

Trattamento chirurgico del morbo di Basedow: risultati in 108 pazienti



Ann. Ital. Chir., LXXVI, 1, 2005

N. Palestini, M. Grivon, G. Carbonaro,
R. Durando, M. Freddi, C. Odasso, G. Sisto,
A. Robecchi

Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche
Sezione di Chirurgia Generale
Università degli Studi di Torino
Dipartimento di Chirurgia, S.C.U. Chirurgia Generale I
A.S.O. San Giovanni Battista della Città di Torino

Introduzione

Il morbo di Basedow è caratterizzato dalla presenza di ipertiroidismo usualmente associato a gozzo diffuso; può coesistere una oftalmopatia infiltrativa, mentre altre manifestazioni extratiroidiche (mixedema pretibiale, miopatia, ecc.) sono rare. Per il trattamento dell'ipertiroidismo sono possibili diverse opzioni terapeutiche: una terapia medica con tionamidi (metimazolo o propiltiouracile), la somministrazione di radioiodio, una tiroidectomia subtotale (ST) o totale (TT). Nel 1991 Wartofsky e coll., discutendo i risultati di un'inchiesta sulla diagnosi e il trattamento della malattia di Basedow in Europa, Giappone e Stati Uniti, facevano notare che "one interesting trend identified in regard to therapy choices was the impressive decline in selection of thyroidectomy" (1). In realtà la letteratura più recente smentisce questa affermazione, dimostrando che in Europa il trattamento chirurgico conserva un ruolo ben definito (2-6) e che anche negli Stati Uniti sta recuperando interesse e indicazioni (7, 8). Ovviamente la chirurgia può costituire una valida alternativa alle altre modalità di trattamento solo se è in grado di garantire il risultato funzionale richiesto con un minimo rischio di complicazioni. L'obiettivo dello studio è la verifica di queste condizioni, in una casistica numericamente consistente proveniente da un unico centro.

Abstract

SURGICAL TREATMENT OF GRAVES' DISEASE: RESULTS IN 108 PATIENTS

Aim of the study: To evaluate morbidity and functional results of surgical treatment in patients with Graves' disease.

Methods: A retrospective study was performed in 108 patients operated on during 1993-2003. Main indications for surgery were failure of treatment with antithyroid drugs (80.6%), large goiter (46.3%) and/or severe ophthalmopathy (23.1%). Surgical procedures were extensive subtotal thyroidectomy (EST; n = 33; uni- or bilateral remnant of <2 g) or total thyroidectomy (TT; n=75). Functional results were established in 89 patients (27 EST patients and 62 TT patients) after a mean follow-up of 5.9 years.

Results: Operative mortality was zero. There were 4 (3.7%) transient unilateral recurrent laryngeal nerve (RLN) palsies and no cases of permanent RLN palsy. Temporary hypocalcemia occurred in 15 patients (13.9%) and permanent hypoparathyroidism resulted in two (1.9%). Four patients (3.7%) developed a postoperative hematoma that required reoperation. There was no significant difference in the rate of complications between EST and TT, although temporary hypocalcemia was more common following TT than EST (17.3% vs. 6.1%) and permanent hypoparathyroidism affected only TT patients. None of the patients developed recurrent hyperthyroidism; all patients are maintained on levothyroxine.

Conclusions: Surgery is an effective therapy for selected cases of Graves' disease. When performed by experienced surgeons, it can be carried out with no mortality and minimal morbidity. EST (with uni- or bilateral remnant of <2 g) and TT are both effective in order to achieve a definitive cure of hyperthyroidism.

Key words: Graves' disease, thyroidectomy, complications.

Materiale e metodo

Nel periodo compreso fra il 1 gennaio 1993 e il 31 dicembre 2003, 108 pazienti sono stati sottoposti a un intervento chirurgico per morbo di Basedow. La serie comprende 29 maschi (26,9%) e 79 femmine, di età compresa fra i 10 e i 75 anni (età media: 40 anni). La diagnosi era basata sulla presenza di segni e sintomi clinici caratteristici, confermati dai test ormonali e immunologici pertinenti e dalla diagnostica per immagini (ecografia ed eventualmente scintigrafia tiroidea).

Prima del trattamento chirurgico tutti i pazienti erano seguiti da uno o più endocrinologi. Nella maggior parte dei casi l'approccio terapeutico era stato conservativo, e prevedeva un congruo periodo di terapia con tiamidi (almeno 18 mesi) con l'obiettivo di raggiungere una stabile remissione della malattia. In realtà in 20 pazienti (18,5%) la durata del trattamento medico era stata inferiore (media: 8 mesi; estremi: 1-12 mesi), mentre negli altri 88 era compresa fra 18 mesi e 17 anni (mediana: 4 anni). Due pazienti avevano già subito una ST per la medesima patologia, rispettivamente 36 e 5 anni prima.

Le indicazioni che hanno portato alla scelta chirurgica sono schematizzate nella Tabella I. Fra quelle presenti nella tabella figura il dolore: si tratta di un caso in cui era stata ottenuta la remissione dell'ipertiroidismo, ma era comparsa una sintomatologia dolorosa locale (simile a quella della tiroidite di De Quervain) resistente alla terapia. La voce preferenza del paziente comprende le seguenti motivazioni: desiderio di una guarigione rapida e definitiva (3 casi), anche in previsione di una gravidanza (1 caso); rifiuto della terapia con radioiodio (1 caso).

Trattamento chirurgico

Al momento dell'intervento 107 pazienti erano ipertiroidici, in terapia con tiamidi (metimazolo in 99 casi, propiltiouracile in 8 casi) a dosi sufficienti per normalizzare i livelli di fT3 e fT4; in 19 casi erano stati associati dei beta-bloccanti. La preparazione è stata di rego-

la completata con la somministrazione di soluzione di Lugol nei 7-10 giorni precedenti l'intervento; negli anni più recenti i pazienti con oftalmopatia severa hanno ricevuto anche un trattamento peri-operatorio con prednisone (13 casi). Il paziente operato per sintomatologia dolorosa locale e non più ipertiroideo era in terapia con cortisonici.

All'inizio del periodo considerato il trattamento chirurgico consisteva in un'ampia resezione subtotale (Extensive Subtotal Thyroidectomy, EST), nella quale si conservavano da ciascun lato una porzione della capsula posteriore e meno di 2 g di tessuto tiroideo. Nel corso dell'anno 1996 è stato deciso di adottare la TT come intervento di elezione, pur lasciando ciascun operatore libero di effettuare delle scelte differenti a seconda della situazione. Per questo motivo anche negli anni successivi risulta eseguita qualche tiroidectomia con conservazione di un piccolo residuo (<2 g) mono- o bilaterale, a protezione del nervo laringeo ricorrente e/o delle paratiroidi. Solo nell'ultimo triennio sono state eseguite esclusivamente TT (Figura 1). Complessivamente i pazienti sottoposti a EST sono stati 33 (30,6%), mentre le TT sono state 75. Tutte le operazioni sono state eseguite in anestesia generale e con tecnica tradizionale.

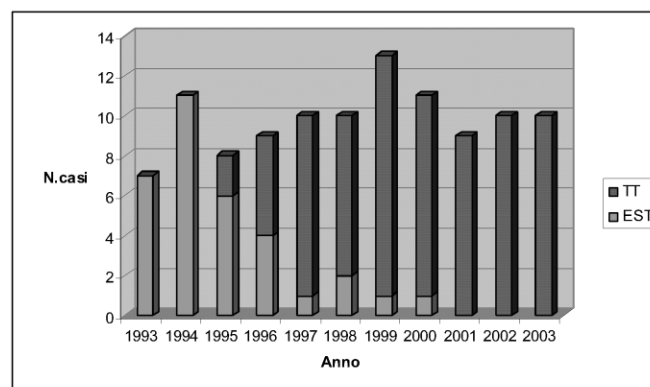


Fig. 1: Numero di tiroidectomie totali (TT) e tiroidectomie subtotali ("extensive subtotal thyroidectomy", EST) per morbo di Basedow eseguite in ciascun anno dal 1993 al 2003.

Tab. I – INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL MORBO DI BASEDOW ⁽¹⁾

Indicazione	N. casi		
	Terapia medica <18 mesi (20)	Terapia medica ≥18 mesi (88)	Totale (108)
Controllo farmacologico difficile/scarsa compliance	10 (50,0%)	21 (23,9%)	31 (28,7%)
Mancata remissione dopo congruo periodo di terapia medica	0	87 (98,9%)	87 (80,6%)
Gozzo voluminoso, disturbi da compressione, dolore	9 (45,0%)	41 (46,6%)	50 (46,3%)
Oftalmopatia severa o in peggioramento	3 (15,0%)	22 (25,0%)	25 (23,1%)
Nodo con citologia sospetta	1 (5,0%)	0	1 (0,9%)
Preferenza del paziente	4 (20,2%)	0	4 (3,7%)

⁽¹⁾ Nella maggior parte dei casi coesistono più indicazioni.

I nervi laringei inferiori sono stati sistematicamente identificati ed esposti. Anche le paratiroidi sono state sistematicamente cercate; in caso di necessità, una o più paratiroidi sono state autotrapiantate nei muscoli sternocleidomastoidei. Gli interventi sono stati conclusi col posizionamento di 1 o 2 drenaggi in aspirazione, che sono stati generalmente rimossi il giorno successivo. La maggior parte dei pazienti (92; pari all'85,2%) è stata operata da due chirurghi con elevata esperienza nel campo specifico (N.P. e M.F.); altri 4 membri dello staff hanno eseguito da 2 a 8 interventi ciascuno.

La motilità delle corde vocali è stata controllata sistematicamente da uno specialista ORL prima dell'intervento e prima della dimissione. In caso di paralisi post-operatoria del nervo laringeo inferiore i pazienti sono stati seguiti da specialisti ORL, che hanno provveduto ai successivi controlli e alla eventuale programmazione di una rieducazione logopedica. La calcemia è stata controllata in tutti i casi almeno due volte; eventuali ipocalcemie severe (calcemia corretta per i valori di albumina <4 mEq/l) e/o sintomatiche sono state trattate con calcio e se necessario anche con calcitriolo. Dopo la dimissione i pazienti sono stati seguiti con l'obiettivo di sospendere gradualmente il trattamento.

I pazienti sottoposti a EST hanno effettuato un controllo del TSH e degli ormoni tiroidei a 3-4 settimane dall'intervento. Dopo TT è stata impostata una terapia sostitutiva con l-tiroxina, curando di arrivare al dosaggio teorico di mantenimento nell'arco di 2 settimane; il TSH e gli ormoni tiroidei sono stati quindi dosati a 6 settimane dall'intervento. Successivamente tutti i pazienti sono stati ripresi in carico dagli endocrinologi che li seguivano prima dell'intervento.

L'esame istologico ha dimostrato un quadro di struma diffusa o nodulare con segni morfologici di iperfunzione, frequentemente associati alla presenza di infiltrato linfocitario. In due casi (1,9%) è stata rilevata la presenza di un microcarcinoma papillifero; in un caso (0,9%) è stato segnalato un adenoma microfollicolare.

Mortalità e morbidità operatorie

La documentazione clinica relativa a ciascun ricovero è stata controllata per verificare: 1) il risultato della larin-

goscopia post-operatoria; 2) i valori della calcemia post-operatoria e la eventuale prescrizione di una terapia calcio-vitaminica alla dimissione; 3) la registrazione di eventuali altri eventi sfavorevoli. Se l'evoluzione di una complicazione non era nota, il paziente è stato contattato ed eventualmente invitato a sottoporsi agli accertamenti opportuni.

Una paralisi ricorrente è stata considerata transitoria quando i controlli hanno documentato il recupero della motilità laringea. Le ipocalcemie post-operatorie sono state considerate significative se sintomatiche, o comunque tali da richiedere una terapia. Una diagnosi di ipoparatiroidismo permanente è stata posta nei casi che non hanno potuto sospendere l'assunzione di calcio entro 6 mesi.

Risultato funzionale a distanza

Il risultato funzionale dell'intervento è stato valutato con un questionario inviato per posta nel corso del primo semestre 2004. Le risposte pervenute sono state 89 e corrispondono all'82,4% della casistica. Le percentuali di risposta dei pazienti sottoposti a EST e a TT sono rispettivamente 81,8% (27/33) e 82,7% (62/75). Il tempo intercorso dall'intervento varia da 6 mesi a 11 anni (media: 5 anni e 9 mesi). Di uno dei pazienti è stato accertato il decesso per cause non correlate alla patologia o all'intervento (incidente stradale); la motivazione delle altre mancate risposte non è stata indagata.

Analisi statistica

Per il confronto fra proporzioni è stato utilizzato il test chi-quadrato, considerando significativa una probabilità inferiore al 5% ($p < 0,05$).

Risultati

Mortalità e morbidità operatorie

La mortalità è nulla, mentre la prevalenza di complicazioni è riportata nella Tabella II. Non si sono verificate paralisi ricorrenti permanenti, mentre il tasso di ipo-

Tab. II – COMPLICAZIONI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL MORBO DI BASEDOW, IN BASE AL TIPO DI INTERVENTO ESEGUITO.

Complicazione	EST	TT	Totale interventi	Analisi statistica
Paralisi ricorrente monolaterale transitoria	2 (6,1%)	2 (2,7%)	4 (3,7%)	$p = 0,759$
Paralisi ricorrente monolaterale permanente	0	0	0	
Ipoparatiroidismo transitorio	2 (6,1%)	13 (17,3%)	15 (13,9%)	$p = 0,208$
Ipoparatiroidismo permanente	0	2 (2,7%)	2 (1,9%)	$p = 0,863$
Emorragia post-operatoria	1 (3,0%)	3 (4,0%)	4 (3,7%)	$p = 0,759$

EST: "extensive subtotal thyroidectomy";
TT: tiroidectomia totale.

paratiroidismo permanente è dell'1,9%. Le quattro emorragie post-operatorie hanno provocato un ematoma compressivo, che si è manifestato a una distanza di tempo dalla tiroidectomia compresa fra 3 e 24 ore e ha richiesto un reintervento d'urgenza. Sebbene il tasso di complicanze associato alla EST e alla TT non presenti differenze statisticamente significative, l'ipocalcemia transitoria è comparsa con frequenza quasi tre volte maggiore dopo TT e solo in questo sottogruppo si sono verificati casi di ipoparatiroidismo permanente. Nelle EST è stata invece più frequente l'evenienza di una paralisi ricorrentiale transitoria.

Risultato funzionale a distanza

Non è stata riscontrata alcuna recidiva di ipertiroidismo. In tutti i pazienti l'intervento chirurgico ha portato a una situazione di ipotiroidismo, che impone una terapia sostitutiva con l-tiroxina.

Discussione

Il rischio di complicazioni ha ovviamente un peso non trascurabile, sia nelle decisioni riguardanti la terapia ottimale per il singolo paziente, sia nella scelta del tipo di intervento da proporre ai casi indirizzati verso una soluzione chirurgica. Una recente meta-analisi ha riportato i

risultati di 35 studi relativi a pazienti con morbo di Basedow sottoposti a ST (6703 casi) o TT (538 casi) (9). La mortalità operatoria era nulla. Una paralisi transitoria del nervo laringeo ricorrente si era verificata nel 7,7% delle 65 TT e nel 2,8% delle 3711 ST in cui il dato veniva menzionato. Una paralisi ricorrentiale permanente risultava nello 0,9% delle 538 TT e nello 0,7% delle 4180 ST che riportavano l'esito di controlli a lungo termine. Fra i casi in cui era descritta l'evoluzione della calcemia a breve termine, una ipocalcemia transitoria si era verificata nel 9,6% di 125 pazienti sottoposti a TT e nel 7,4% di 4106 ST. Un ipoparatiroidismo permanente era residuo nello 0,9% di 538 TT e nell'1,0% di 4220 ST in cui la situazione era stata seguita a lungo termine.

Un confronto fra le complicazioni riportate in alcune serie degli ultimi 10 anni e quelle riscontrate nella nostra casistica è presentato nella Tabella III. Nel complesso la morbilità risulta molto contenuta e in definitiva largamente accettabile; i nostri risultati appaiono sostanzialmente allineati con quelli della letteratura.

L'unico dato che presenta qualche contraddittorietà e merita di essere discusso è quello relativo alla prevalenza di complicazioni a carico della funzione paratiroidea nelle diverse tipologie di intervento. La meta-analisi di Palit e coll. (9) e i dati riportati da Miccoli e coll. (3) escluderebbero che la TT comporti un maggiore rischio per la preservazione della funzione paratiroidea. Al con-

Tab. III – COMPLICAZIONI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL MORBO DI BASEDOW IN ALCUNE RECENTI PUBBLICAZIONI E NELLA SERIE PRESENTATA

<i>Autore (Anno)</i>	<i>Tipo di intervento (n. casi)</i>	<i>Paralisi transitoria NLR</i>	<i>Paralisi permanente NLR</i>	<i>Ipocalcemia transitoria</i>	<i>Ipoparat. permanente</i>	<i>Emorragia post-operatoria</i>
Miccoli e coll. (3) (1996)	ST (80) TT (60)		2,5% 1,7%	3,8% 3,3%	3,8% 3,3%	
Hermann e coll. (10) (1998)	ST (63) EST(106) NT/TT (46)	7,9% 7,5% 9,3%	1,6% 1,9% 2,3%	3,2% 5,6% 10,9%	1,6% 1,9% 4,3%	
Witte e coll. (6) (2000)	ST (103) TT (47)	3,9% 0	1,0% 2,1%	4,9% 19,1%	2,9% 10,6%	
Werga-Kjellman e coll. (4) (2001)	ST/TT (322)	2,5%	0,3%	3,7%	0,6%	
Barakate e coll. (11) (2002)	ST (1246) TT (119)	0,3% 1,7%	0,4% 0,8%	4,4% 21,0%	0,1% 0,8%	1,6% 2,5%
Bilosi e coll. (2) (2002)	ST (128)	1,6%	0	13,3%	0	3,9%
Serie presentata (2004)	ST (33) TT (75)	6,1% 2,7%	0 0	6,1% 17,3%	0 2,7%	3,0% 4,0%

ST: tiroidectomia subtotale;
EST: "extensive subtotal thyroidectomy";
NT: tiroidectomia "near-total";
TT: tiroidectomia totale;
NLR: nervo laringeo ricorrente.

trario altre serie (6, 10, 11) oltre alla nostra mostrano tassi di ipocalcemia transitoria e di ipoparatiroidismo permanente più elevati dopo TT. Ciò è in accordo con un recente studio multicentrico italiano, che ha raccolto i dati di quasi 15.000 interventi sulla tiroide eseguiti per varie patologie (12). L'ipocalcemia transitoria e l'ipoparatiroidismo definitivo hanno avuto una prevalenza dell'11,8% e del 2,2% in caso di TT, mentre hanno interessato rispettivamente il 4,4% e lo 0,6% dei pazienti sottoposti a ST "con residuo bilaterale", e il 4,2% e lo 0,8% dei pazienti trattati con una ST "con residuo monolaterale". La nostra impressione è che la TT comporti effettivamente un lieve incremento del rischio di complicazioni a carico della funzione paratiroidea, e che ciò sia particolarmente giustificato nel morbo di Basedow. In questa patologia, infatti, l'ipervascolarizzazione della ghiandola e la frequente fibrosi peritiroidea rendono meno agevole la dissezione e impongono talvolta manovre di emostasi in aree critiche per la vascolarizzazione delle paratiroidi. Dobbiamo peraltro ammettere che i nostri dati mancano di significatività statistica e quindi non autorizzano alcuna conclusione.

Per quanto riguarda il risultato funzionale, tutta la letteratura più recente concorda nel ritenere che l'obiettivo del trattamento chirurgico debba essere la risoluzione dell'ipertiroidismo. In quest'ottica un intervento che porti a un ipotiroidismo programmato e facilmente correggibile con l'assunzione orale di ormone tiroideo sintetico appare preferibile a un'exeresi tiroidea finalizzata al ripristino dell'eutiroidismo, ma con una evoluzione a medio-lungo termine imprevedibile. Essendo ormai ampiamente dimostrato che il risultato a distanza è condizionato soprattutto dalla quantità di tessuto tiroideo conservato (10, 13, 14), la preferenza va attualmente alle exeresi assai ampie (con residui di 2-4 g o addirittura inferiori ai 2 g) o totali; la classica ST (con residui di 6-8 g) è generalmente considerata obsoleta, in quanto gravata sia da un rischio di recidiva oggi non più accettabile, sia da una elevata incidenza di ipotiroidismo tardivo (10, 11). La TT oltre a garantire l'assenza di recidive sembra anche in grado di influire favorevolmente sui processi autoimmunitari che costituiscono la base patogenetica della malattia (3, 5, 15). Per questo motivo si ritiene che abbia una indicazione elettiva nei pazienti con oftalmopatia grave o in progressione (3, 5), nei quali il trattamento con radioiodio comporta un rischio di peggioramento (16-18).

La serie presentata è composta sia da pazienti sottoposti ad ampie resezioni subtotali (EST), nei quali sono stati lasciati dei residui mono- o bilaterali di peso inferiore a 2 g, sia da pazienti sottoposti a TT. Nel corso del periodo esaminato la TT ha gradualmente rimpiazzato le resezioni subtotali ed è stata eseguita nella totalità dei casi operati nell'ultimo triennio. Entrambi gli interventi si sono dimostrati idonei a raggiungere il risultato funzionale richiesto, dal momento che un controllo effettuato su più dell'80% dei casi a una distanza media dall'inter-

vento di oltre 5 anni non ha fatto emergere alcuna recidiva di ipertiroidismo. Le EST non hanno consentito neppure il mantenimento di una produzione ormonale tiroidea nei limiti della norma.

Conclusioni

In mani esperte il trattamento chirurgico appare in grado di curare l'ipertiroidismo della malattia di Basedow efficacemente, e con un rischio di complicazioni molto basso e largamente accettabile. Può costituire la terapia d'elezione in pazienti selezionati, in cui si desidera una soluzione definitiva dell'ipertiroidismo e nei quali il trattamento con radioiodio non è opportuno o non garantisce un risultato adeguato: soggetti di età inferiore ai 20 anni; donne in età fertile che desiderano avere una gravidanza; casi con oftalmopatia grave o in progressione, oppure con gozzo voluminoso.

Fra le diverse modalità di intervento, una EST (con residui di peso inferiore ai 4 g) o la TT appaiono ugualmente idonee a garantire un rischio di recidiva dell'ipertiroidismo virtualmente nullo. La TT va considerata l'intervento di scelta, perché in grado di influenzare favorevolmente i processi autoimmunitari alla base dell'oftalmopatia; questo vantaggio potrebbe però essere ridimensionato da un rischio di ipoparatiroidismo permanente potenzialmente più elevato.

Riassunto

Obiettivo: Valutazione della morbilità e del risultato funzionale del trattamento chirurgico in pazienti con morbo di Basedow.

Metodi: Studio retrospettivo su 108 pazienti operati fra il 1993 e il 2003. Principali indicazioni alla chirurgia: inefficacia della terapia con farmaci antitiroidei (80,6%), gozzo voluminoso (46,3%) e/o oftalmopatia severa (23,1%). Interventi eseguiti: ampia tiroidectomia subtotale (EST; 33 casi; residuo mono- o bilaterale <2 g) o tiroidectomia totale (TT; 75 casi). Risultato funzionale valutato su 89 pazienti (27 sottoposti a EST e 62 sottoposti a TT) dopo un follow-up medio di 5,9 anni.

Risultati: Mortalità nulla. Quattro (3,7%) paralisi monolaterali transitorie del nervo laringeo ricorrente (NLR) e nessuna paralisi permanente. Ipocalcemia transitoria in 15 pazienti (13,9%) e ipoparatiroidismo permanente in due (1,9%). In 4 pazienti (3,7%) sviluppo di ematoma postoperatorio che ha richiesto un reintervento. Sebbene l'ipocalcemia transitoria sia stata più frequente dopo TT che dopo EST (17,3% vs. 6,1%) e l'ipoparatiroidismo permanente abbia colpito solo pazienti sottoposti a TT, le differenze nel tasso di complicazioni dopo EST e TT

non sono significative. Non c'è stata alcuna recidiva di ipertiroidismo; tutti i pazienti sono in terapia sostitutiva con l-tiroxina.

Conclusioni: La chirurgia costituisce una modalità di trattamento efficace per casi selezionati di morbo di Basedow. Se affidata a chirurghi esperti, può essere eseguita senza mortalità e con un minimo tasso di complicazioni. Tanto una EST (con residuo mono- o bilaterale <2 g) quanto la TT sono efficaci nell'ottenere una risoluzione definitiva dell'ipertiroidismo.

Parole chiave: Morbo di Basedow, tiroidectomia, complicazioni

Bibliografia

- 1) Wartofsky L., Glinoe D., Solomon B., Nagataki S., Lagasse R., Nagayama Y., Izumi M.: *Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States*. Thyroid, 1991; 1:129-135.
- 2) Bilosi M., Blinquet C., Goudet P., Lalanne-Mistrih M.L., Brun J.M., Cougard P.: *La thyroïdectomie subtotale de réduction reste-t-elle indiquée dans la maladie de Basedow?* Ann Chir, 2002; 127:115-120.
- 3) Miccoli P., Vitti P., Rago T., Iacconi P., Bartalena L., Bogazzi F., Fiore E., Valeriano R., Chiovato L., Rocchi R., Pinchera A.: *Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy?* Surgery, 1996; 120:1020-1025.
4. Werga-Kjellman P., Zedenius J., Tallstedt L., Träisk F., Lundell G., Wallin G.: *Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten-year experience*. Thyroid, 2001; 11:187-192.
- 5) Winsa B., Rastad J., Larsson E., Mandahl A., Westermarck K., Johansson H., Juhlin C., Karlsson A., Akerstrom G.: *Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease*. Surgery, 1994; 116:1068-1075.
- 6) Witte J., Goretzki P.E., Dotzenrath C., Simon D., Felis P., Neubauer M., Röher H.D.: *Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy. Results of a prospective, randomized trial*. World J Surg 2000; 24:1303-1311.
- 7) Alsanea O., Clark O.H.: *Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000; 29:321-337.
- 8) Söreide J.A., van Heerden J.A., Lo C.Y., Grant C.S., Zimmerman D., Ilstrup D.M.: *Surgical treatment of Graves' disease in patients younger than 18 years*. World J Surg 1996; 20:794-800.
- 9) Palit T.K., Miller C.C., Miltenburg D.: *The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis*. J Surg Res 2000; 90:161-165.
- 10) Hermann M., Roka R., Richter B., Freissmuth M.: *Early relapse after operation for Graves' disease: postoperative hormone kinetics and outcome after subtotal, near total and total thyroidectomy*. Surgery, 1998; 124:894-900.
- 11) Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T., Barraclough B., Robinson B., Delbridge L.W.: *Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves disease*. ANZ J Surg, 2002; 72:321-324.
- 12) Rosato L., Avenia N., Bernante P., De Palma M., Gulino G., Nasi P.G., Pelizzo M.R., Pezzullo L.: *Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years*. World J Surg, 2004; 28:271-276.
- 13) Sugino K., Mimura T., Ozaki O., Kure Y., Iwasaki H., Wada N., Matsumoto A., Ito K.: *Early recurrence of hyperthyroidism in patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy*. World J Surg, 1995; 19:648-652.
- 14) Ozaki O., Ito K., Mimura T., Sugino K., Ito K.: *Factors affecting thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' disease: case control study by remnant-weight matched-pair analysis*. Thyroid, 1997; 7:555-559.
- 15) Chiovato L., Latrofa F., Braverman L.E., Pacini F., Capezzone M., Masserini L., Grasso L., Pinchera A.: *Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens*. Ann Intern Med, 2003; 139:346-351.
- 16) Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., Manetti L., Tanda M.L., Dell'Unto E., Bruno-Bossio G., Nardi M., Bartolomei M.P., Lepri A., Rossi G., Martino E., Pinchera A.: *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 1998; 338:73-78.
- 17) Bonnema S.J., Bartalena L., Toft A.D., Hegedus L.: *Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres*. Eur J Endocrinol 2002; 147:1-11.
- 18) Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E., Lai A., Pinchera A.: *Relationship between management of hyperthyroidism and the course of the ophthalmopathy*. J Endocrinol Invest, 2004; 27:288-294.

Autore corrispondente:

dott. Nicola PALESTINI
S.C.U. Chirurgia Generale I
A.S.O. San Giovanni Battista della Città di Torino
Corso Bramante 88-90
10126 TORINO
Tel. e fax: 011 6647074
e-mail: npalestini@molinette.piemonte.it