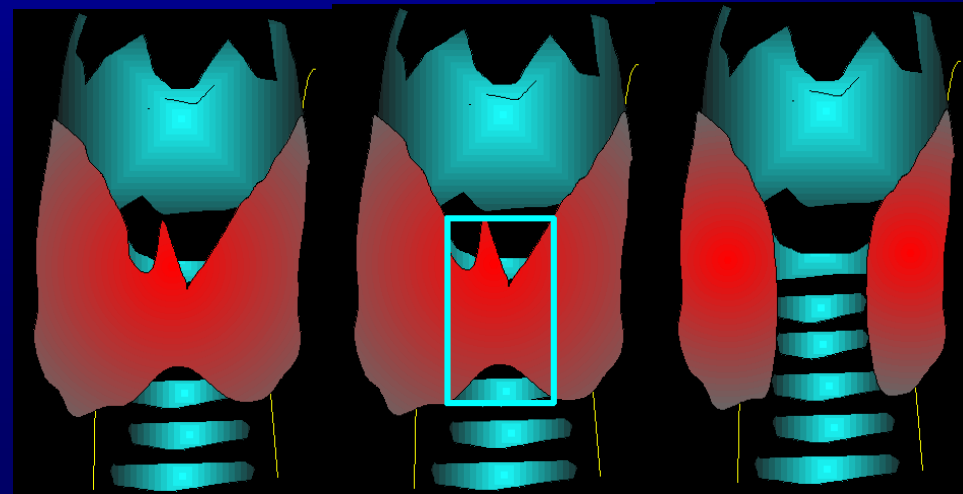
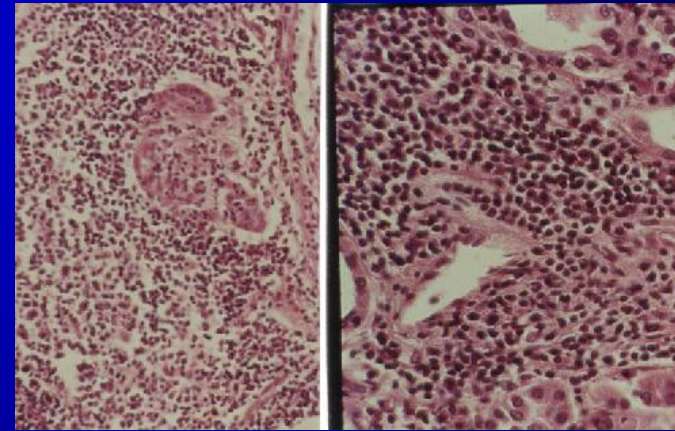
- Autonomna funkcija u jednom nodusu
 - Toksični adenom
 - Ostalo tkivo suprimovano
 - T4 normalan ili povišen
 - TSH suprimovan
- Više autonomnih nodusa-polinodozna
 - Između njih suprimovano tkivo
 - T4 povišen
 - TSH suprimovan
- Lečenje
 - Hirurško





Tiroiditisi

- Akutni
 - Bakterijski: tumor dolor calor rubor, gnojni
 - Incizija, drenaža
- Subakutni
 - Virusni
- Hronični limfocitarni Hashimoto
 - Autoimuni, destrukcija, hipotireoza
- Hronični fibrozni Riedel
 - Potpuna fibroza
 - Iz Hashimota?
 - Idiopatski?
- TBC





Tiroiditisi

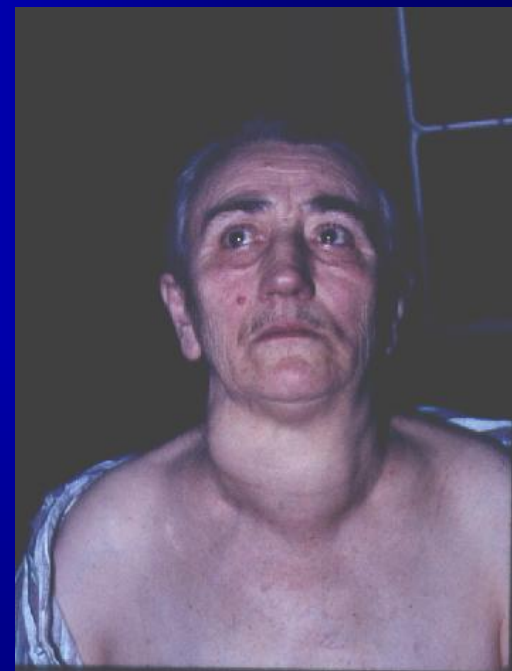
- Akutni Bakterijski: tumor dolor calor rubor, gnojni, Incizija, drenaža
- TBC ?



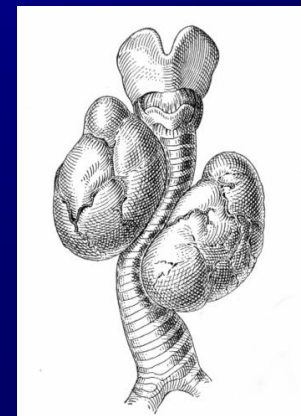
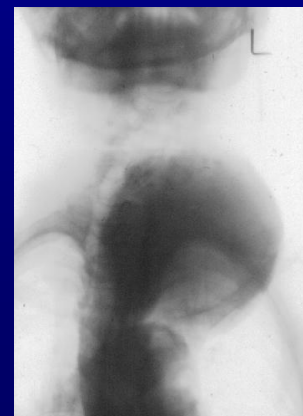
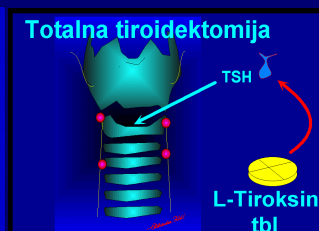
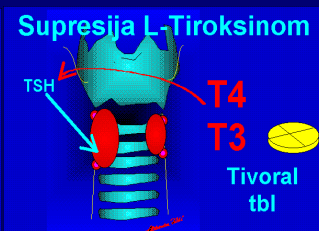


Strume

- Svako uvećanje štitaste žlezde bez poremećaja funkcije
- Difuzne, nodozne, polinodozne
- Indikacije za operaciju su
 - Kompresivne smetnje
 - na traheju, jednjak, rekurens, simpatikus...
 - Sumnja na karcinom u strumi



■ Retrosternalna lokalizacija

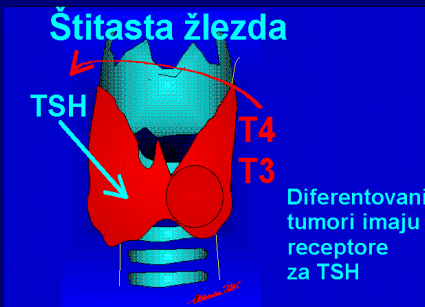
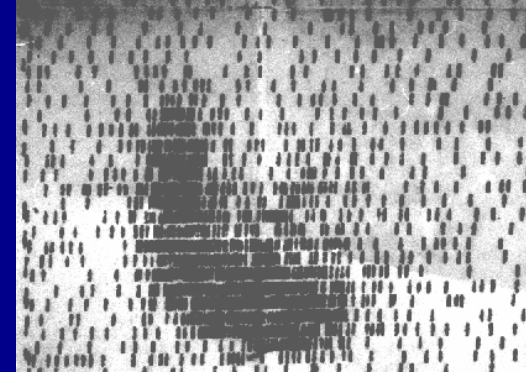




Nodus klinički pojam

- Suspektni na karcinom

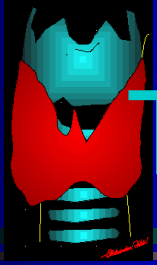
- Solitarni
- Parenhimski
- Čvrste konzistencije
- Citološki nalaz
- Pareza rekurensa
- Pareza simpatikusa (Hornerov znak)
- Infiltracija okolnih struktura





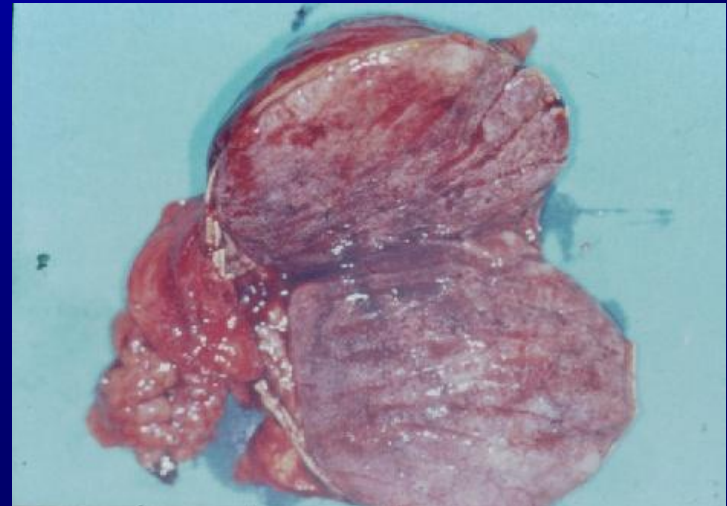
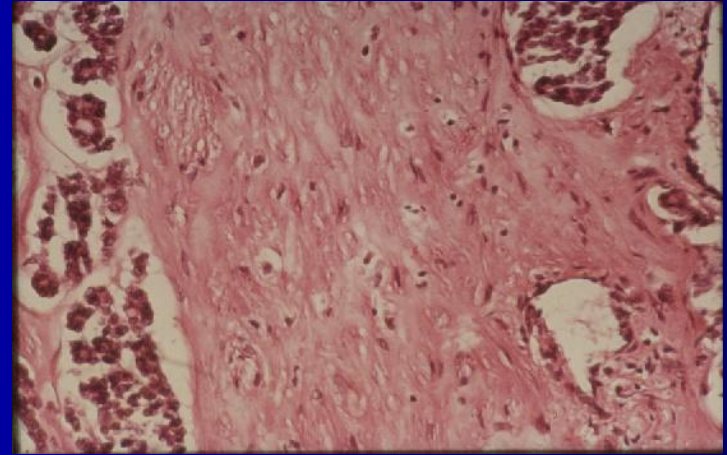
Tumori –molekularna genetika

- *RET* Membrane receptor with tyrosine kinase activity Sporadic and familial MTC, PTC (RET/PTC rearrangements)
- *MET* Same Overexpressed in PTC
- *TRK1* Same Activated in some PTC
- *TSH-R* Linked to heterotrimeric G protein Hyperfunctioning adenoma
- *Gs (gsp)* Signal transduction molecule (GTP binding) Hyperfunctioning adenoma, follicular adenoma
- *Ras* Signal transduction protein Follicular adenoma and carcinoma, PTC
- *PAX8/PPAR1* Oncoprotein Follicular adenoma, follicular carcinoma
- *B-Raf (BRAF)* Signal transduction PTC, tall cell and poorly differentiated, anaplastic
- **Tumor suppressors**
- *p53* Cell cycle regulator, arrests cells in G1, induces apoptosis
De-differentiated PTC, FTC, anaplastic cancers
- *p16* Cell cycle regulator, inhibits cyclin dependent kinase Thyroid cancer cell lines
- *PTEN* Protein tyrosine phosphatase Follicular adenoma and carcinoma



Tumori - lobektomija

- Benigni
- Diferentovani maligni ako nisu multicentrični





Maligni tumori

- Epitelni porekla folikulske ćelije

- Diferentovani

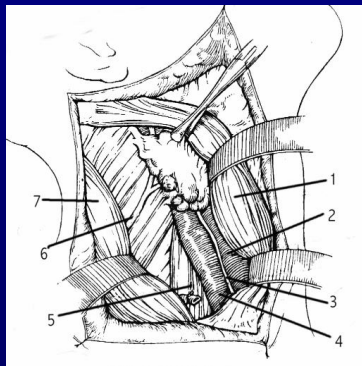
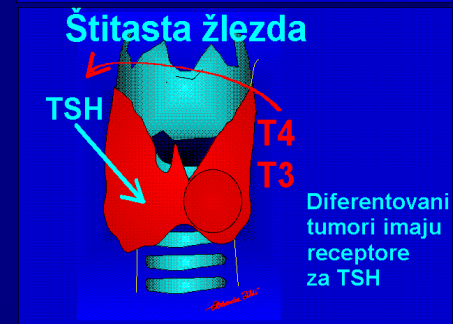
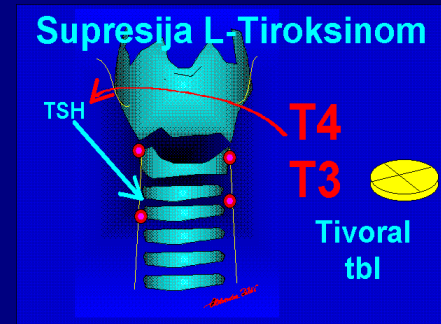
- papilarni sporo rastu, grade papile psamomska telašca, metastaziraju limfogeno
 - folikularni, sporo rastu, infiltrišu kapsulu i krvne sudove, metastaziraju hematogeno

- Lečenje

- Tiroidektomija
 - Disekcija limfnih nodusa
 - Supresijska terapija L-tiroksinom
 - Radioaktivni J131

- Nediferentovani

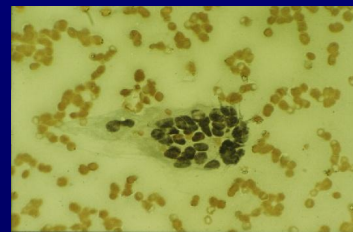
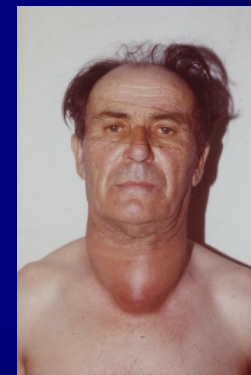
- anaplastični.





Anaplastični karcinom

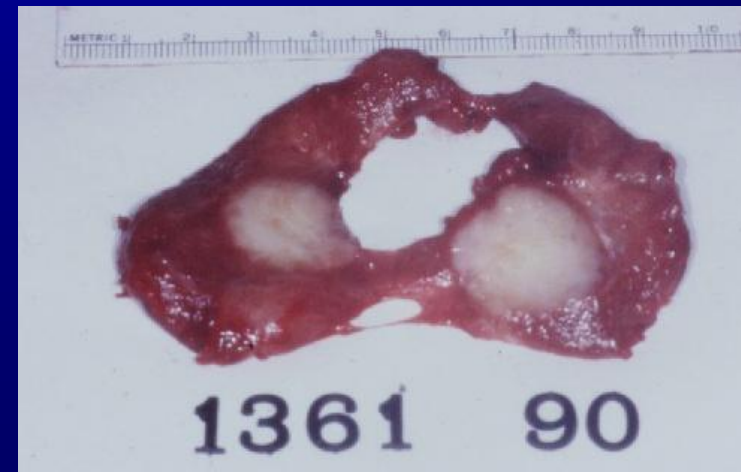
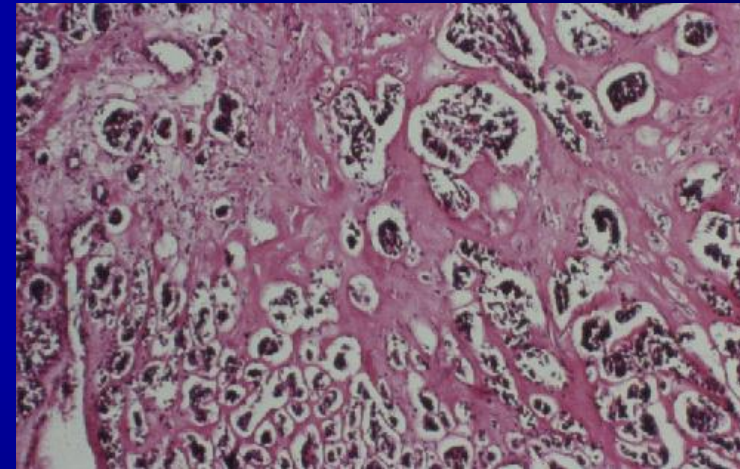
- Brzo raste u toku nekoliko nedelja ili par meseci
- Ranije često dugo stojeća struma (1/3 duže od godinu dana)
- Infiltrativni brz rast
- Hematogene i limfogene metastaze
- Dijagnoza punkcionom ili otvorenom biopsijom
- Lečenje nije efikasno, prognoza loša
- Zračenje smanjuje lokalni tumor





Medularni karcinom

- Sporadični
- Familijarni
- U sastavu MEN IIa (Sipple)
 - Feohromocitom,
 - hiperparatiroidizam i
 - medularni karcinom štitaste žlezde
- U sastavu MEN IIb
 - Medularni karcinom,
 - Neurinomi,
 - Marfanoidni izgled,
 - Feohromocitomi





Medularni karcinom

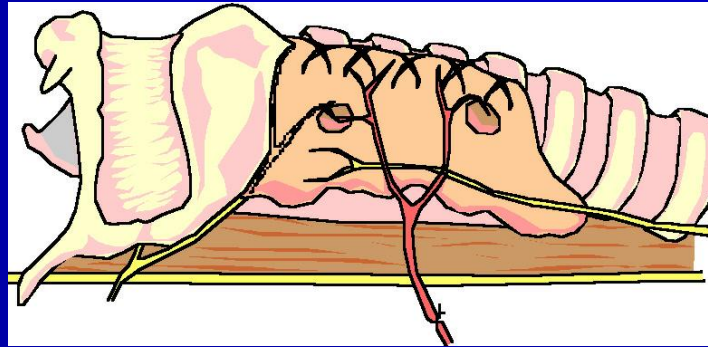
- Tiroidektomija
- Disekcija Igl
- Ekscizija solitarne metastaze
- Kontrole tumorskih markera (kalcitonin)
- Testiranje familije kod familijarnih oblika i sindroma MEN
- 50% krvnih srodnika nasleđuje
- Operacije u prekanceroznoj fazi obezbeđuju izlečenje
- U sastavu MEN se prvo operiše feohormocitom





Komplikacije tiroidne hirurgije

- Hemoragija
- Infekcija
- Edem larinksa
- (Tirotoksična kriza)
- Hipoparatiroidizam
- Paraliza laringealnih živaca
- Paraliza simpatikusa (Horner)
- Hipotireoza ?



Poremećaji paratiroidne funkcije

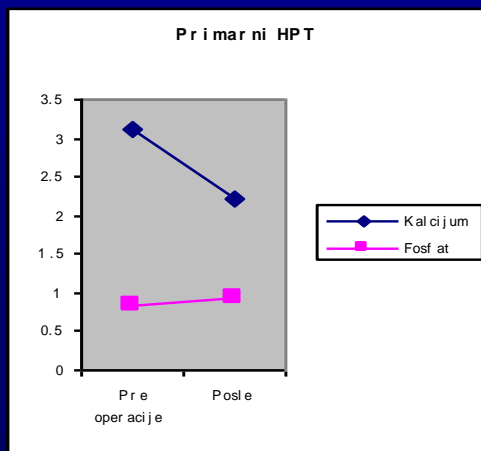
- Hiperfunkcija (1-3% odraslih)
 - Primarni hiperparatiroidizam
 - Klinički manifestni
 - Kostni
 - Bubrežni
 - Hiperkalcemični
 - Asimptomatski
 - Sekundarni hiperparatiroidizam
 - Tercijerni
- Hipofunkcija
 - jatrogena
 - urođena





Klinički oblici HPT

- **Kostni oblik**
 - Osteoporoza, ciste, tumori, patološki prelomi
- **Bubrežni oblik**
 - Nefrokalkuloza, kalcinoza, ren. insuficijencija
- **Hiperkalcemijski oblik**
 - peptički ulkus, pankreatitis, anoreksija,
 - mišićna slabost, dekoncentracija, depresija, delirijum, koma,
 - poliurija, polidipsija
- **Asimptomatski oblik**
 - Hiperkalcemija
 - hipofosfatemija,
 - povišen PTH





Lokalizacija metode

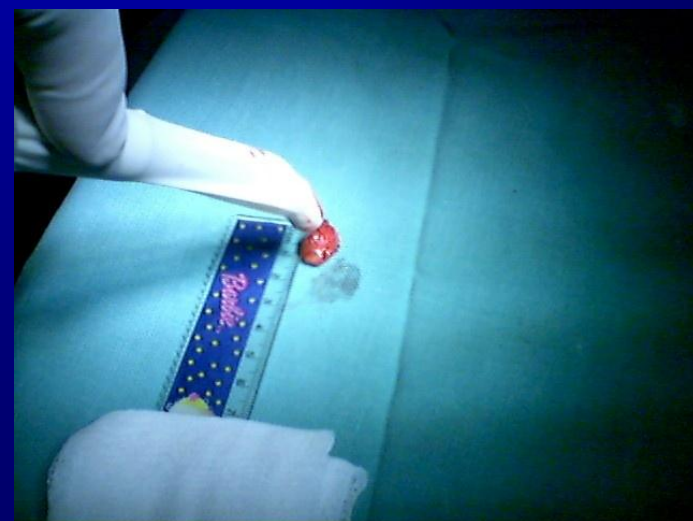
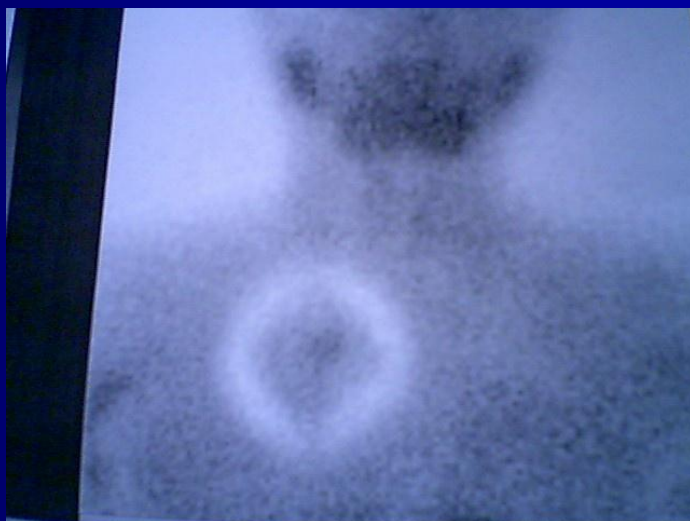
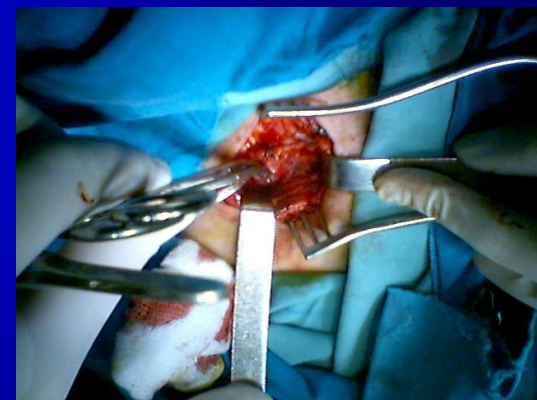
- Hirurška eksploracija uspešna 95%
- Rtg jednjaka
- EHO
- CT
- NMR
- Scintigrafija TlTc99 (talijum tehnecijum)
- Scintigrafija technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile 99mTc-MIBI
- Scintigrafija Tc99 tetrafosmin
- Aspiraciona biopsija,
- Arteriografija,
- Venska kateterizacija
- Intraoperativni EHO





Lokalizacija metode

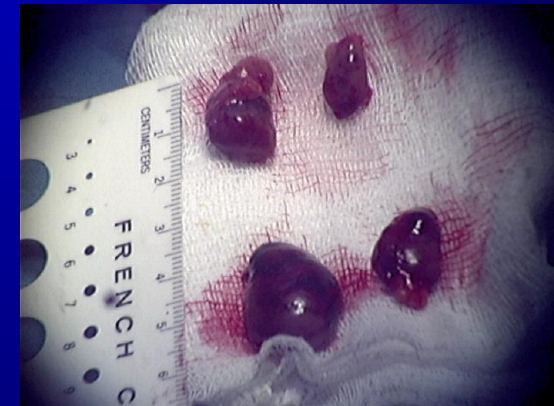
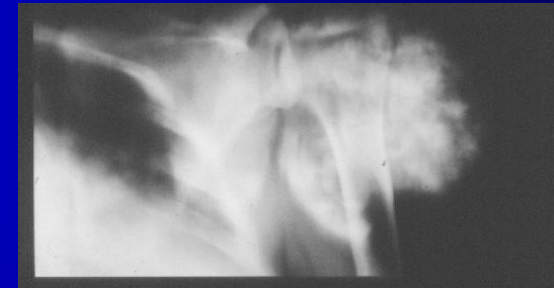
- Preoperativna scintigrafija technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile 99mTc-MIBI
- Ekscizija tumora paratiroidne žlezde
- Intraoperativna detekcija ekscidirane paratiroidne žlezde





Sekundarni hiperparatiroidizam

- Hiperplazija
- Zbog niskog kalcijuma
 - kod renalne insuficijencije ili malapsorpcije
- Bolovi u kostima, dekalifikacije, patološki prelomi, ciste i koštani tumori, svrab po koži
- U renalnoj insuficijenciji
 - Hiperfosfatemija
 - Kalcifikacije mekih tkiva
 - Nemogućnost hidroksilacije D2 u dihidroksiholekaciferol





Tercijerni hiperparatiroidizam

- Autonomna hipersekrecija paratiroidnih žlezda
 - Monoklonska transformacija zbog inaktivacije supresora tumorskog faktora rasta na hromozomu 11
 - Promene u genskoj strukturi su trajne
 - Ne smanjuje se hipersekrecija posle normalizacije buburežne funkcije





Diferencijalna dijagnoza

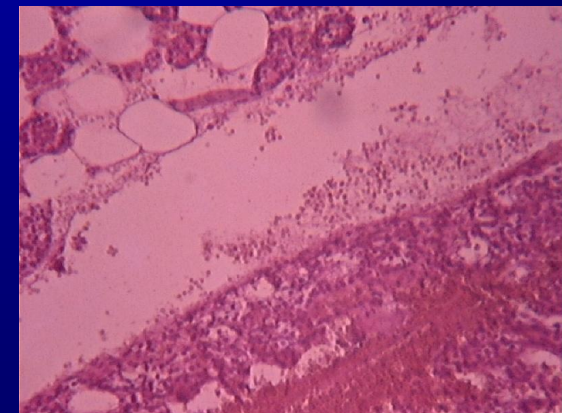
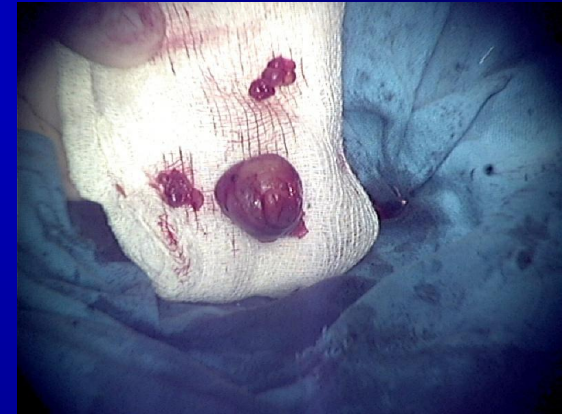
- hiperkalcemija u malignim bolestima,
 - multipli mielom,
 - metastatska bolest kostiju,
 - sarkoidoza,
 - tirotoksikoza,
 - terapija tiazidnim diureticima,
 - intoksikacija D vitaminom,
 - familijarna hipokalciurična hiperkalcemija i
 - dugotrajna imobilizacija
-
- Anamneza, pregled, radiografije, mamografije, scintigrafije





Hiperparatiroidizam uzrok

- Adenom
 - Oko 85% slučajeva
 - Histološki, adenom uglavnom čine gusto poredane pretežno glavne ćelije.
 - Dijagnoza se potvrđuje pouzdano ako su druge paratirodne žlezde suprimovane ili ostatak obolele paratirodne žlezde van adenoma čini normalno ili suprimovano tkivo.

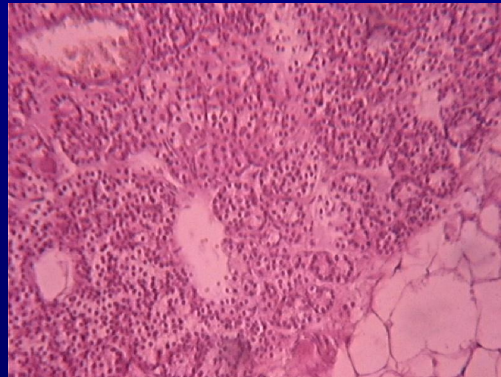
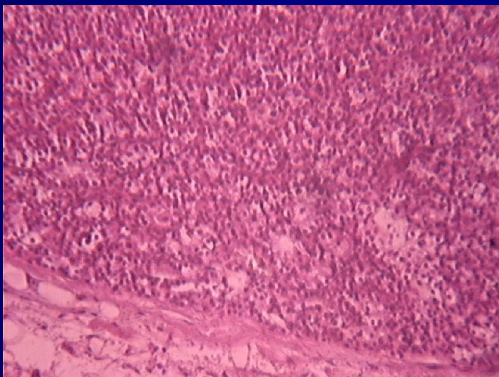




Hiperparatiroidizam uzrok

- Hiperplazija

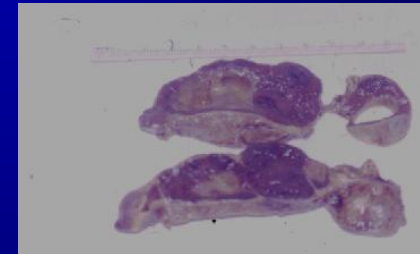
- Oko 12% slučajeva
- proliferacija paratiroidnih ćelija bez prisustva poznatih stimulansa hiperparatiroidne sekrecije.
- Obično su sve paratiroidne žlezde uvećane, ali može da postoji i značajna razlika u veličini paratiroidnih žlezda.
- Mikroskopski pregled pokazuje veće učešće parenhimskih ćelija sa predominacijom glavnih ili svetlih ćelija, dok je masa stromalnih masnih ćelija značajno redukovana.





Nasledni Hiperparatiroidizam

- Autozomno dominantno nasleđivanje 50%
- MEN I (Sy Wermer)
 - Hromozom 11
 - Tumori hipofize, end.pankreasa, tiroideje i nadbubrega
- MEN II
 - Hromozom 10
 - MEN IIa (Sy Sipple)
 - Medularni karcinom tiroideje i feohromocitom
 - MEN IIb
 - Medularni karcinom, Marfanoidni habitus, neuronomi
- Familijarni HPT
 - Hromozom 3 ?

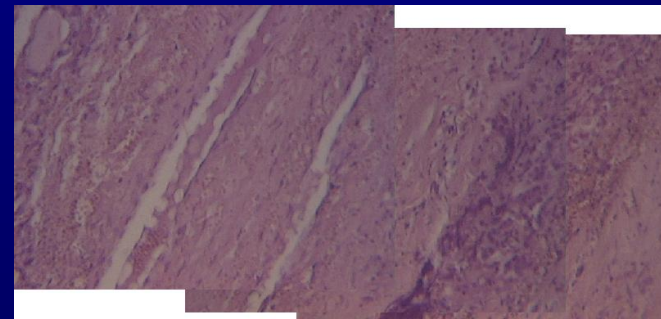
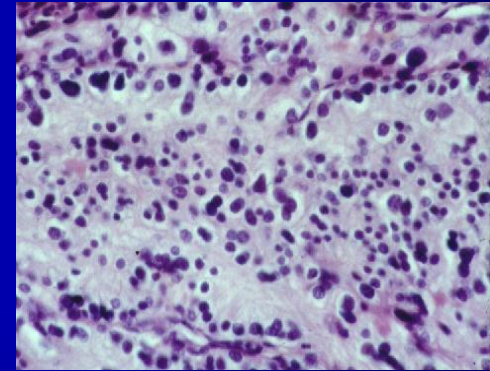




Hiperparatiroidizam uzrok

- Karcinom

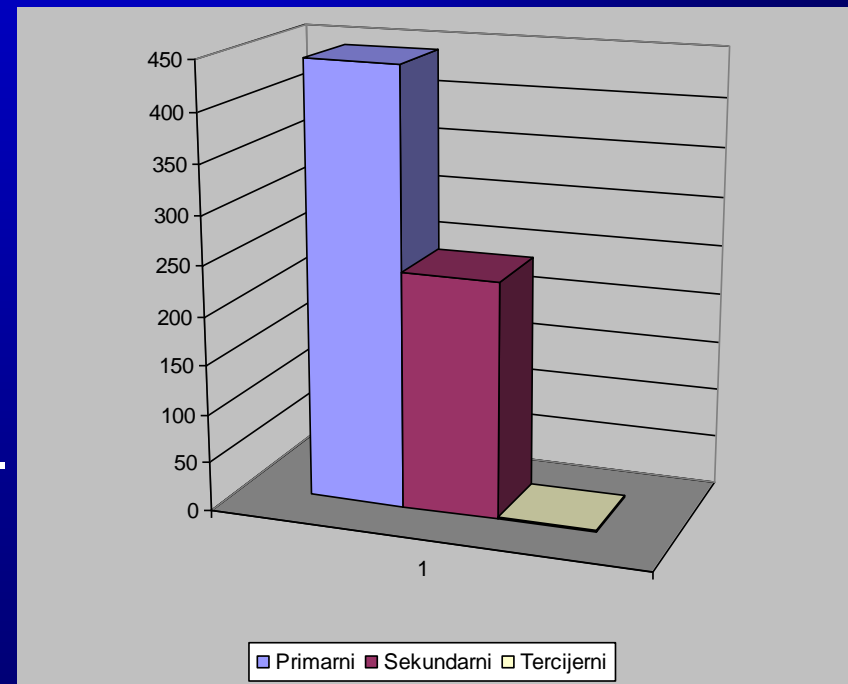
- Vrlo retko
- Kalcijum vrlo visok
- Metaboličke promene
- Palpabilan nodus
- Pt uvećana, srasla za okolna tkiva
- Mikroskopski invazija kapsule i krvnih sudova





Naši hirurški rezultati

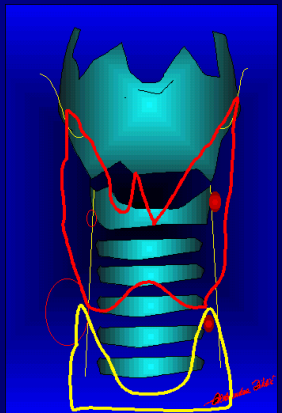
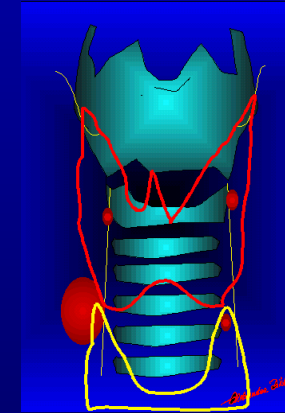
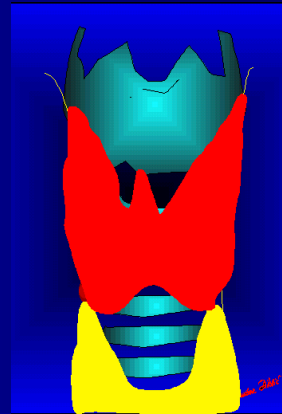
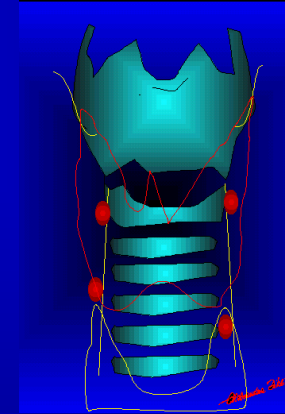
- Centar za endokrinu hirurgiju
- Od 1980 do 2006 godine operisano je
 - Primarni HPT 444
 - Sekundarni HPT 241
 - Tercijerni HPT 3
-
- Ukupno 688
- Karcinoma 8





Principi hirurškog lečenja

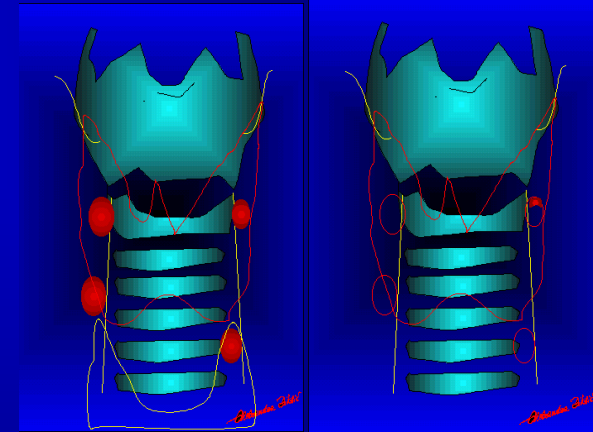
- Pregledati paratiroidne žlezde
- Histološka potvrda analizom smrznutog preparata
- Adenom, uvećana je samo jedna žlezda
- Eksploracija samo jedne strane vrata,
 - Minimalno invazivna endoskopska tehnika u lokalnoj ili blok anesteziji
- Opisani su i retki slučajevi sa više adenoma kod istog bolesnika.





Hirurško lečenje hiperplazije

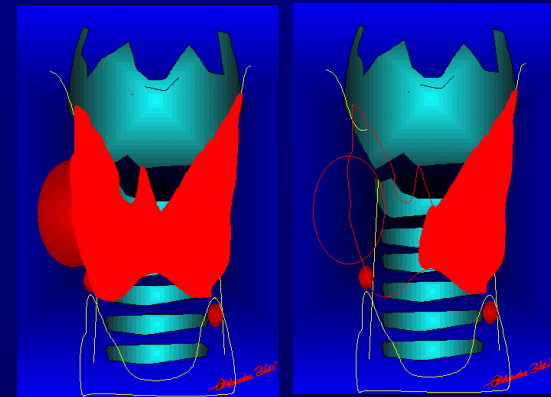
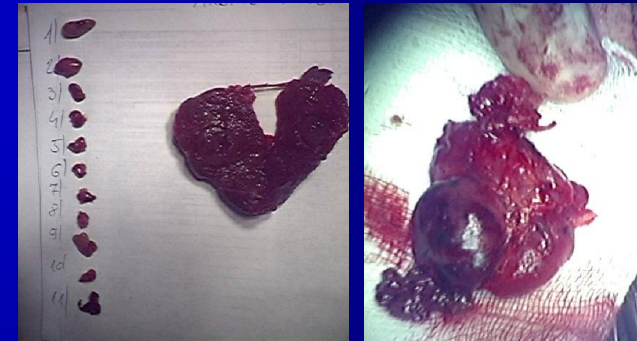
- U hiperplaziji uvećane sve paratiroidne žlezde.
- Hiperplazija može da se potvrdi ako postoji hipercelularnost kod bar dve žlezde analizom smrznutog preparata.
- Subtotalna paratiroidektomija
 - odstrani skoro svo paratiroidno tkivo, a sačuva samo dobro vaskularizovan deo najmanje izmenjene žlezde
- Totalna paratiroidektomija i autotransplantacija
 - najmanje izmenjene paratiroidne žlezde, isitnjene u malim fragmentima u mišiće podlaktice





Operacije karcinoma

- Karcinom paratiroidne žlezde
 - radikalno odstraniti tumor,
 - okolna infiltrisana tkiva do u zdravo
 - zajedno sa lobusom štitaste žlezde na zahvaćenoj strani.
- Tumor treba da se odstrani u celini
 - da se pri tome ne preseče ili otvori jer bi se time povećao rizik od implantacionog recidiva u mekim tkivima vrata.
- Hiperparatiromatoza
 - Pojava multiplih lokalnih implantata posle rasejanja događa se čak i kod rupture benignih promena u paratiroidnim žlezdama





Dg HPT - Zdravstvena služba

- HPT se dijagnostikuje retko i kasno
- Očekivana učestalost primarnog HPT
0.5% kod muškaraca i 1.5% kod žena
- dužina trajanja bolesti je kod bolesnika sa komplikacijama na kostima i bubrezima >6g
- učestalost bolesnika sa komplikacijama na kostima i bubrezima 61%
- učestalost karcinoma paratiroidne žlezde 2.7%
- broj bolesnika operisanih zbog sekundarnog i tercijernog HPT