



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**NEUROMONITORAGGIO  
INTRAOPERATORIO DEL NERVO VAGO  
E NERVO RICORRENTE IN CHIRURGIA  
TIROIDEA**

**INTRAOPERATIVE  
NEUROMONITORING OF VAGUS NERVE  
AND RECURRENT LARYNGEAL NERVE  
IN THYROID SURGERY**

Relatore: Chiar.mo  
Prof. Mario Guerrieri

Tesi di Laurea di:  
Gianluca Orfei

A.A. 2025/2026



## **INDICE**

### **ABSTRACT**

#### **Capitolo Primo – CENNI STORICI**

#### **Capitolo Secondo – ISTOLOGIA ED ANATOMIA**

**Paragrafo II.1 “Anatomia Macroscopica”**

**Paragrafo II.2 “Istologia ed Anatomia Microscopica”**

**Paragrafo II.3 “Vascularizzazione”**

**Paragrafo II.4 “Anatomia Topografica”**

**Paragrafo II.5 “Innervazione: Nervo Vago e Nervo Laringeo Ricorrente”**

#### **Capitolo Terzo – SEMEIOTICA MEDICA E CHIRURGICA**

#### **Capitolo Quarto – ESAMI DI LABORATORIO**

#### **Capitolo Quinto – PATOLOGIE DI INTERESSE MEDICO E CHIRURGICO**

**Paragrafo V.1 “Patologia Benigna”**

**Paragrafo V.2 “Patologia Maligna”**

#### **Capitolo Sesto – FLOW-CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA**

**Paragrafo VI.1 “PDTA”**

**Paragrafo VI.2 “Linee Guida”**

#### **Capitolo Settimo – CHIRURGIA ENDOCRINA**

**Paragrafo VII.1 “Indicazioni Chirurgiche”**

**Paragrafo VII.2 “Tipologie di Intervento Chirurgico”**

**Paragrafo VII.3 “Tecniche Chirurgiche”**

**Paragrafo VII.4 “Complicanze Post-Operatorie”**

**Paragrafo VII.5 “Sequela del Paziente Operato alla Tiroide”**

**Paragrafo VII.6 “Tecniche Para-Chirurgiche”**

#### **Capitolo Ottavo – LO STUDIO**

**Paragrafo VIII.1 “Introduzione”**

**Paragrafo VIII.2 “Razionale”**

**Paragrafo VIII.3 “Criteri di Inclusione ed Esclusione dei Pazienti”**

**Paragrafo VIII.4 “Procedimento Standardizzato Extra- e Intra-Operatorio”**

**Paragrafo VIII.5 “Interpretazione del Segnale”**

**Paragrafo VIII.6 “Analisi Statistica”**

**Paragrafo VIII.7 “Discussione dei Risultati”**

**Paragrafo VIII.8 “Conclusione”**

## **ABSTRACT [ITA]**

La chirurgia tiroidea ha rappresentato fin dagli albori una avvincente sfida per chiunque si avvicinasse a tale campo. Numerose sono le complicanze a cui il paziente va incontro durante chirurgia: tra queste vi è la lesione ricorrente, causa di paralisi cordale monolaterale o bilaterale. Il presente Studio ha l'obiettivo di valutare l'impatto del neuromonitoraggio nel prevenire tale complicanza.

Studio retrospettivo monocentrico.

Sono stati operati 412 pazienti nel periodo 01/2023-04/2026 presso la SOD "Clinica Chirurgica Generale e d'Urgenza" dell'AOUdM: 90 senza I-IONM e 322 con I-IONM.

Non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

Il neuromonitoraggio sembra non essere d'aiuto nel prevenire la paralisi ricorrente. Tuttavia, rimane una tematica medico-legale e deontologica al di fuori della presente trattazione meritevole di approfondimento clinico ed ulteriori riflessioni.

## **ABSTRACT [ENG]**

Thyroid Surgery has been challenging for all surgeons attempting it. Among all the complications that can occur during surgery, Recurrent Laryngeal Nerve (RLN) lesion is frequent and causes vocal cord palsy (VCP). The aim of this Study is to value the impact of Intermittent-IntraOperative NeuroMonitoring (I-IONM) on its prevention.

Monocentric retrospective study.

Between January, 2023 - April, 2026 a total of 412 patients underwent thyroid surgery at General Surgery Clinic of AOUDM: of those, 90 without and 322 with I-IONM.

No statistically significant difference was found between the two groups.

Neuromonitoring doesn't seem to help surgeons prevent VCP. Anyway, a medico-legal and deontological aspect out of this document deserves to be explored.

## Capitolo Primo – CENNI STORICI [a]

«The extirpation of the thyroid gland ... typifies, perhaps better than any operation, the supreme triumph of the surgeon's art...is there any operative problem ... which has cost so much thought... and so many lives before its ultimate solution was achieved?» [1]

Così William Halsted, celebre chirurgo statunitense, commenta gli avvenimenti storici riguardanti la chirurgia della ghiandola tiroide, così ricca in peripezie ed in contributi umani e scientifici frutto di un lavoro che ha attraversato i secoli.

Ufficialmente denominata «glandula thyroidea» (dal greco antico «thyreos»/«θυρεοειδής», letteralmente «scudo»/«a forma di scudo» perché somigliante ad antichi scudi utilizzati dai Greci Antichi) solo dall'anatomista Thomas Warthon (County Durham, 1614 - Londra, 1673) [2], già l'enciclopedista e medico Aulo Cornelio Celso (? , 25 a.C. - ?, 45 d.C. ca) nella Antica Roma del I secolo d.C. aveva compreso la pericolosità di un approccio chirurgico nei suoi confronti riportando le proprie riflessioni nel “De Medicina”, unico trattato superstite del “De Artibus” andato perduto.

Queste osservazioni rimasero nascoste nei Secoli bui del Medioevo.

Nella Cordoba capitale dell'omonimo califfato della Spagna musulmana governata dagli Arabi operava Abū l-Qāsim Khalaf ibn 'Abbās al-Zahrāwī (Madīnat al-Zahrā, 936 – Cordova, 1013): latinizzato Albucasis, il celebre chirurgo e medico di corte all'interno della sua opera principale “al-Taṣrīf li-man ‘agiza ‘an al-ta’līf” ultimata nell'anno 1000 descrive diverse procedure chirurgiche tra cui «l'estirpazione dei tumori che vengono sulla gola» e la «puntura esplorativa» con lo strumento «midas» precursore delle odierne tecniche di agoaspirazione ed agobiopsia. [3]

Successivamente, nel XII secolo la Scuola Medica Salernitana propose l'utilizzo di setoni per indurre suppurazione ed alghe secche o bruciate per la cura del gozzo. [4]

Nel 1543 Andrea Vesalio (Bruxelles, 1514 – Zante, 1564) per primo descrive all'interno del suo celebre trattato “De humani corporis fabbrica” i rapporti anatomici di una struttura denominata «glandulae laryngi» deputata alla produzione di un liquido che

lubrificasse la laringe mentre Leonardo da Vinci (1452 – Amboise, 1519) ne tenta l'illustrazione nei suoi "Quaderni d'Anatomia". [2]

Nella Francia che aveva bandito la chirurgia della tiroide su ordine della Académie Royale de Chirurgie, due chirurghi si contendono la paternità del primo intervento di tiroidectomia totale storicamente descritto nella sua completezza. Nell'anfiteatro dell'Hôtel Dieu di Parigi (il più antico ospedale parigino), Pierre Joseph Desault (Magny-Vernois, 1738 - Parigi, 1795) opera il 20 Maggio 1792 una ragazza di vent'anni [5]; nello stesso teatro operatorio Guillaume Dupuytren (Pierre-Buffière, 1777 - Parigi, 1835) all'epoca capo chirurgo dell'equipe ne rivendica il primato a seguito di un intervento eseguito nel 1808 su una ragazza di ventotto anni (da segnalare che replicò l'atto chirurgico solo undici anni dopo). [6]

Allievo di Christian Albert Theodor Billroth (Bergen auf Rügen, 1829 - Opatija/Abbazia, 1894) fu Emil Theodor Kocher (Berna, 1841 - Berna, 1917): grazie ad una meticolosa emostasi per mezzo di una pinza da egli stesso inventata (pinza Kocher) minimizzò il ricorrere all'arcaica usanza di adoperare massive legature vascolari che solo ledevano le strutture circostanti e seguendo i dettami dell'asepsi recentemente introdotta nel panorama scientifico ridusse mortalità (dal 75% del 1872 a meno dello 0,5% nel 1912) e complicanze su una casistica di più di 5000 tiroidectomie all'attivo conferendo il proprio eponimo alla tradizionale procedura chirurgica. [7] [8]

Inoltre, parlò di «cachexia sturmipriva» (l'odierno cretinismo) come spiegazione all'alterazione dello stato mentale comparsa in pazienti che avevano subito l'asportazione totale della tiroide suggerendo di riservare una resezione totale nei confronti di quei casi in cui non è possibile effettuare tecnicamente o indicata la resezione parziale della ghiandola. [9]

Per il suo contributo sulla chirurgia della ghiandola tiroidea fu insignito del Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina nel 1909.

Inoltre, lo stesso Billroth dopo venti interventi di estirpazione eseguiti nel 1869 scrive «whether human beings can survive it has not been yet determined» («se gli esseri umani possano sopravvivere non è ancora stato acclarato»). [10]

Già citato nell'introduzione al presente Capitolo, William Steward Halsted (New York City, 1852 - Baltimore, 1922), anch'egli allievo di Billroth a Vienna, scrive nel 1920 l'equivalente moderno di una review dal titolo "The operative story of goitre - the author's operation" e spiega così il differente tasso di mortalità tra i due chirurghi: «the explanation probably lies in the operative methods... Kocher, neat and precise, operating in a relatively bloodless manner, scrupulously removed the entire thyroid gland doing little damage outside its capsule. Billroth, operating more rapidly and, as I recall, with less regard for the tissues and less concern for hemorrhage...». [11]

Nell'Italia dell'Ottocento, Luigi Porta (Pavia, 1800 - Pavia, 1875) fu il primo al mondo a descrivere ed operare la legatura della arteria tiroidea inferiore sia isolata (la legatura della sola arteria tiroidea superiore era già stata descritta) sia congiuntamente all'arteria tiroidea superiore per la riduzione volumetrica della ghiandola preliminarmente all'estirpazione 11 gozzi nel periodo 1835-1850 [12]; successivamente Enrico Bottini (Stradella, 1835 - Sanremo, 1903), subentrato al suo Maestro nel ruolo di capo della Clinica Chirurgica di Pavia, ampliò la casistica operatoria nel periodo 1868-1883 rilevando una mortalità del 16,6% su 18 interventi chirurgici condotti. [13] [14]

Durante il Novecento la tecnica classica si perfezionò ulteriormente: nel 1938 Frank Lahey (Haverhill, 1880 - Boston, 1953) descrisse una «two-staged operation» consigliando la legatura distale («pole ligation») della arteria tiroidea inferiore per limitare le lesioni al nervo laringeo ricorrente («... complications such as tetany and recurrent-nerve injury have been virtually eliminated»). [15]

A fianco dei progressi della moderna tecnica chirurgica, anche le metodiche diagnostiche in cito- ed isto-patologia e nel campo dell'imaging (es. ecografia) compiono passi in avanti. Soprattutto sul fronte della farmacologia la fervida ricerca si carica di un crescente interesse: nel 1914 fu scoperta la tiroxina [16] e nel 1965 fu sviluppato il propranololo successivamente utilizzato come tireostatico [17].

Il futuro guarda alla riduzione dell'impatto estetico dell'incisione chirurgica, l'ampliamento delle indicazioni alle tecniche mininvasive e lo sviluppo di tecniche complementari o alternative alla convenzionale chirurgia al fine di ridurre quanto più possibile lo stress peri-operatorio a carico del paziente.

## Capitolo Secondo – ISTOLOGIA ED ANATOMIA

### Paragrafo II.1 “Anatomia Macroscopica” [a] [b]

In profondità rispetto alla cute vi è il platisma.

Esempio unico di “muscolo cutaneo” perché interamente confinato nello spessore sottocutaneo, è innervato dal nervo faciale (VII) e si inserisce prossimalmente sul margine inferiore ed arrotondato del corpo della mandibola così da coprire la superficie antero-laterale del collo e la fascia cervicale superficiale; questa, sdoppiandosi, avvolge lo sternocleidomastoideo, muscolo laterale del collo.

Più in profondità la fascia cervicale media (o lamina pre-tracheale) avvolge anch'essa sdoppiandosi in senso medio-laterale i muscoli sottoioidei, muscoli anteriori del collo: sternoioideo (nastriforme, dalla faccia posteriore del manubrio dello sterno e dall'estremità sternale della clavicola verso la parte mediale del margine inferiore dell'osso ioide) e omoioideo (muscolo digastrico con ventre superiore ed inferiore posti in continuità da un tendine intermedio, dall'incisura della scapola all'estremo laterale del margine inferiore dell'osso ioide) su un piano superficiale, sternotiroideo (nastriforme, anteriormente al lobo laterale della tiroide, dalla faccia posteriore della prima cartilagine costale e del manubrio sternale verso la linea obliqua della cartilagine tiroidea della laringe) e tiroioideo (dalla linea obliqua della cartilagine tiroidea della laringe verso il margine inferiore dell'osso ioide) su un piano profondo.

Tranne quest'ultimo, innervato dal ramo anteriore di C1, tutti gli altri muscoli sono innervati dall'ansa cervicale del plesso cervicale (C1-2-3).

Infine, la fascia cervicale profonda (o prevertebrale) copre i muscoli profondi del collo (muscolo lungo della testa, muscolo lungo del collo, muscolo retto anteriore della testa, muscolo retto laterale della testa) anteriormente, i muscoli scaleni lateralmente ed i muscoli propri del dorso posteriormente insieme ai metameri cervicali della colonna vertebrale (C1-C7).

Queste fasce corrispondono alle tre lamine di suddivisione della fascia cervicale.

La ghiandola tiroide è un organo impari e mediano nella loggia viscerale del collo: di colorito grigio rossastro, superficie liscia e consistenza molle, l'organo indenne da patologia pesa 25 g circa.

È costituita da due lobi laterali di dimensioni 5x3x2 cm collegati da un istmo di 1,25 cm. I primi sono a forma di piramide con base inferiore all'altezza del quinto anello tracheale ed apice (detto anche "corno") che tocca la linea obliqua della cartilagine tiroidea: presentano una faccia antero-laterale (convessa), una faccia mediale (concava) ed una faccia posteriore così come un margine anteriore, postero-laterale e postero-mediale. Il secondo passa al davanti del secondo anello tracheale.

A protezione è posta una capsula fibrosa: rivestita dalla guaina peri-tiroidea (detta "viscerale" perché avvolge anche vasi), ne è separata per interposizione dello spazio "pericoloso" peri-tiroideo (definito così poiché attraversato da vasi sanguigni che garantiscono l'apporto ematico alla ghiandola ramificandosi della profondità del suo parenchima) garantendo la possibilità di percorrere un agevole piano di clivaggio in occasione di chirurgia.

Tale guaina risulta indipendente seppur intimamente connessa alla fascia cervicale media dalla quale risulta essere separata grazie all'interposizione di tessuto connettivo.

Pertanto, la sua faccia anteriore è liscia mentre dalla faccia posteriore emergono propaggini fibrose: il legamento sospensore o mediano della tiroide (o di Grüber) si porta dalla porzione della guaina peri-tiroide che protegge l'istmo alla faccia anteriore della cartilagine cricoidea, i legamenti tiroidei laterali interni ulteriormente divisi in mediale (o di Sappey) e laterale (o di Berry) dalle porzioni laterali della guaina (a protezione dei lobi) si ancorano su cartilagine cricoidea e primi anelli tracheali, i legamenti tiroidei laterali esterni (o di Sebilleau) verso il margine esterno dei lobi tiroidei si continuano nella guaina carotidea che avvolge il fascio vascolo-nervoso del collo.

Questi contribuiscono a formare i mezzi di fissità della ghiandola contribuendo a renderla solidale con le altre strutture viciniori consentendo un movimento consensuale per deglutizione e fonazione.

Variante anatomica più rappresentata è il lobo piramidale o piramide di Morgagni (o di Lalouette): residuo dell'estremo inferiore del dotto tireoglossa, protrude dal margine superiore dell'istmo dirigendosi cranialmente ed addossandosi alla trachea. [18]

## **Paragrafo II.2 “Istologia ed Anatomia Microscopica” [b] [c] [d]**

La tiroide è exemplum di organo ad organizzazione follicolare.

È rivestita da una capsula che emette setti come propaggini di tessuto fibroso che approfondendosi nel parenchima ghiandolare lo segmentano in lobuli composti da 20-40 follicoli di dimensioni di 50-90 nm.

Ogni follicolo è rivestito da un epitelio monostratificato di cellule di origine endodermica che disegnano un lume (cavità follicolare) ripieno di una glicoproteina iodata PAS+ di consistenza gelatinosa (la colloide).

I tireociti modificano la propria altezza secondo l'attività funzionale della ghiandola: in condizioni di ipofunzionalità un epitelio appiattito disegna macrofollicoli (follicoli grandi e quiescenti caratterizzati dall'accumulo di colloide densa e fortemente eosinofila) mentre nei casi di ipofunzionalità un epitelio cilindrico delimita microfollicoli (follicoli piccoli ed attivi con una sostanza colloide scarsa e di consistenza ridotta).

Tali cellule presentano un polo apicale con microvilli aggettanti nel lume follicolare mentre poggiano su una membrana basale che le separa da uno stroma fibroso con vasi sanguigni.

Le cellule C, impropriamente definite “parafollicolari” poiché un tempo ritenute collocarsi nell'interstizio senza raggiungere il lume del follicolo, isolate o in piccoli gruppi sono intercalate sparsamente tra le cellule follicolari: di derivazione ectodermica dalla cresta neurale, si riconoscono perché voluminose, rotondeggianti, di aspetto più chiaro quando colorate con EE in microscopia ottica ed ancora più evidenti per mezzo di colorazioni apposite come l'argento o l'immunoistochimica; alla microscopia elettronica si mostrano ricche di piccoli granuli densi in un citoplasma con apparato di Golgi peri-nucleare e RER.

### **Paragrafo II.3 “Vascolarizzazione” [a] [b]**

L'organo risulta vascolarizzato da tre peduncoli arteriosi che formano reti anastomotiche visibili sulla superficie della ghiandola a livello dello “spazio pericoloso”.

L'arteria tiroidea superiore è una diramazione dell'arteria carotide esterna: superata la guaina peritiroidea, si divide nei rami ghiandolari anteriore (da cui emergono rami istmici a formare l'emiarcata sopraistmica) e posteriore.

L'arteria tiroidea media o ima (o di Neubauer), quando presente, può originare dal tronco brachiocefalico.

L'arteria tiroidea inferiore emerge dal tronco tireocervicale della arteria succlavia: un suo ramo ghiandolare mediale si anastomizza con il controlaterale formando la rete sottoistmica, un ramo ghiandolare posteriore partecipa all'apporto ematico delle paratiroidi, un ramo ghiandolare inferiore vascolarizza il polo inferiore dei lobi e si anastomizza con il ramo anteriore dell'arteria tiroidea superiore superiore.

Da reti peri-follicolari (che nello spazio pericoloso formano un plesso) originano le vene tiroidee superiori e medie verso la vena giugulare interna; le vene tiroidee inferiori originano da plessi nello spazio pre-tracheale diretti verso le vene brachiocefaliche.

I vasi linfatici nascono da reti peri-follicolari percorrendo i setti connettivali della capsula portandosi ai linfonodi prelaringei.

### **Paragrafo II.4 “Anatomia Topografica” [b]**

I lobi tiroidei sono in rapporto antero-mediale con la fascia cervicale media (muscoli sottoioidei) ed antero-laterale con la fascia cervicale superficiale (muscolo sternocleidomastoideo), medialmente con trachea (prevalentemente lobo sx) ed esofago (maggiormente lobo dx), posteriormente con l'arteria carotide comune (fascio vascolo-nervoso del collo); l'istmo anteriormente con la fascia cervicale media, medialmente in continuità con il parenchima ghiandolare, posteriormente si addossa alla trachea.

Rapporto topografico variabile con le paratiroidi secondo loro numero e distribuzione.

Del rapporto con NV e NLR si discuterà in seguito (vedi dopo).

## **Paragrafo II.5 “Innervazione: Nervo Vago e Nervo Laringeo Ricorrente” [a] [b]**

La tiroide crea un intimo rapporto anatomico con alcune strutture nervose.

Il nervo laringeo ricorrente è un ramo del nervo vago (X) che porta fibre sensitive, motorie e parasimpatiche alle strutture laringee: dopo avere circondato l'arco aortico ed avere attraversato il ligamentum arteriosum a sinistra e la succlavia a destra, il nervo ricorre verso l'alto percorrendo l'angolo diedro disegnato dal solco tracheo-esofageo, si dispone dietro al margine posteriore della ghiandola ed incrocia l'arteria tiroidea inferiore (ATI) bilateralmente; infine, si porta mediamente collocandosi lateralmente al legamento di Berry (i 2 cm distali extra-laringei del NLR erano un tempo considerati «danger area», cioè la regione a più alto rischio iatrogeno).

Quest'ultimo, pur rappresentando un importante punto di repere per l'identificazione visiva del nervo e tappa preliminare per l'avvio della procedura chirurgica (momento di «encountering») non può essere però come assiomatico: se è vero che le strutture si incontrano nel loro percorso, è altrettanto doveroso affermare che la letteratura scientifica ha descritto finora solamente 28 varianti anatomiche tra NLR ed ATI.

È stata descritta l'assenza (agenesia o atresia) unilaterale o bilaterale della ATI.

Altro rapporto anatomico è con il tubercolo di Zuckerkandl. Estensione postero-laterale della tiroide, può essere presente mono- o bilateralmente con dimensioni diverse e classificato secondo Pellizzo in Grado 0/1,2 e 3 [19]; sembra derivare dai corpi ultimobranchiali, residui dell'endoderma della porzione ventrale della quarta tasca faringea e del vestigio della quinta tasca faringea. [20] Già nel 1938 [21] era stata compresa da osservazioni anatomiche la relazione topografica tra questo «processus posterior glandulae thyroideae» [22] ed il NLR: il NLR è frequentemente passante tra la trachea ed il tubercolo che si pone come «constant anatomical landmark» [19].

Inoltre, la differenza topografica è anche tra le due metà sagittali: a sinistra il NLR ha un andamento più verticale e profondo rispetto a destra dove si mantiene obliquo e più ventrale. Le ghiandole paratiroidi superiori si trovano su un piano posteriore rispetto al NLR mentre le paratiroidi inferiori risultano essere più superficiali ad esso. Pertanto, anche considerando il decorso più ventrale assunto dalla arteria carotide comune destra rispetto alla sinistra, i linfonodi para-tracheali si dispongono sia anteriormente sia posteriormente al NLR di destra mentre solo anteriormente al NLR di sinistra.

### **Capitolo Terzo – SEMEIOTICA MEDICA E CHIRURGICA**

L'anamnesi, nella sua componente patologica e familiare, rappresenta un momento chiave nella valutazione del paziente con patologia tiroidea: possono essere riferiti senso di peso o di corpo estraneo, disfagia, dispnea, disfonia o voce rauca (sclerofonia).

L'esame obiettivo dell'organo si integra a quello generale del collo.

L'ispezione viene condotta frontalmente e lateralmente al paziente: notare eventuali alterazioni di colorito e trofismo della cute, turbe del comportamento, espressione del volto; particolare riguardo verso il cavo orale e i bulbi oculari.

Nella palpazione bi-manuale il medico si dispone alle spalle del paziente seduto: con il secondo e terzo dito valuta la ghiandola usualmente non palpabile.

Di un eventuale lesione si considerino dimensioni, localizzazione, mobilità sui piani superficiali e profondi, consistenza, superficie e margini, pulsatilità, segni di flogosi (rubor, tumor, calor, dolor, functio laesa) e transilluminazione magnificati dalla deglutizione di pochi sorsi d'acqua che sposta verso l'alto la ghiandola consensualmente alle strutture laringo-tracheali ad essa solidali: un aumento di consistenza e la scarsa mobilità possono orientare verso il sospetto di malignità.

In questa fase possono rendersi clinicamente evocabili nei casi di gozzo retrosternale "plongéant" il Segno di Marañón (un arrossamento cutaneo con vivace dermografismo dovuto a riflesso vasomotorio) ed il Segno di Pemberton (congestione venosa con pletora al volto dopo sollevamento degli arti superiori a seguito dello spostamento della massa in mediastino simulando la Sindrome della Vena Cava Superiore). [23]

Con l'auscultazione è possibile verificare la presenza di un soffio tiroideo ("thrill") dato dalle turbolenze dell'iperafflusso ematico alla lesione ipervascolarizzata.

In particolare, è necessario prestare attenzione alle manifestazioni patognomiche di alcuni quadri patologici: l'oftalmopatia basedowiana con flogosi e proptosi del bulbo oculare si manifesta attraverso i segni clinici di Boston (movimenti palpebrali superiori scattanti guardando in basso), Dalrymple (retrazione della palpebra superiore), Stellwag (ammiccamento incompleto e poco frequente) e Von Graefe (tardo movimento della

palpebra superiore nel seguire il bulbo oculare in senso longitudinale) [24]; da segnalare il Segno di Kocher (retrazione spastica della palpebra superiore durante fissazione) ed il Segno di Möbius (mancanza di convergenza simultanea nell'inseguimento in senso latero-mediale).

Nei quadri clinici di ipotiroidismo molto frequente è il Segno di Hertoghe, cioè l'assottigliamento fino alla perdita del terzo laterale delle sopracciglia.

A completamento dell'esame obiettivo si effettua l'esame dei linfonodi del collo alla ricerca di linfadenopatie e linfadenomegalie valutando le stazioni sotto-mentoniere, sotto-mandibolari, parotidiche, pre-auricolari, retro-auricolari, cervicali superficiali e profonde, occipitali e sovra-claveari.

I linfonodi cervicali si organizzano in sei livelli: sotto-mentoniero (Ia) e sotto-mandibolare (Ib), giugulari superiori (II) dal terzo superiore della vena giugulare interna fino alla biforcazione carotidea e l'osso ioide (IIa se antero-mediali e IIb se postero-mediali al nervo accessorio spinale), terzo medio della vena giugulare interna (III) tra la biforcazione carotidea ed il muscolo omoioideo, terzo inferiore vena giugulare interna (IV) tra il muscolo omoioideo e la clavicola, spinali e dell'arteria cervicale trasversa (V) tra clavicola e margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e muscolo trapezio (Va se superiormente e Vb se inferiormente al ventre posteriore del muscolo omoioideo), peri-tiroidei e para-tracheali e pre-cricoidei e ricorrenti (VI); descritto un Livello VII per i linfonodi infra-claveari e del mediastino superiore.

## Capitolo Quarto – ESAMI DI LABORATORIO [e]

La valutazione della funzionalità tiroidea è frequentemente prescritta per una migliore valutazione clinica dell'assistito a seguito di un'attenta anamnesi ed uno scrupoloso esame obiettivo.

Ad oggi, la maggior parte dei laboratori analisi accreditati offre come prestazione il TSH Reflex (“riflesso”) su sangue venoso periferico.

Dapprima si considera il valore dell'ormone tireotropo-stimolante “TSH” (v.n. 0,5-4,5 mUI/L): se alterato, si ricercano le frazioni libere di tri-iodo-tironina “fT<sub>3</sub>” (v.n. 2,5-5 pg/mL) e tetra-iodo-tironina “fT<sub>4</sub>” (v.n. 8-18 pg/mL) a completamento della flow-chart.

Inoltre, può essere richiesto dal medico curante o specialista il dosaggio su siero di tireoglobulina “Tg”, calcitonina, calcemia (v.n. 9-11 mg/dL) ed anticorpi singolarmente o all'interno di pannelli predisposti.

Per le neoplasie non esistono marcatori specifici: solo per il carcinoma midollare in caso di aumento della calcitonina è possibile eseguire il test alla pentagastrina (0,5 µg/kg in 5 s) o al calcio gluconato EV per differenziare forme neoplastiche (con aumento) e non neoplastiche (assenza di risposta allo stimolo).

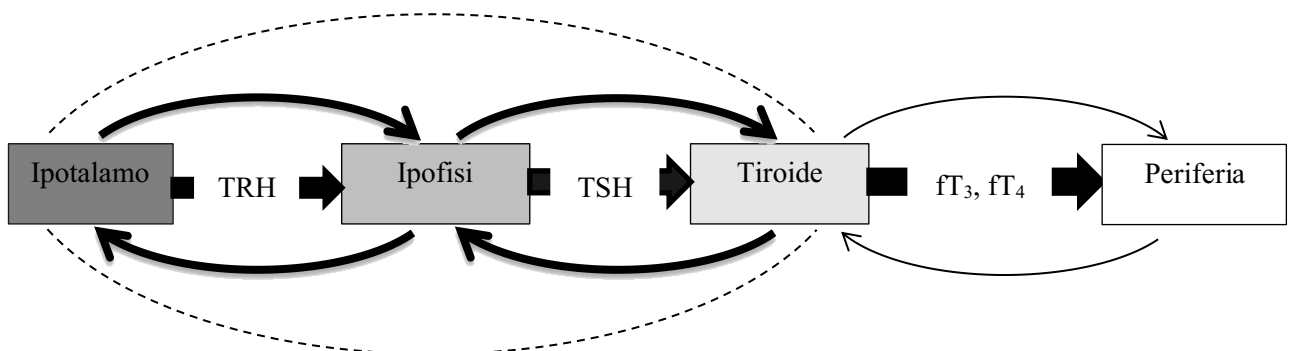


Figura 4.1 “Asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola-periferia con meccanismi di feedback”

## Capitolo Quinto – PATOLOGIE DI INTERESSE MEDICO E CHIRURGICO

### Paragrafo V.1 “Patologia Benigna” [a][e][e]

#### Anomalie Congenite

Il dotto tireoglossso va in contro a processi di evaginazione, allungamento caudale e canalizzazione per poi obliterarsi, atrofizzarsi a sei settimane di gestazione.

La sua estremità prossimale esita in una depressione denominata forame cieco localizzata sul solco terminale tra corpo e radice della lingua.

La sua incompleta regressione può presentarsi ivi come *cisti* (lesione disembrigenetica contenente secrezione chiara e mucinosa che può infettarsi) o *tiroide linguale* (tessuto tiroideo ectopico come una tumefazione dura a mucosa intatta).

È stata descritta l'evoluzione neoplastica dello stesso (*tumore del dotto tireoglossso*).

Di possibile diagnosi a qualsiasi età per mezzo di ispezione del cavo orale o incidentalmente con imaging per altro quesito diagnostico, sono frequentemente asintomatici. La terapia è medica o chirurgica.

#### Gozzo

Il *Gozzo Semplice* è un modesto aumento volumetrico omogeneo, diffuso e simmetrico della ghiandola, senza noduli, da mancanza cronica di iodio o da sostanze gozzigene naturali della famiglia delle Brassicaceae (o Cruciferae) come cavoli, cavolfiori, cavoletti, rape contenenti isotiocianati [SCN]<sup>-</sup> che inibiscono il trasporto dello ioduro: è classificato da un punto di vista epidemiologico in endemico (se affligge meno del 10% della popolazione in una determinata area geografica con carenza di iodio) o sporadico.

All'anamnesi asintomatico (*Non Tossico*) con possibili sintomi compressivi L'eutiroidismo è confermato dalle analisi biochimiche e strumentali.

Alla prima fase iperplastica con cellule colonnari strette ed impilate in follicoli di dimensioni variabili segue una fase di involuzione colloidale in caso di apporto di Iodio con ghiandola ingrandita, superficie taglio marrone e traslucida, cellule follicolari appiattite e cuboidali (*Colloide*).

La terapia è a base di radioiodio o chirurgica se non responsivo o non candidabile a terapia medica o perché grande, compressivo, a rapida crescita con sospetto neoplastico.

Il *Gozzo Multinodulare* è un gozzo semplice eutiroideo di lunga durata che a seguito di episodi ripetuti di iperplasia ed involuzione mostra un aumento volumetrico irregolare con comparsa di noduli iperfunzionanti.

I sintomi di ipertiroidismo subclinico (se *Tossico*) sono meno frequenti rispetto ad effetto massa, disfagia, disfonia e/o sindrome vena cava superiore (se *Non Tossico*). All'esame obiettivo l'ingrandimento si mostra polilobulato ed asimmetrico, il laboratorio conferma TSH ridotto ed ormoni tiroidei aumentati, l'ecografia localizza e quantifica i noduli mentre la scintigrafia li differenzia (caldi con captazione irregolare dello Iodio) dal restante parenchima ghiandolare (freddo).

L'esame istopatologico rivela noduli irregolari con sostanza colloide bruna e gelatinosa in quantità variabile e presenza di emorragia, fibrosi, necrosi, calcificazioni, alterazioni cistiche; follicoli con colloide delimitati da epitelio piatto inattivo con aree di iperplasia follicolare, modificazioni degenerative (stress fisico), assenza di capsula.

La terapia è primariamente chirurgica o, laddove controindicata, radiometabolica.

#### *Malattia di Plummer*

Il *Gozzo Uninodulare Tossico* colpisce si caratterizza per la presenza di un adenoma follicolare iperfunzionante e funzionalmente autonomo a seguito di mutazioni somatiche a carico del recettore del TSH all'interno di un gozzo di lunga durata.

La cascata trasduzionale conduce alla sintesi degli ormoni tiroidei anche in assenza del ligando (TSH): in un contesto di tireotossicosi subclinica (TSH soppresso con aumento di fT<sub>3</sub> e fT<sub>4</sub>), l'attenzione si concentra sulla solitaria tumefazione tiroidea palpabile poi investigato tramite ecografia ed anatomia patologica che mostrano un'area nodulare capsulata formata da epitelio follicolare circondata da parenchima ghiandolare normale.

La terapia è medica a base di radioiodio, chirurgica o ablativa.

#### *Morbo di Basedow-Graves-Flajani*

Il Morbo di Graves (abbr.) è una patologia autoimmune. Colpisce giovani di 30-40 anni con rapporto M:F di 1:10. Alla predisposizione genetica (es. HLA DR3 e DQA10501) si aggiungono fattori ambientali (es. stress) ed ambientali.

L'esame obiettivo conferma clinicamente quanto riportato all'anamnesi: aumento volumetrico simmetrico e diffuso della ghiandola di consistenza soffice alla successiva palpazione, esoftalmo per oftalmopatia infiltrativa da proliferazione di fibroblasti e

GAG nello spazio fibro-adiposo retro-orbitario con edema, tumefazione o paralisi a carico dei muscoli extra-oculari, i segni clinici di ipertiroidismo, dermatopatia infiltrativa o “mixedema pretibiale” (ispessimento cutaneo duro negativo alla digitopressione con margini regolari e superficie a buccia d’arancia con colorito variabile dal rosa chiaro al brunastro), coilonichia e/o acropachia.

Gli esami di laboratorio confermano l’ipertiroidismo clinico (TSH ridotto, fT<sub>3</sub> e fT<sub>4</sub> aumentati) rivelando la positività anticorpale verso TSH-R (TSI immunoglobulina tireostimolante) con ruolo patogenetico e verso tireoglobulina (TgAb) e tireoperossidasi (TPOAb) considerati un epifenomeno della patologia.

L’imaging conferma quanto finora descritto: tiroide diffusamente captante alla scintigrafia con <sup>99</sup>Tc.

L’esame istologico definitivo su peso operatorio conferma la diagnosi clinico-strumentale: aspetto carnoso al taglio, iperplasia ed ipertrofia delle cellule follicolari, cellule più alte ed affollate formano piccole papille senza asse fibro-vascolare (differenza con PTC) che aggettano nel lume del follicolo dislocando la colloide (che è pallida con margini festonati come per aspetti di riassorbimento), infiltrato linfoide interstiziale

La terapia è sia medica con propiltiouracile o metimazolo, Lugol o ioduro potassio (sopprimono rilascio ormoni), tiroxina (previene ipotiroidismo e riduce dimensioni), propanolo (riduce frequenza cardiaca e tremore), radioiodio (in adulto anziano se complicanze cardiovascolari o grandi dimensioni ma non in giovane o gestante) sia chirurgica (non responsivo terapia medica, giovane età, sospetto malignità)

### Tiroiditi

Fenomeni di *tiroidite acuta* si rendono clinicamente evidenti a causa dell’improvviso e massivo rilascio in circolo di ormoni tiroidei prima isolati nei follicoli ora distrutti. L’imaging consente di visualizzare la flogosi come area di ipoecogenicità in un parenchima altrimenti sano; l’Anatomia Patologica conferma l’infiltrato infiammatorio e la distruzione dei follicoli. La terapia è sintomatica ed eziologica laddove possibile.

*La Tiroidite Subacuta Linfocitaria Indolore* è ritenuta essere una patologia autoimmune: colpisce specialmente donne di mezz’età TPOAb+ con storia di malattie autoimmuni

e/o dopo gravidanza (*Tiroidite Post-Partum*) che non riferiscono sintomi (*Silente*) o rivelano di sintomi compatibili con lieve ipertiroidismo transitorio.

L'esame obiettivo mostra una ghiandola normale all'osservazione ed un possibile ingrossamento simmetrico percepibile alla palpazione. A conferma, l'Anatomia Patologica mostra una infiltrazione linfocitaria con centri germinativi e follicoli tiroidei collassati in assenza di fibrosi. Può andare incontro a risoluzione spontanea.

*La Tiroidite Subacuta Granulomatosa di De Quervain* ha eziologia ignota: l'ipotesi virale è confermata dall'anamnesi positiva per un recente episodio infettivo virale acuto delle alte vie respiratorie. Febbricola, un forte dolore improvviso con recrudescenza alla palpazione con irradiazione a mandibola ed orecchio che colpisce un maschio adulto (rapporto M:F di 1:4) e la presentazione nei mesi estivi guidano il sospetto clinico. L'esame obiettivo non è dirimente, il laboratorio rivela  $fT_3$  e  $fT_4$  elevati con TSH basso, l'ecografia mostra aree ipoecogene compatibili con flogosi. L'Anatomia Patologica parla di lesione di consistenza duro-elastica e colore brunastro con infiammazione granulomatosa e contestuale distruzione dei follicoli sostituiti inizialmente da neutrofili e microascessi e poi da aggregati di linfociti, macrofagi attivati (patognomoniche sono le cellule giganti multinucleate) e plasmacellule; in fase avanzata vi è fibrosi riparativa. La patologia è autolimitante.

Terapia sintomatica con cortisonici e beta-bloccante secondo remissione clinica.

*La Tiroidite Cronica di Hashimoto* è una malattia autoimmune ad eziologia multifattoriale che colpisce soggetti adulti geneticamente predisposti di prevalente sesso femminile (M:F 1:10-20). Questi in sede di anamnesi lamentano sintomi caratteristici di una tireotossicosi transitoria seguita da un graduale ipotiroidismo.

Primariamente chiamata "struma linfomatoso" nel 1912 da Hashimoto perché simile ad un gozzo con infiltrato linfocitario, si caratterizza per la progressiva distruzione del parenchima tiroideo esito della perdita della tolleranza verso antigeni tiroidei self verso una morte cellulare mediata da linfociti T  $CD8^+$  citotossici, citochine pro-infiammatorie per attivazione dei linfociti T helper  $Th1$   $CD4^+$  e citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).

A seconda del momento in cui gli esami sono stati richiesti ed effettuati, il laboratorio è in grado di dimostrare sia la hashitossicosi ( $fT_3$  e  $fT_4$  elevati con TSH basso) sia

l'ipotiroidismo cronico (fT<sub>3</sub> e fT<sub>4</sub> diminuiti con aumento TSH); le positività anticorpali ad Ab anti-TPO ed Ab anti-Tg non sembrano avere un ruolo patogenetico.

L'ecografia mostra diffusa ipoecogenicità correlata all'invasione linfocitaria ed alla successiva distruzione follicolare.

L'Anatomia Patologica osserva capsula integra, superficie taglio pallida, infiltrato infiammatorio mononucleato con linfociti e plasmacellule e centri germinativi, follicoli atrofici e cellule di Hürtle con intenso citoplasma eosinofilo (trasformazione metaplastica del normale epitelio follicolare cuboidali) ed fibrosi limitata alla capsula.

La terapia dell'ipotiroidismo è sintomatica (sostitutiva) mentre è possibile il ricorso alla chirurgia.

*La Tiroidite Cronica di Riedel* rende la tiroide duro-ligneo, ingrandita e fissamente aderente ai piani profondi con possibile coinvolgimento delle strutture circostanti come esofago, trachea e muscoli del collo causando disfonia, disfagia e dispnea. Simulando un carcinoma, il processo inizialmente localizzato coinvolge nel tempo l'intera ghiandola; fino ad esiti involutivi; la cute è indenne. Sclerosi ed infiltrazione tissutale mediata da plasmacellule produttrici IgG4 a sostituzione e sovvertimento del normale parenchima tiroideo. L'approccio chirurgico permette la palliazione dei sintomi compressivi mentre la correzione dell'ipotiroidismo irreversibile è affidata alla terapia medica sostitutiva. Nessun farmaco si è dimostrato finora efficace nel limitare o revertire il processo fibrotico.

#### Tireotossicosi Factitia

A seguito di assunzione volontaria di ormoni tiroidei a scopo dimagrante in soggetti altrimenti sani, la sintomatologia clinica trova conferma biochimica dosando il singolo ormone assunto (T<sub>4</sub> o T<sub>3</sub>). La diagnosi si fonda sul dato anamnestico positivo; la terapia consiste nella cessazione dell'abitudine voluttuaria.

#### Adenoma

Trattasi di una tumefazione solitaria, non precursore di un carcinoma, difficile da distinguere da iperplasia o carcinoma, funzionante (*Tossico*) o non funzionante. Lesione sferica con caratteristica capsula intatta, colore dal grigio-bianco al rosso scuro, aree di emorragia, fibrosi e calcificazioni senza necrosi. Un adenoma tende a comprimere la restante tiroide sana. Non recidivano né metastatizzano.

## Paragrafo V.2 “Patologia Maligna” [a][c][e]

Nonostante l'aumento progressivo negli ultimi anni del tasso di nuove diagnosi (11378 nel 2024 di cui 3056 uomini e 8322 donne), la mortalità è tra le più basse tra i tumori solidi (200 uomini e 350 donne). La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è globalmente del 92% per gli uomini e del 96% per le donne. Tra i FdR radiazioni ionizzanti ed altri “endocrine disruptors” come nitrati (fertilizzanti). [25]

I tumori maligni della ghiandola tiroide vengono classificati in non epiteliali ed epiteliali, quest'ultimi in indifferenziato, scarsamente differenziato e differenziato (secondo la popolazione cellulare di origine in papillare e follicolare)

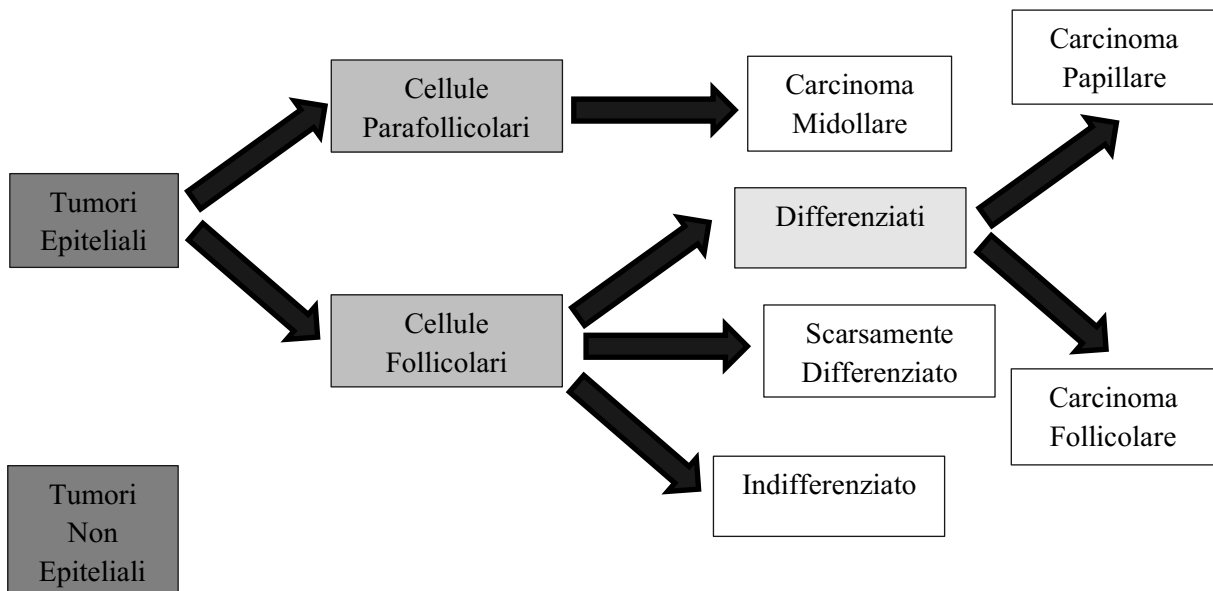


Figura 5.2.1 “Schematizzazione dei carcinomi tiroidei”

### *Tumore Papillare*

Il PTC è la neoplasia tiroidea più comune (80% del totale): è associato ad una storia clinica di precedente esposizione a radiazioni ionizzanti.

Papille arborescenti e ramificate con asse centrale fibro-vascolare sono rivestite da uno o più strati di cellule neoplastiche cuboidali ed ordinate con cromatina nucleare finemente dispersa (che conferisce ai loro nuclei il patognomonico aspetto chiaro e vuoto a vetro smerigliato), pseudoinclusioni nella membrana nucleare da invaginazione del citoplasma nel nucleo stesso (incisure nucleari a chicco di caffè o “grooves”) e presenza di tessuto connettivo tra i follicoli contenente calcificazioni lamellari concentriche (corpi psammomatosi). Da segnalare tre varianti: “a cellule alte” con

cellule cilindriche con citoplasma intensamente eosinofilo (maggiore tendenza alla metastatizzazione), “sclerosante diffusa” con fibrosi ed infiltrato linfocitario ed aree solide con metaplasia squamosa e “follicolare” con cellule tipiche del PTC organizzate in una architettura follicolare.

Caratteristico è l’atteggiamento di metastatizzazione linfonodale.

Allo studio molecolare, il carcinoma papillifero convenzionale può presentare traslocazioni di *RET* (10q11) e mutazioni gain-of-function di *BRAF*: nel primo caso (<10%) viene codificato un recettore tirosin-chinasico normalmente non espresso ed ora costitutivamente attivo sui tireociti, nel secondo caso (50%) viene espressa una serina/treonina chinasi che partecipa nella trasduzione del segnale degli ormoni tiroidei (la sostituzione tra valina (Val, V) e glutammato (Glu, E) sul codone 600 (V600E) di *BRAF* rappresenta la condizione “sine qua non” per la diagnosi della “variante a cellule alte”. [25] Eccellente è il tasso di sopravvivenza, oltre il 95% a 10 anni dalla diagnosi.

#### *Carcinoma Follicolare*

Tipico di aree a carenza iodica, rappresenta globalmente il 15% dei carcinomi tiroidei (25-45% in aree di carenza endemica). Colpisce soggetti lievemente più anziani rispetto al carcinoma papillare.

Macroscopicamente circoscritto o infiltrante, si presenta al microscopio come organizzato in cellule uniformi che disegnano strutture simil-follicolari riempite di colloide (molto evidente nelle forme differenziate, meno in quelle scarsamente differenziate): i nuclei mancano di pseudoinclusioni e sono assenti i corpi psammomatosi. Nella variante oncocitica o a “cellule di Hürtle” le cellule contengono abbondante citoplasma eosinofilo.

Inoltre, la citologia non differenzia un adenoma follicolare da un carcinoma follicolare.

Clinicamente più aggressivo rispetto al carcinoma papillare, ne è anche prognosticamente più sfavorevole. Presenta un tipico atteggiamento di metastatizzazione per via ematica a fegato, polmone ed ossa.

L’analisi molecolare mostra mutazione con acquisizione di funzione di *RAS* e *PIK3CA*, traslocazione t(2;3) (q13;p25) tra *PAX8* e *PPARG*, mutazioni loss-of-function di *PTEN*.

#### *Carcinoma Scarsamente Differenziato*

Anche definito *Insulare*, causa sovvertimento della usuale architettura tissutale poiché formato da cellule neoplastiche con minima differenziazione in insule o trabecole.

### *Carcinoma Indifferenziato (o Anaplastico)*

In esso non si riconoscono strutture riconducibili al parenchima originario dell'organo. Cellule giganti multinucleate o fusiformi simil-sarcomatose o miste non esprimono più marcatori di differenziazione tiroidea (es. tireoglobulina, tireoperossidasi) ma marcatori epiteliali (es. citocheratine). Clinicamente si presenta come una massa di consistenza lignea causante compressione ab estrinseco od infiltrazione delle strutture viciniori. Corrisponde per definizione allo Stadio IV. La prognosi è infausta. La terapia consiste nella palliazione dei sintomi e nel controllo del dolore solitamente tardivo.

Sia nello *scarsamente indifferenziato* che nell'*indifferenziato* l'analisi genetica rivela mutazioni di *P53* (17p13.1), *CTNBI* (beta-catenina, 3p41.22-41.26) e *TERT* (subunità catalitica della telomerasi, 5p15.33) non presenti negli altri.

### *Carcinoma Midollare*

Il MTC è un tumore neuroendocrino che origina dalle cellule C o "parafollicolari" della tiroide: queste producono calcitonina, ormone ipocalcemizzante.

Rappresentando solo il 5% delle neoplasie tiroidee, è classificabile come sporadico (75%) o ereditario (25%): in entrambi i casi si verificano mutazioni, rispettivamente somatiche e germinali, del proto-oncogene gene *RET* "REarranged during Transfection" (10q11.2). Le forme ereditarie possono presentarsi come famigliari (FMTC Familiar Medullary Thyroid Carcinoma) o come componente di sindromi da neoplasia endocrina multipla MEN-2A (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma ed iperparatiroidismo primitivo) o MEN-2B (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neurinomi mucosi multipli con ganglioneuromatosi intestinale e megacolon). Le mutazioni di *RET* hanno un differente valore prognostico e terapeutico. Il tumore sporadico è solitario, le forme famigliari più spesso bilaterali e multicentriche. Macroscopicamente di colore scuro con aree di necrosi ed emorragia, è formato da cellule poligonali o fusiformi con depositi di amiloide (derivata dalla calcitonina, dimostrabile con metodiche di immunoistochimica) nello stroma; in particolare, la microscopia elettronica mostra la presenza di granuli elettrondensi nel citoplasma a conferma dell'origine neuroectodermica.

*Tumori Non Epiteliali* come linfomi, sarcomi o metastasi sono rari.

## Capitolo Sesto – FLOW-CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA [a]

### Paragrafo VI.1 “PDTA”

Sovente il percorso clinico nasce dal riscontro occasionale di una tumefazione latero-cervicale: questa, singola o multipla, unilaterale o bilaterale, sintomatica o asintomatica, dolente o indolente, a lento o rapido accrescimento, porta il paziente a visita prima presso il medico curante e poi a consulenza specialistica endocrinologica e/o chirurgica.

Dopo anamnesi ed esame obiettivo si procede all’approfondimento diagnostico mediante US con o senza EcoColorDoppler (I Livello) [26] alla ricerca di segni suggestivi di malignità (aree di colliquazione e/o emorragia, scomparsa o interruzione dell’alone periferico, vascolarizzazione intra-nodulare, estensione extratiroidea, capsula interrotta) coinvolgendo anche i linfonodi (scomparsa dell’ilo, calcificazioni, taller than wide o roundness index <1,5). Questo permette di inquadrare la lesione sia secondo il punto di vista classificativo «category-based» fornito dall’europeo Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS®) inizialmente proposto nel 2009 [27] ed oggi aggiornato al 2023 [28] (Tabella 6.1.1) o dal coreano K-TIRADS® attualmente aggiornato al 2021 [29] sia secondo lo statunitense sistema «point-based» ACR-TIRADS® la cui attuale versione risale al 2017 [30] (Tabella 6.1.2): questi, sistemi con SE, SP, VPP, VPN, FP e FN diversi e fondati su differenze concettuali [31].

EU-TIRADS® (2023)			
Categoria		Caratteristiche ecografiche	ROM(%)
EU-TIRADS 1	Normale	Assenza nodulo	Nessuno
EU-TIRADS 2	Benigno	Puramente cistico, interamente spongiforme	<1
EU-TIRADS 3	Low-risk	Iso-/Iper-ecogeno, assenza caratteristiche di alto sospetto	2-4
EU-TIRADS 4	Intermediate-risk	Leggermente ipo-ecogeno, assenza di alto sospetto	6-17
EU-TIRADS 5	High-risk	Almeno una delle caratteristiche di alto sospetto: <ul style="list-style-type: none"><li>- Forma irregolare</li><li>- Margini irregolari</li><li>- Microcalcificazione/i</li><li>- Marcata ipoecogenicità</li></ul>	26-87

Tabella 6.1.1 “Categorie EU-TIRADS® con grado di malignità (2023)”

ACR-TIRADS® (2017)					
Punti	Composizione	Ecogenicità	Forma	Margini	Foci ecogenici
	(scegliere una)	(scegliere una)	(scegliere una)	(scegliere una)	(scegliere tutte quelle che soddisfano)
0	Cistico or quasi completamente tale	Anecogeno	Wider-than-tall	Lisci	Nessuno
	Spongiforme			Definiti	Grandi artefatti comet-tail
+1	Misto solido-cistico	Iso-/Iper-ecogeno			Macrocalcificazione/i
+2	Solido or quasi completamente tale	Ipo-ecogeno		Lobulati o irregolari	Calcificazioni periferiche (ai margini)
+3		Molto Ipo-ecogeno	Taller-than-wide	Estensioni Extra-Tiroidee	Foci ecogenici punteggiati
Totale	Categoria		Significato Clinico		
0	TIR 1		Benigno		
2	TIR 2		Non Sospetto		
3	TIR 3		Leggermente Sospetto		
4-6	TIR 4		Moderatamente Sospetto		
>7	TIR 5		Altamente Sospetto		

Tabella 6.1.2 “ACR TI-RADS® (2017)”

Se ritenuta meritevole, possono essere eseguiti esami di II Livello [26] come Contrast-Enhanced UltraSonography (CEUS) con EcoAmplificatori, Elastosonografia, TC, RM, PET (con 18-FDG o DOPA) e Scintigrafia con <sup>99</sup>Tc-Per TECNATO alla ricerca di malattia disseminata e fibrobroncoscopia per lesioni voluminose che coinvolgono trachea o alte vie respiratorie secondo le necessità cliniche.

Inoltre, FNAC (Tabella 6.1.3) sec. Bethesda System (versione attuale del 2023) [32] e/o FNAB con o senza guida ecografica.

Infine, si rendono necessarie stadiazione e diagnosi istologica definitiva su pezzo operatorio secondo la più recente edizione del TNM proposta dal AJCC (attualmente VIII) [33] sia patologica “pTNM” sia post-chirurgia/chemioterapia “ypTNM” (Tabella 6.1.4) con possibili analisi molecolari.

Sempre escludere un sospetto di MEN.

<b>The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology</b>		
Categoria Diagnostica	ROM Media % (intervallo)	
I Non diagnostico	13 (5-20)	Cisti fluida
		Campione virtualmente acellulare
		Altro
II Benigno	4 (2-7)	Compatibile con malattia follicolare nodulare
		Compatibile con tiroidite cronica linfocitica (di Hashimoto)
		Compatibile con tiroidite (subacuta) granulomatosa
		Altro
III Atipia di significato incerto (Atypia of undetermined significance)	22 (13-30)	Specificare se AUS-nucleare of AUS-di altro tipo
IV Neoplasia Follicolare	30 (23-34)	(specificare se oncocitico)
V Sospetto per malignità	74 (67-83)	Sospetto per carcinoma papillare
		Sospetto per carcinoma midollare
		Sospetto per carcinoma metastatico
		Sospetto per linfoma
		Altro
VI Maligno	97 (97-100)	Carcinoma papillare
		Carcinoma follicolare di alto grado
		Carcinoma midollare
		Carcinoma anaplastico/indifferenziato
		Carcinoma squamocellulare
		Carcinoma con caratteristiche miste
		Metastasi
		Linfoma Non-Hodgkin
		Altro

Tabella 6.1.3 “The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology”

<b>AJCC Cancer Staging 8<sup>th</sup> edn.</b>		
T	TX	Tumore non valutabile
	T0	Nessuna evidenza
	T1a	Tumore <1 cm, limitato alla tiroide
	T1b	Tumore > 1 cm ma < 2 cm, limitato alla tiroide
	T2	Tumore > 2 cm ma < 4 cm, limitato alla tiroide
	T3a	Tumore > 4 cm, limitato alla tiroide
	T3b	Estensione extra-tiroidea macroscopica: invasione dei muscoli anteriori del collo da parte di un tumore di qualsiasi dimensione
	T4a	Estensione extratiroidea macroscopica: invasione dei tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago, NLI
	T4b	Estensione extra-tiroidea macroscopica: invasione della fascia prevertebrale o coinvolgimento dell'arteria carotide o dei vasi mediastinici
N	NX	Linfonodi non valutabili
	N0a	Uno o più linfonodi benigni confermati citologicamente o istologicamente
	N0b	Nessuna evidenza radiologica o clinica di metastasi ai linfonodi loco-regionali
	N1a	Metastasi ai Livelli VI o VII, unilaterali o bilaterali
	N1b	Metastasi ai Livelli I, II, III, IV o V monolaterali, bilaterali o controlaterali o retrofaringei
M	M0	Assenza di metastasi a distanza
	M1	Presenza di metastasi a distanza
<b>Stadiazione</b>		
<55yo	Stadio I	Qualsiasi T, Qualsiasi N, M0
	Stadio II	Qualsiasi T, Qualsiasi N, M1
>55yo	Stadio I	T1/2, N0/X, M0
	Stadio II	T1/2, N1a/1b, M0 T3a/3b, Qualsiasi N, M0
	Stadio III	T4a, Qualsiasi N, M0
	Stadio IVa	T4b, Qualsiasi N, M0
	Stadio IVb	Qualsiasi T, Qualsiasi N, M1

Tabella 6.1.4 "AJCC Cancer Staging 8<sup>th</sup> edn."

## **Paragrafo VI.2 “Linee Guida”**

La Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC) ha pubblicato nel 2023 le proprie linee guida per la gestione delle patologie chirurgiche della ghiandola tiroide: dal pre-operatorio al post-operatorio, dal ricovero alle eventuali complicanze per una gestione ottimale del paziente affetto da patologie tiroidea. [26]

Le ultime linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sui “Tumori della Tiroide” sono risalenti al 2021. [34]

La Società Italiana di Endocrinologia (SIE) congiuntamente all'Associazione Medici Endocrinologi (AME) ed altri suggerisce con qualità delle prove «molto bassa» e forza della raccomandazione «debole a favore dell'intervento» un approccio chirurgico fatto di tiroidectomia ed istmectomia preferito alla tiroidectomia totale o subtotale o near nei confronti di un «nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in assenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale»; sempre con qualità delle prove «molto bassa» ma con forza della raccomandazione «debole a favore del confronto» si suggerisce la tiroidectomia totale in caso di «nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in presenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale». [35]

L'ETA European Thyroid Association ha stilato nel 2023 le proprie linee guida per la gestione del nodulo tiroideo [28] confermando quanto precedentemente riportato [36].

## Capitolo Settimo – CHIRURGIA ENDOCRINA [a]

### Paragrafo VII.1 “Indicazioni Chirurgiche”

Si pone indicazione chirurgica nei confronti di un nodulo tiroideo appartenente alle categorie TIR3b/4/5 sec.Bethesda; il nodulo classificato TIR1/2/3a è invece sottoposto a stretto monitoraggio clinico e strumentale.

Lo svuotamento linfonodale profilattico del compartimento centrale è riservato al solo carcinoma midollare; negli altri casi, in assenza di metastatizzazione linfonodale (N0) lo svuotamento linfonodale del livello VI sec.Robbins non è raccomandato.

Invece, lo svuotamento latero-cervicale è da eseguire in pazienti con diagnosi di carcinoma papillifero o follicolare in presenza di FdR quali età>40yo, nodulo>4cm in diametro sia per sospetto (Nx) sia per certezza (N1) di invasione metastatica linfonodale.

La linfoadenectomia terapeutica dei comparti centrale e latero-cervicale è effettuata in caso di evidenza pre-operatoria o intra-operatoria di linfonodi sospetti o certi di metastasi (cN1).

Nei pazienti che manifestano le componenti della caratteristica Triade di Merseburg (gozzo, palpitazioni ed esoftalmo) [37] può essere utile una terapia farmacologica tireostatica a base di tionamidi come metimazolo (inibisce TPO, effetti collaterali anemia a plastica e/o agranulocitosi, controindicato in gravidanza) o propiltiouracile (inibisce TPO e 5-deiodinasi, può causare epatotossicità fulminante, commercializzato in Italia come preparato galenico o come farmaco secondo determinazione AIFA 13/01/2025 per il 1° trimestre di gravidanza) per alleviare i sintomi dell'ipertiroidismo in preparazione all'intervento chirurgico.

Come da “Schema di preparazione domiciliare all'intervento” dell'AOUdM al paragrafo “Interventi sulla tiroide” si raccomanda cena leggera con minestra e digiuno dalla mezzanotte per tutti; inoltre, completa rasatura del viso per gli uomini. [38]

Le procedure chirurgiche presentano ciascuna controindicazioni assolute e relative.

## Paragrafo VII.2 “Tipologie di Intervento Chirurgico”

### *Tiroidectomia Totale*

Exeresi completa dell’intera ghiandola affetta da processo patologico, cioè resezione R0 “assenza di residuo macroscopico e microscopico del tumore con margini di resezioni liberi da malattia”.

### *Near-Total Thyroidectomy*

Esportazione della quasi totalità della ghiandola morbosa lasciando in situ un minimo residuo parenchimoso (1-2g) con l’obiettivo di non ledere delicate e preziose strutture anatomiche ad essa viciniori od intrinseche; ad esempio, si consideri lo stretto rapporto anatomico con il NLR la cui resezione comporterebbe un danno iatrogeno di entità non prevedibile e conseguenti esiti post-operatori (vedi dopo).

### *Tiroidectomia Subtotale*

Rimozione di lobo ed istmo tiroideo affetto patologici lasciando in sede il lobo controlaterale esente da processo morboso.

### *Emitiroidectomia*

Escissione del solo lobo tiroideo patologico lasciando il controlaterale e l’istmo indenni.



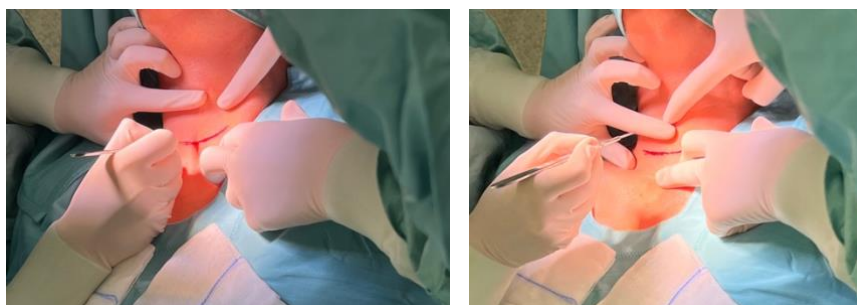
Figura 7.2.1 “Sala Operatoria”

### Paragrafo VII.3 “Tecniche Chirurgiche”

#### *Tiroidectomia Classica (o Convenzionale) sec.Kocher*

Il paziente è posto in decubito supino sul letto operatorio: le braccia fissate al letto, il collo in iperestensione sopra un cuscino per esposizione della regione anatomica.

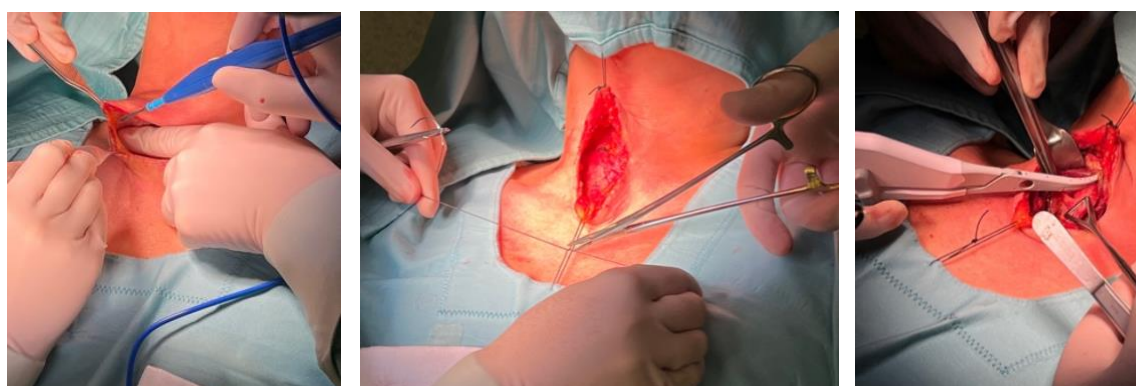
Su cute marcata con penna dermografica in prossimità di una piega si esegue a lama fredda una cervicotomia trasversa mediana “a collare” di qualche centimetro di lunghezza a circa 2 cm sopra l’incisura giugulare del manubrio sternale (*Figura 7.3.1*).



*Figura 7.3.1 “Incisione a collare sec.Kocher”*

Si procede alla sezione del sottocute mediante bisturi elettrico e contestuale scollamento manuale: si incidono verticalmente la fascia cervicale media, il muscolo platisma (i cui due lembi vengono caricati su pinze per permetterne la divaricazione) e la linea alba cervicale per mezzo di un Ligasure™ Small Jaw.

I lembi cutanei vengono ancorati mediante filo di seta non riassorbibile prossimalmente e distalmente al telino operatorio mentre i muscoli pretiroidei vengono dissociati e divaricati mediante un divaricatore di Farabeuf o Richardson lungo il rafe mediano per permettere l’accesso alla loggia. (*Figura 7.3.2*)



*Figura 7.3.2 “Scollamento sottocute (sx), ancoraggio lembi e sezione platisma (dx)”*

Si inizia prima da un lato e si prosegue dall'altro.

Il lobo tiroideo viene identificato, caricato su pinza da presa atraumatica triangolare Duval e lussato. Si identificano visivamente NV e NLR.

Identificato il peduncolo vascolare superiore, questo viene caricato su pinza passafili, scheletrizzato, e sezionato tra due legature di filo non riassorbibile. (Figura 7.3.3)

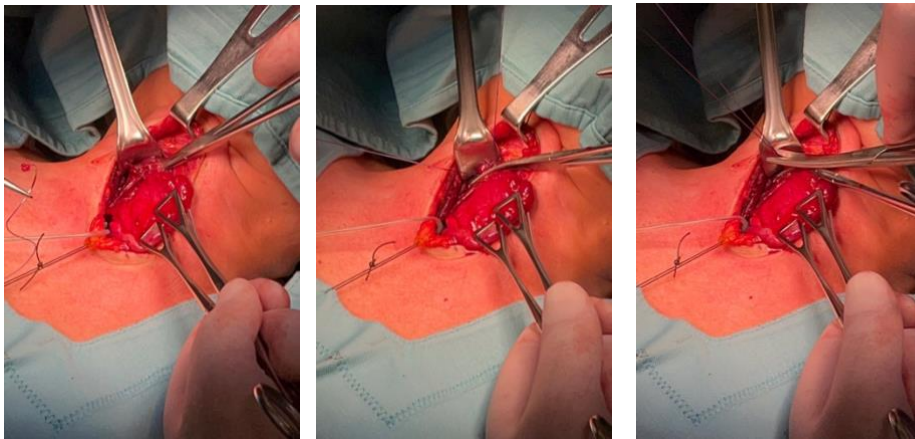


Figura 7.3.3 “Identificazione (sx) e legatura (dx) del peduncolo superiore”

Stessa procedura per il peduncolo medio (se presente).

Tali manovre permettono maggiore libertà di movimento al chirurgo che procede a lussare il polo inferiore del lobo ed esporre il relativo peduncolo.

L'arteria tiroidea inferiore (ATI) intrattiene con il nervo laringeo ricorrente (NLR) un rapporto anatomico di notevole variabilità ma fondamentale punto di repere e caposaldo procedurale nell'approccio chirurgico alla ghiandola.

Una volta individuato, il NLR viene seguito lungo il decorso a guida della resezione: meticolosamente e cautamente scheletrizzato, il peduncolo inferiore viene sezionato.

Exeresi della tiroide previo caricamento su pinza Leriche con Ligasure™ Small Jaw.

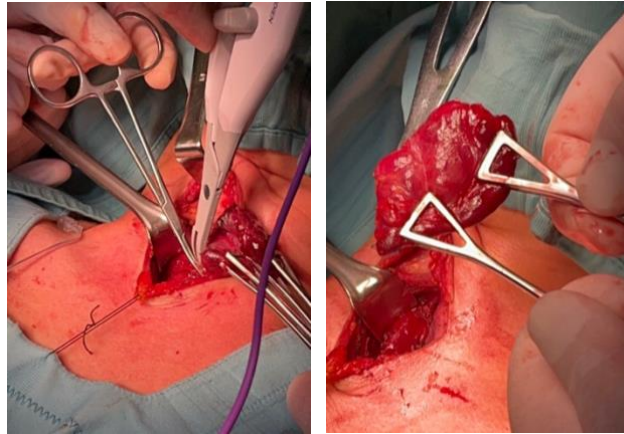
Exeresi delle connessioni vasculo-legamentose ed accurata emostasi.

Le stesse manovre vengono riservate per l'emitiroide controlaterale.

Si sezionano eventuali connessioni tracheo-tiroidee in caso di lobo-istmectomia totale.

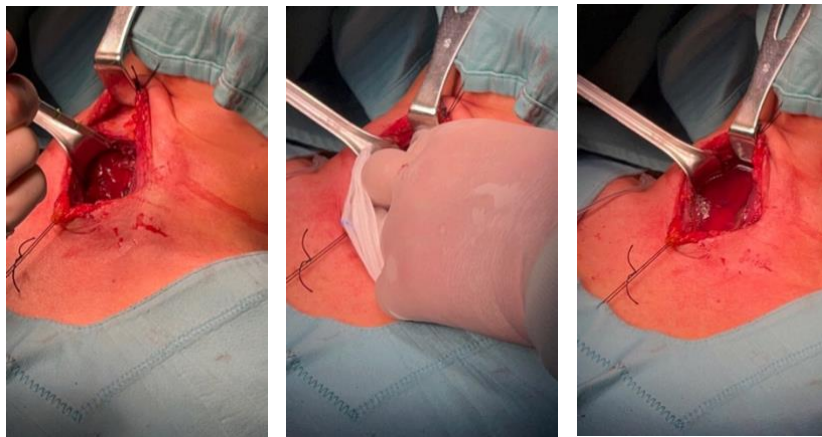
Estrazione ed ispezione del pezzo operatorio.

Invio dello stesso ad esame istologico definitivo (*Figura 7.3.4*)



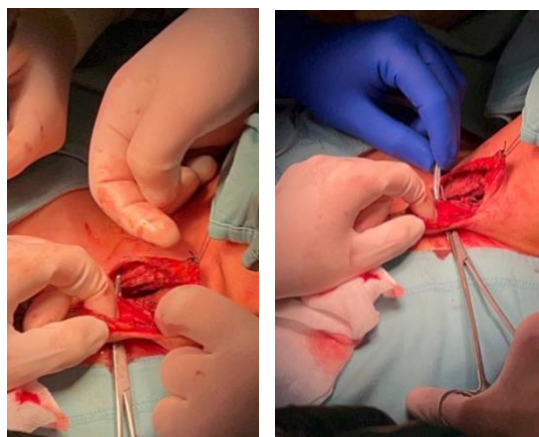
*Figura 7.3.4 “Sezione (sx) ed estrazione del pezzo operatorio (dx)”*

Ispezione della loggia tiroidea post-exeresi, perfezionamento dell'emostasi con garza e/o elettrocoagulazione, lavaggio. (*Figura 7.3.5*)



*Figura 7.3.5 “Ispezione (sx), emostasi (centro) e lavaggio (dx) della loggia tiroidea”*

A lama fredda si crea una breccia per permettere l'entrata di una pinza in loggia tiroidea su cui lembi viene catturato un drenaggio aspirativo tipo “vac-drain”. (*Foto 7.3.6*)



*Figura 7.3.6 “Caricamento tubo di drenaggio su pinza”*

Questo viene fatto scorrere affinché l'estremità superiore sia collocata nella loggia, viene fissato con filo di seta non riassorbibile; se ne controlla il corretto posizionamento. (Figura 7.3.7)

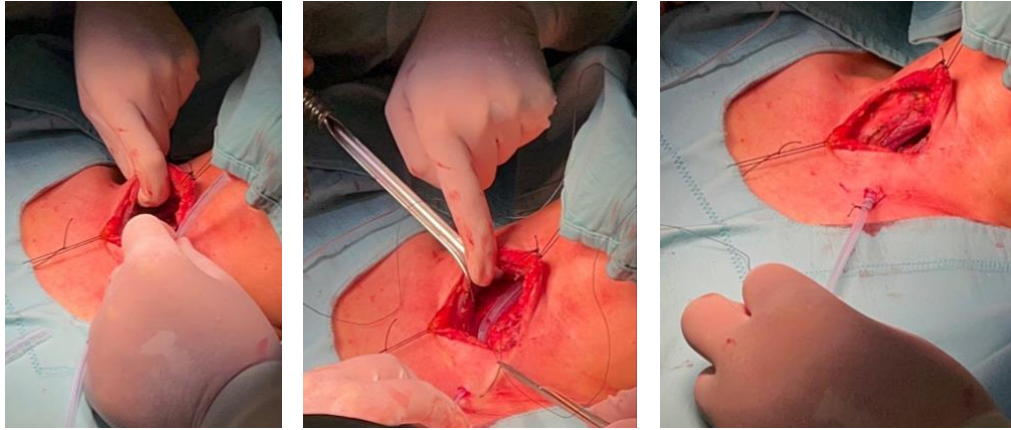


Figura 7.3.7 “Posizionamento (sx), verifica (centro) e trazione del drenaggio (dx)”

Il tubo di drenaggio viene collegato alla sacca e se ne verifica la funzione.

Si riaccostano il platisma ed i muscoli pretiroidei mediante punti staccati.

Sintesi a strati della ferita chirurgica a punti staccati di filo riassorbibile.

Cute in agraphes metalliche. (Figura 7.3.8)



Figura 7.3.8 “Accostamento lembi muscolari (sx), sottocute e cute in agraphes (dx)”

Infine, viene posta medicazione compressiva.

L'exeresi a cielo aperto della tiroide rappresenta il primo approccio chirurgico storicamente descritto. Quelle che seguiranno, definite come «tecniche chirurgiche alternative» (a), non sono procedure integralmente nuove ma recenti modalità di approccio alla ghiandola che hanno fornito risposte ad un bisogno di tipo estetico dettato da alcune culture: non sorprende che, seppur dispendiosi in termini di tempo e costi, siano stati ideati e messi in pratica in realtà Orientali dove la cicatrice al collo che può non sempre sottrarsi alla vista anche dopo completa guarigione della ferita chirurgica diventa motivo di disonore ed emarginazione sociale.

Inoltre, la tecnica tradizionale permette l'allargamento dell'incisione chirurgica secondo le necessità del chirurgo a differenza delle altre tecniche in cui l'eventuale allargamento dei margini è mutualmente esclusivo con la garanzia di mininvasività e minimo impatto estetico.

#### *MIVAT "Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy"*

La procedura chirurgica prevede una cervicotomia trasversa due dita sopra il giugulo: di soli 1,5-2 cm, l'incisione permette l'introduzione di ottica e strumenti endoscopici.

Le manovre non differiscono da quanto già riportato.

Sovrapponibile per sicurezza, complicanze, efficacia e radicalità oncologica alla tecnica open, tale procedura mininvasiva presenta però indicazioni limitate: volume tiroideo ecograficamente stimato <25mL, Ø<3,5cm (nodulo benigno) o 2,5cm (nodulo maligno). È controindicata nei casi di storia clinica attuale o pregressa di tiroidite, linfadenopatie sospette o patologiche, pregressa radioterapia o chirurgia del collo.

#### *RATT "Robot Assisted Trans-Axillary Thyroidectomy"*

Questa procedura ibrida presenta un iniziale momento con approccio tradizionale mediante una incisione sul margine laterale del muscolo grande pettorale e successiva creazione manuale di un tunnel sottocutaneo che passa attraverso il capo sternale ed il capo claveare del muscolo sterno-cleido-mastoideo così da giungere alla loggia tiroidea. In seguito, il secondo momento prevede il posizionamento dei bracci robotici: dopo la fase di docking si procede come sopra.

Tecnica che elimina il problema della vistosa cicatrice al collo presenta però indicazioni limitate nei confronti di una tiroide con volume stimato<50mL e noduli di Ø<5cm. Controindicata in caso di paziente portatore di pacemaker o storia di pregressa chirurgia mammaria

*TOETVA “Trans Oral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach”*

Esempio di NOTES (“Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery”), sfrutta la cavità orale per accedere alla tiroide.

Si incide al davanti dell’arcata dentaria inferiore sul versante mucoso del labbro inferiore (superficie interna) all’interno del vestibolo del cavo orale per creare manualmente un tunnel sottocutaneo che, preservando i nervi mentonieri, raggiunga lo spazio tra il platisma ed i muscoli pretiroidei; successivamente, vengono inseriti gli strumenti endoscopici e si procede come detto sopra.

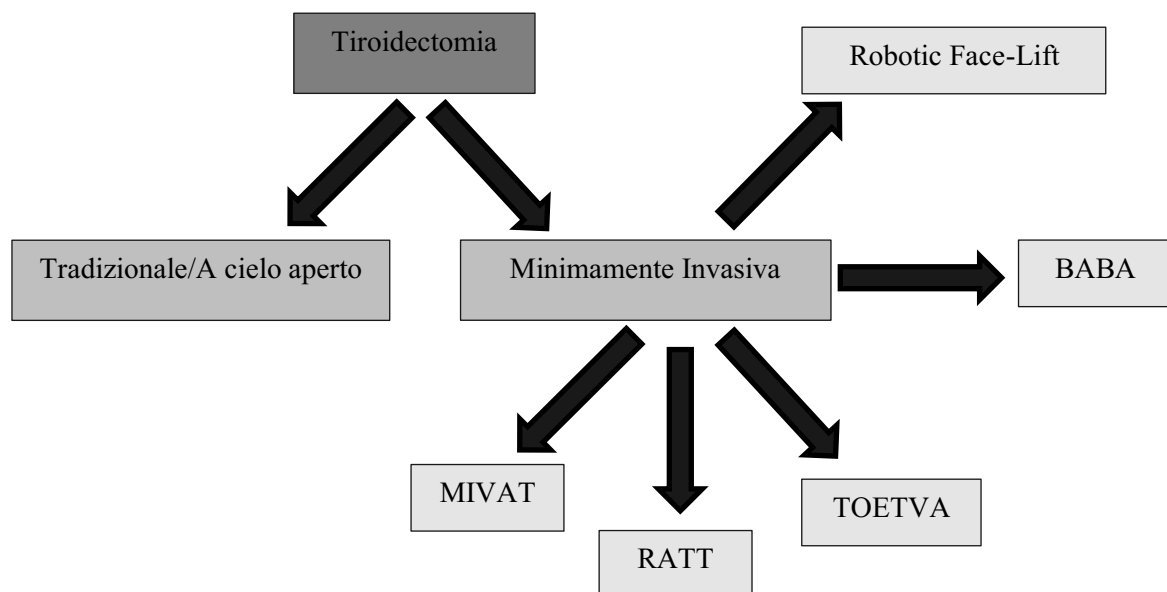
Il pezzo operatorio deve essere morcellizzato in un endobag per essere estratto.

*BABA “Bilateral Axillary Breast Approach”*

Per mezzo di una duplice incisione a livello periareolare ed ascellare (quest’ultima come nella RATT), si realizza un tunnel sottocutaneo a due canne separate: da queste, si introducono gli strumenti chirurgici sia in endoscopia sia in robotica.

*Approccio Retroauricolare o “Robotic Face-Lift Thyroidectomy”*

Magnificazione della mininvasività, a partire da un’incisione retroauricolare si scava nel sottocute un tunnel sottocutaneo per raggiungere omolateralmente la loggia tiroidea.



*Figura 7.3.9 “Tecnica chirurgiche”*

## **Paragrafo VII.4 “Complicanze Post-Operatorie”**

### *Ipoparatiroidismo Iatrogeno*

L'ipoparatiroidismo post-chirurgico non è dovuto all'exeresi di una o più ghiandole paratiroidi routinariamente identificate e preservate ma trova fondamento sul substrato anatomico per cui le paratiroidi sono vascolarizzate da vasi che attraversano la capsula tiroidea. Quando questa viene escissa viene inevitabilmente compromessa l'irrorazione delle ghiandole paratiroidi con possibilità di necrosi ischemica di una o più ghiandole. La conseguente ipocalcemia si manifesta con debolezza muscolare, crampi a mani e piedi, rigidità muscolare, tetania, ipotensione fino a convulsioni generalizzate e coinvolgimento cardiaco fino alle caratteristiche manifestazioni evocabili di iperriflessia (Segno di Chvostek e Segno di Trousseau). Terapia EV infusione a base di calcio gluconato 10% o calcio cloruro da diluire in soluzione fisiologica 0.9% o glucosata 5%. Tecniche come l'autofluorescenza e l'angiografia con verde di indocianina guidano la resezione tiroidea «parathyroid-sparing» e valutano la vitalità delle ghiandole paratiroidi rimaste. Utile il dosaggio di  $Ca^{2+}$ , calcio ionizzato e PTH in 1° giornata post-operatoria.

### *Ematoma, Emorragia ed Infezione*

Un ematoma può comprimere le strutture circostanti fino all'exitus. A rischio sono pazienti con storia di coagulopatia ed utilizzo di antiaggreganti/anticoagulanti.

Si è dimostrato utile un accostamento incompleto dei lembi di muscoli pretiroidei sezionati per favorirne l'evacuazione spontanea; in caso contrario, è mandatoria la riapertura della ferita in sede di revisione chirurgica per la legatura di foci sanguinanti, coagulazione di gemizio ematico e perfezionamento dell'emostasi.

L'asepsi minimizza le complicanze infettive.

In ogni caso, un eventuale ascesso cervicale dovrebbe essere trattato mediante drenaggio, medicazione della ferita e controllo visivo del secreto e delle garze utilizzate.

### *Danno Estetico*

La cicatrice mostra i segni dell'intervento in open: mimetizzabile con collane o indumenti a collo alto o make-up, rimane un segno dell'operazione potendo diventare motivo di discriminazione ed esclusione sociale in determinate realtà del mondo.

Pertanto, è bene prendersene cura già dall'accostamento dei lembi di sutura e nell'immediato post-operatorio evitando creme od altri agenti irritanti per la pelle.

### *Lesione Viscerale*

La trachea può essere accidentalmente lesionata: in tale caso è necessaria una sutura immediata con filo non riassorbibile o tracheostomia se abbondante perdita di sostanza.

La lesione esofagea risulta essere di complessa gestione: in caso di lesione a tutto spessore si procede alla sutura della mucosa con temibili complicanze in termini di stenosi cicatriziale; si rende necessario mettere a digiuno il paziente per proteggere la ferita e rialimentarlo solo dopo previo controllo radiologico con mezzo di contrasto idrosolubile (esofagografia) che escluda alterazioni luminali e parietali predisponenti a disfagia e/o deiscenza della sutura con perforazione, mediastinite e pneumomediastino.

Una fistola linfatica conseguente alla lesione del dotto toracico in sede sovraclaveare sinistra si manifesta dopo il ritorno all'alimentazione spontanea: se <800ml/die («bassa» o «media portata») si prescrive terapia conservativa con digiuno e medicazione compressiva, se >800ml/die («alta portata») si sceglie terapia chirurgica con legatura.

### *Danno neurologico*

La lesione del nervo laringeo superiore esita in paralisi del muscolo cricotiroideo con ipotonia ed astenofonia da abduzione, abbassamento, alterato affrontamento dei margini e curvatura della corda vocale omolaterale affetta.

La lesione del nervo frenico comporta l'elevazione dell'emidiaframma omolaterale.

La lesione del nervo accessorio (XI) provoca debolezza del cingolo scapolare e scapola alata.

La Sindrome di Claude-Bernard-Horner da lesione del ganglio stellato causa miosi, ptosi ed enoftalmo.

È stata descritta in letteratura la possibilità di rimediare alla sezione del NLR mediante neuroraffia termino-terminale dei monconi recisi o tramite anastomosi con la branca terminale dell'ansa del nervo ipoglosso diretta al muscolo sternotiroideo: tale intervento migliora solo il tono ed il trofismo muscolare della corda vocale non incidendo sulla ripresa della motilità della stessa.

## **Paragrafo VII.5 “Sequela del Paziente Operato alla Tiroide”**

Al di fuori delle complicanze associate alla tecnica chirurgica prescelta, la resezione di parte o tutta la ghiandola espone il paziente al rischio di ipotiroidismo iatrogeno.

Questo si manifesta con una caratteristica sintomatologia fatta di stanchezza, stipsi, sensazione di freddo, incremento ponderale, alterazione del tono dell'umore in senso depressivo, secchezza cutanea, raucedine, debolezza muscolare, crampi muscolari, assottigliamento dei capelli e disturbi della sfera sessuale.

A conferma diagnostica utile il dosaggio del TSH Reflex con TSH in aumento e  $fT_3$  e  $fT_4$  in diminuzione.

Il quadro clinico trova giovamento mediante terapia sostitutiva con levotiroxina (L-tiroxina) sodica al dosaggio di 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  alla mattina a digiuno 30-60 minuti prima di colazione [39]; seguiranno periodici aggiustamenti a distanza con personalizzazione della terapia secondo controlli clinici ed ematochimici longitudinali.

Un eccesso nella posologia della terapia sostitutiva prescritta può portare alla comparsa dei segni clinici di ipertiroidismo: nervosismo, ansia, tachicardia, calo ponderale (non altrimenti spiegato), insonnia, tremori, alterazioni sfera sessuale, esortamento e diplopia.

Inoltre, durante il ricovero ospedaliero il paziente segue una dieta morbida (alimenti naturalmente morbidi senza modifiche nella consistenza) per poi riprendere autonomamente secondo volontà una dieta normale a domicilio.

## **Paragrafo VII.6 “Tecnica Para-Chirurgica”**

Tali procedure si effettuano usualmente in regime di day-surgery in anestesia locale minimizzando invasività (es. anestesia generale) e complicanze (unica descritta è il dolore); da segnalare l'assenza di cicatrici cutanee da incisione.

L' *alcolizzazione percutanea* è riservata a noduli cistici puri o con coaguli interni: dopo iniziale aspirazione del contenuto tramite ago sottile segue istillazione di etanolo sterile in dosi e cicli variabili per riduzione volumetrica o totale regressione macroscopica.

La *termoablazione* percutanea induce necrosi coagulativa e reazione fibro-cicatriziale da ablazione termica con laser o radiofrequenza; è limitata a noduli solidi con  $\text{Ø} > 2\text{cm}$ .

## **Capitolo Ottavo – LO STUDIO**

### **Paragrafo VIII.1 “Introduzione”**

«If a surgeon should be so adventurous or foolhardy as to undertake thyroidectomy, every step he takes will be environed with difficulties, every stroke of his knife will be followed by a torrent of blood, and lucky will it be for him if his victim lives long enough to enable him to finish his horrid butchery ... no honest and sensible surgeon, it seems to me, would ever engage in it». [40]

Così il chirurgo americano Samuel Gross (Easton 1805 – Philadelphia 1884) riassume i rischi cui incorre il chirurgo nell'affrontare le avversità della chirurgia tiroidea.

Le complicanze intra-operatorie e post-operatorie di questo tipo di chirurgia erano già state osservate e riportate da tempo: nel primo intervento eseguito da Desault si parla di «...dangers... inseparable from the procedure»/ «pericoli... inseparabili dalla procedura» [5], nella descrizione dell'intervento di Dupuytren si fa riferimento ad una donna resa infelice («unhappy woman») dall'operazione con segni di una morte che sarebbe avvenuta solo 35 ore dopo l'intervento [6] mentre Lahey parla di complicanze come «tetany» and «recurrent-nerve injury» definendole «virtually eliminated» [41].

In questa trattazione, sarà data particolare attenzione al NLR ed alla disfonia da VCP.

### **Paragrafo VIII.2 “Razionale”**

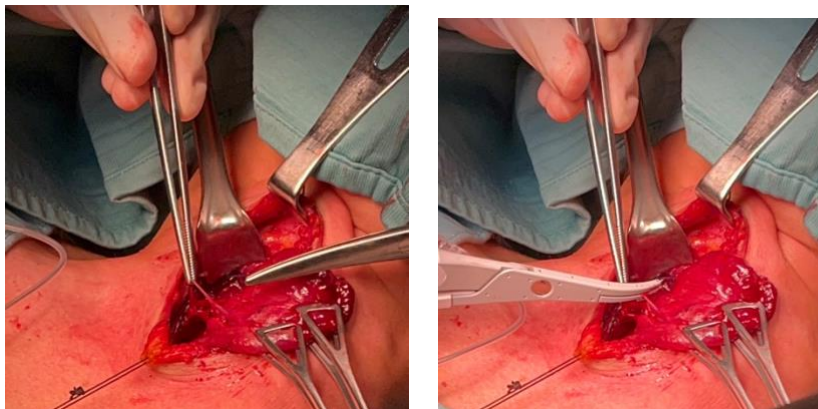
Come già descritto in precedenza (cfr. Paragrafo II.5) il rapporto tra la ghiandola tiroide e le strutture nervose ad essa vicine si configura intimamente variabile.

La rappresentazione delle tavole anatomiche può solo a scopo descrittivo riprodurre su carta una illimitata varietà biologica. Fino al momento in cui si sta scrivendo, la letteratura è stata in grado di descrivere l'esistenza di 28 varianti topografiche nel rapporto anatomico tra l'arteria tiroidea inferiore (ATI) ed il nervo laringeo ricorrente (NLR): tra quelle proposte, quella più frequente è la ramificazione del NLR.

Il NLR può decorrere anteriormente, posteriormente o tra le branche del suddetto vaso e può biforcarsi, triforcarsi, emettere nessuna o più ramificazioni. [42]

Nonostante una dissezione fine e meticolosa, una lesione nervosa è imprevedibile e molto spesso irricognoscibile a occhio nudo

Il NLR si nasconde se la tiroide è tumefatta o presenta vasi superficiali ectasici, si mimetizza perfettamente in quadri di esiti di tiroidite poiché simile in colore e spessore agli esili tralci fibrotici (*Figura 8.2.1*) ed ancor più in situazioni di sovvertimento architetturale da infiltrazione neoplastica o lesione occupante spazio causa di latero-deviazione degli organi vicini (es. trachea): «As opposed to many other organ-specific operations for benign disease, major surgical complications in benign goiter surgery affect the surrounding tissues more than the target organ itself». [43]



*Figura 8.2.1 “Esile struttura che simula un NLR poi sezionata”*

La “visual examination” può ricoprire un ruolo nella identificazione delle sole “transection injuries”, cioè transezioni nervose date dalla presenza dei due monconi nervosi e dall’assenza di soluzione di continuità.

Le altre lesioni a carico del NLR necessitano, invece, di uno strumento diagnostico.

La sola prossimità anatomica è sufficiente a porre il NLR a rischio iatrogeno («The close proximity of the RLN to the thyroid gland places the nerve at risk of injury...thyroid surgery can put both the right and left RLNs at risk» [44]: quello di sinistra ha un decorso più lungo dell’omologo destro che, invece, attraversa il solco tracheo-esofageo più anteriormente e lateralmente del primo.

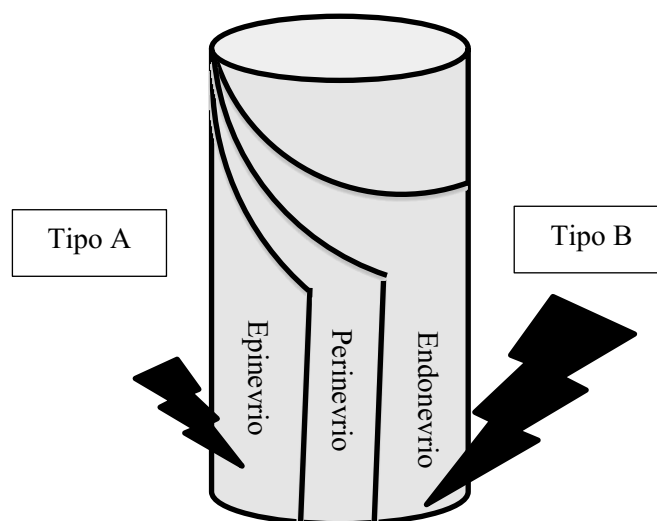
Il NLR mostra di essere molto delicato e poco resistente al danno sia acuto sia cronico: è assiomatico che non sempre all'integrità visiva ed anatomica del nervo corrisponde una normale funzione, dall'anglosassone «seeing is not believing». [45]

Un traumatismo termico da elettrocoagulazione è più grave rispetto a quello meccanico da compressione o clampaggio poiché ne compromette la funzionalità e ne lede irreversibilmente la struttura.

Per gli energy-based devices viene consigliato di non avvicinarsi al NLR generalmente oltre i 2-3mm per un tempo massimo di 2s per verificarne la trasmissione: in particolare, non superare i 2-5mm con il LigaSure™ Small Jaw [Medtronic, Covidien, Minneapolis, MN, USA] utilizzato nelle procedure chirurgiche di questo Studio. [46]

Di particolare attenzione è la neuroaprassia causata dalla trazione, lesione più frequente [47] che nel 70% dei casi si risolve spontaneamente durante lo stesso intervento chirurgico [48] e dal clampaggio: una volta identificata la sofferenza nervosa, questa può essere alleviata con il riposizionamento dello strumento chirurgico.

Per completezza, esistono due tipologie di infiltrazione nervosa da malattia neoplastica: nel Tipo A viene coinvolto il solo epinevrio mentre nel Tipo B vengono raggiunti perinevrio ed endonevrio (*Figura 8.2.2*). [49]



*Figura 8.2.2 “Stratificazione del tessuto connettivo a rivestimento di un nervo”*

In generale, solo 1 nervo lesionato su 10 viene correttamente identificato visivamente mentre l'IONM ha un VPN alto (92-100%) a fronte di un VPP variabile (10-90%). [43]

Inoltre, nonostante la possibilità di visualizzazione ecografica del NV, lo stesso non può dirsi con certezza per l'esile NLR. [50]

Lo "stupor ricorrente" è una paralisi nervosa transitoria che gode di terapia medica sintomatica a base di antinfiammatori e corticosteroidi; per definizione, invece, una paralisi definitiva persiste ad un anno di distanza dall'intervento chirurgico.

Per l'emissione del suono le corde vocali devono essere ravvicinate, tese e vibranti in uno spazio respiratorio e fonatorio normalmente sovrapposti.

La fonazione si fonda su adduzione ed abduzione delle pieghe vocali.

Questi meccanismi sono mediati dall'azione di muscoli striati che muovono le cartilagini.

Le paralisi laringee possono essere centrali o periferiche, monolaterali o bilaterali.

I meccanismi patogenetici vanno dalla flogosi all'infiltrazione neoplastica, dal trauma alle patologie neurologiche, dalla causa iatrogena a quella infettiva.

La monoplegia cordale con corda vocale paretica fissa sulla linea mediana garantisce al paziente la sopravvivenza seppur con voce bitonale (rauca), disfonia e disfagia ai cibi liquidi e non ai cibi solidi (paradosa, indagabile strumentalmente con FEES "Fiber Endoscopic Evaluation of Swallowing" o VideoFluoroGrafia) che impone l'aggiunta alla dieta di sostanze addensanti come acqua gelificata in sostituzione o accompagnamento dei liquidi per limitarne complicanze quali penetrazione laringea, aspirazione tracheo-bronchiale e ristagno oro-faringeo fino alla polmonite da aspirazione (ab ingestis).

In questi casi, la corda vocale sana oltrepassa la linea mediana verso la controlaterale affetta divenuta più sottile e con bordo concavo come tentativo di compenso funzionale.

La diplegia laringea fonatoria porta con sé due condizioni mutualmente esclusive.

Nella Sindrome di Ziemssen le corde vocali sono addotte: il paziente è severamente disfonico o afono, lo spazio respiratorio è sufficiente e non vi è dispnea ma il paziente può incorrere nell'aspirazione. Un innesto di frammenti cartilaginei autologhi o l'iniezione di materiali di riempimento biocompatibili come silicone o resina acrilica o idrossiapatite per via endoscopica consente di ripristinare lo spazio fonatorio.

Nella Sindrome di Riegel le corde vocali rimangono addotte: manca lo spazio respiratorio e di conseguenza lo spazio fonatorio in esso compreso con conseguenti distress respiratorio, dispnea ingravescente e tirage che possono condurre alla necessità di intubare in urgenza e/o confezionare una tracheostomia, quest'ultima non più indicata nell'immediato post-operatorio ma solo se l'ostruzione persiste a seguito di due tentativi falliti di estubazione a 24-48h e dopo altre 48-72h.

In ogni caso, il paziente sarà indirizzato dallo specialista ORL verso un percorso logopedico mirato ad una fonazione ed una deglutizione socialmente accettabili.

Il quadro anatomico si complica con l'esistenza di un nervo laringeo non ricorrente. Differenziandosi dall'omologo ricorrente non scende verso il basso ma si porta direttamente in laringe: a destra il NLNR è associato ad una arteria succlavia destra retroesofagea che prende origine dall'arteria succlavia sinistra cosicché il nervo non trovi una struttura attorno a cui ricorrere, a sinistra si associa a situs viscerum inversus. È classificato in Tipo 1 (segue il peduncolo vascolare tiroideo superiore), 2A (decorre trasversalmente in parallelo alla arteria tiroidea inferiore) e 2B (decorre tra le branche o sotto la stessa ATI). [51]

Inoltre, l'EBSLN costituisce una fonte di innervazione sensitiva ed una seconda fonte di innervazione motoria al muscolo tiro-aritenoideo: dopo avere innervato il muscolo crico-tiroideo si dirige lateralmente verso la laringe attraversando la membrana crico-tiroidea ed anastomizzandosi con il NLR partecipa all'innervazione del muscolo tiro-aritenoideo assumendo il titolo di «human communicating nerve». [52]

Prende l'eponimo dalla soprano Galli-Curci operata in anestesia locale cosicché il chirurgo potesse accertarsi dell'integrità delle strutture nervose attraverso l'esecuzione di scale musicali richieste alla paziente in determinati momenti della procedura. [53]

### **Paragrafo VIII.3 “Criteri di Inclusione ed Esclusione dei Pazienti”**

Nel periodo Gennaio 2024 – Aprile 2026 (01/01/2024 – 30/04/2026) sono stati ricoverati ed operati 412 pazienti presso la SOD “Clinica Chirurgica, Generale e d’Urgenza” (Direttore Prof. Mario Guerrieri), Dipartimento Emergenza dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche (AOUdM) già Azienda Ospedali Riuniti (A.OO.RR.) sita in Via Conca 71, frazione Torrette, 60126 Ancona (AN).

Questi hanno ricevuto diagnosi d’ingresso secondo ICD-9-CM.

Sono stati inclusi pazienti a cui era stata posta indicazione ad intervento chirurgico di tiroidectomia (no paratiroidi), sesso maschile e femminile, età>18 anni, primo intervento o secondo intervento a completamento del precedente o per complicanza post-operatoria.

Criteri di esclusione sono l’utilizzo di C-IONM o di altre procedure para-chirurgiche.

#### Paragrafo VIII.4 “Procedimento Standardizzato Extra- e Intra-Operatorio”

Al fine di visualizzare, identificare e preservare dalla manovra cruenta dell’atto chirurgico il NLR trova applicazione clinica lo IONM.

Il Monitoraggio Intraoperatorio ha in sé la possibilità di verificare la corretta integrità anatomica e funzionale delle strutture anatomiche in contemporanea all’esecuzione del gesto chirurgico. La tecnica si basa sul concetto fisico di circuito.

Nell’ambito della chirurgia tiroidea questo presidio trova applicazione sia in continuo sia in intermittente: quest’ultimo è l’oggetto della presente trattazione.

Lo I-IONM (“Intermittent IntraOperative NeuroMonitoring”) permette di saggiare la funzionalità nervosa omolateralmente alla sede di intervento chirurgico.

Nella tiroidectomia sec.Kocher la sostanziale differenza rispetto alla procedura tradizionale risiede nell’utilizzo di un particolare tubo endotracheale dotato di elettrodi posto in contatto con le corde vocali con la manovra di intubazione così da verificarne il movimento espressione di una regolare conduzione nervosa. (Figura 8.4.1)

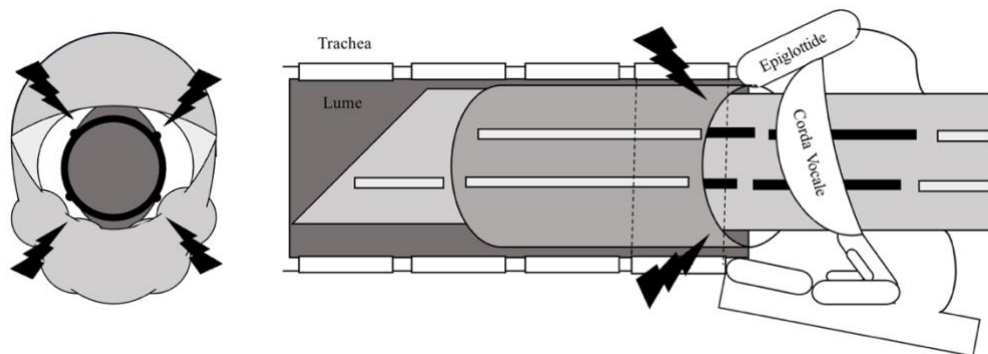


Figura 8.4.1 “Tubo endotracheale in sezione trasversale (sx) e sagittale (dx)”

L’altro capo del circuito è rappresentato dall’estremità distale di una sonda lineare molto sottile (quasi simile ad una matita con punta). (Figura 8.4.2)

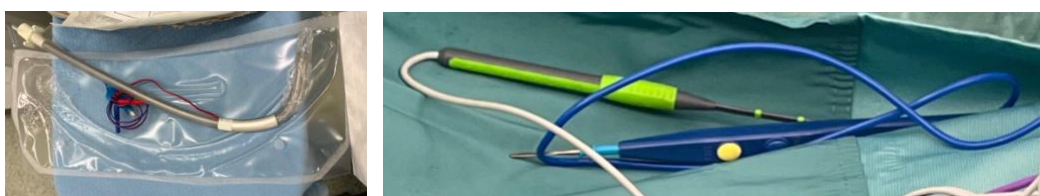


Figura 8.4.2 “Tubo endotracheale con elettrodi (sx) e sonda (dx, in verde)”

Il contatto tra questa ed il NV precedentemente visualizzato ed esposto chirurgicamente genera un segnale acustico ed un tracciato elettrico (V1). (Figura 8.4.3)

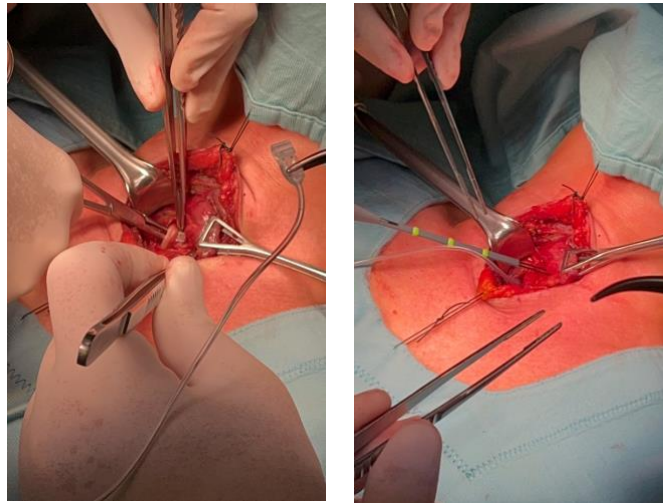


Figura 8.4.3 “Visualizzazione e verifica del segnale del NV omolaterale”

La stessa procedura viene eseguita nei confronti del NLR (R1); l'estremo prossimale della stessa è collegato per mezzo di un cavo ad un dispositivo centrale capace di erogare energia e di rilevarne il segnale (neurostimolatore) dotato di monitor.

La successiva exeresi chirurgica è guidata dal neurostimolatore seguendo il decorso del NLR avendo premura di coinvolgere le sole strutture oggetto di intervento e preservare per quanto possibile gli organi vicini non oggetto di chirurgia.

Successivamente si procede alla captazione del segnale in senso retrogrado rispetto all'ordine seguito in precedenza: prima viene saggiata la funzionalità del NLR (R2) poi quella del NV (V2). (Figura 8.4.4)

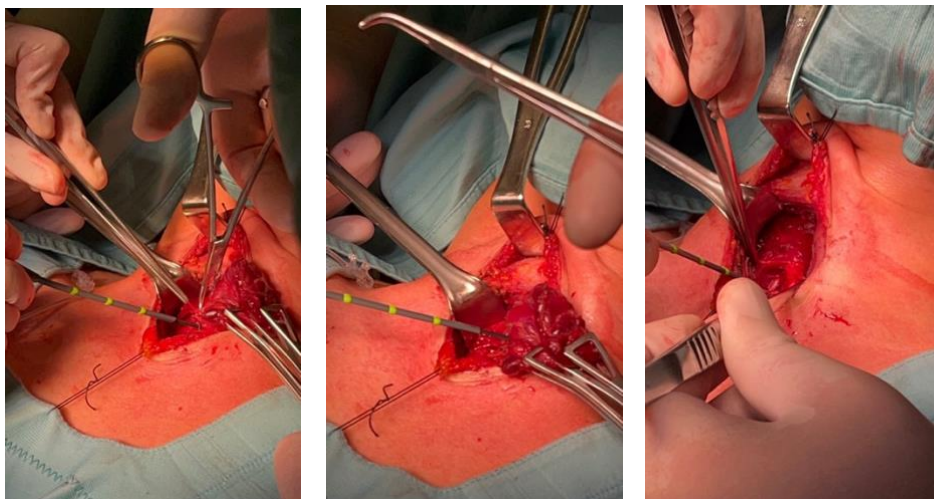


Figura 8.4.4 “Sonda del neurostimolatore a guida (sx) e dopo (dx) della resezione”

Può essere saggiata anche la branca esterna del nervo laringeo superiore (“External Branch of the Superior Laryngeal Nerve”, EBSLN) prima (S1) e dopo (S2) l’exeresi.

Da segnalare l’effetto dei farmaci utilizzati per anestesia sul segnale elettrico. [54]

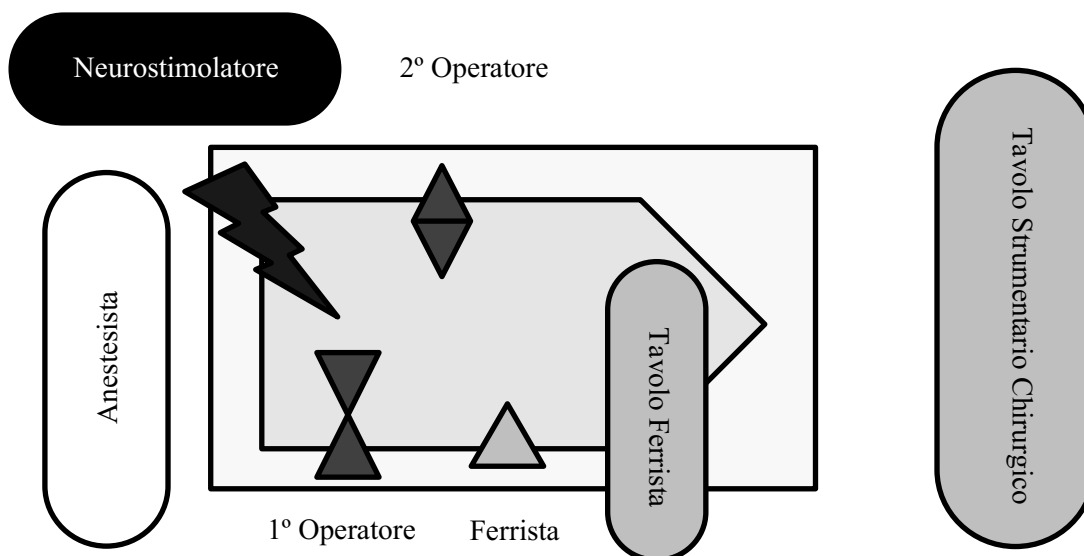
Rimane fondamentale l’ispezione in statica e dinamica eseguita al momento della visita pre-operatoria dallo specialista otorinolaringoiatra o in extremis durante l’intubazione sul letto operatorio da parte dello specialista anestesista-rianimatore (L1). [26]

La laringoscopia post-operatoria è riservata ai casi di paralisi cordale iatrogena [L2].

La sequenza appena elencata è schematizzata nella *Tabella 8.4.1*.

<b>Sequenza Standardizzata I-IONM</b>	
L1	Laringoscopia pre-operatoria
V1	Stimolazione NV omolaterale prima dell’exeresi
R1	Stimolazione NLR omolaterale prima dell’exeresi
S1	Stimolazione ESBLN omolaterale prima dell’exeresi
S2	Stimolazione ESBLN omolaterale dopo l’exeresi
R2	Stimolazione NLR omolaterale dopo l’exeresi
V2	Stimolazione NV omolaterale dopo l’exeresi
L2	Laringoscopia post-operatoria

*Tabella 8.4.1 “Sequenza Standardizzata I-IONM”*



*Figura 8.4.5 “Disposizione in S.O. durante una tiroidectomia a cielo aperto”*

## Paragrafo VIII.5 “Interpretazione del Segnale”

Il tracciato elettroencefalografico è visualizzato sul monitor di un dispositivo collocato al di fuori del campo operatorio: ciò permette all'operatore di visualizzare minimi cambiamenti nel tracciato consensualmente allo spostamento della sonda sul pezzo operatorio; ad ulteriore ausilio è posto un riferimento sonoro variabile in intensità che aiuta l'operatore nella ricerca di NV e NLR. Il segnale graficamente ed acusticamente rilevato dal chirurgo viene registrato nella memoria del dispositivo da un aiuto non lavato: questo permette di confrontare i grafici prima e/o dopo l'exeresi.

In generale, il tracciato presenta il tempo [ms] sulle ascisse (asse x) ed il voltaggio [ $\mu\text{V}$ ] sulle ordinate (asse y): tradizionalmente si compone di un'onda ascendente preceduta da una fase di «latency», un picco positivo ed un'onda discendente che raggiunge un picco negativo per ritornare al valore soglia; la durata è indicata come «duration» mentre «amplitude» è la differenza di potenziale tra i due picchi.

Di seguito, se ne riporta un'esempio. (Figura 8.5.1)

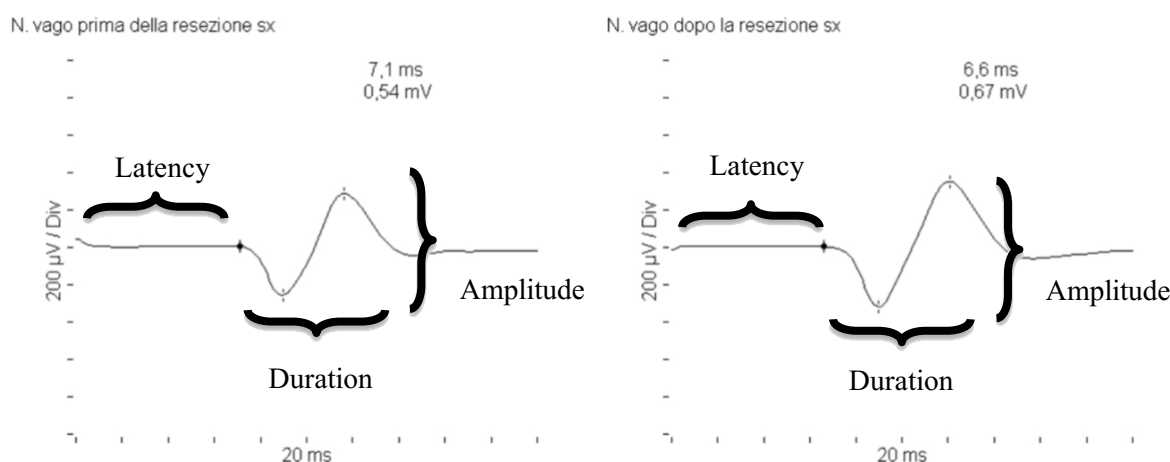


Figura 8.5.1 “Tracciato di Nervo Vago Sx prima e dopo la resezione”

Tra NV e NLR possono cambiare forma del grafico (Figura 8.5.2) e voltaggi: NV sx  $420 \pm 255 \mu\text{V}$ , NV dx  $717 \pm 479 \mu\text{V}$ , NLR sx  $604 \pm 504 \mu\text{V}$ , NLR dx  $783 \pm 512 \mu\text{V}$ . [55]

Una differenza nel voltaggio del singolo nervo prima e dopo la resezione può essere indicativa di lesione strutturale o funzionale. (Figura 8.5.2)

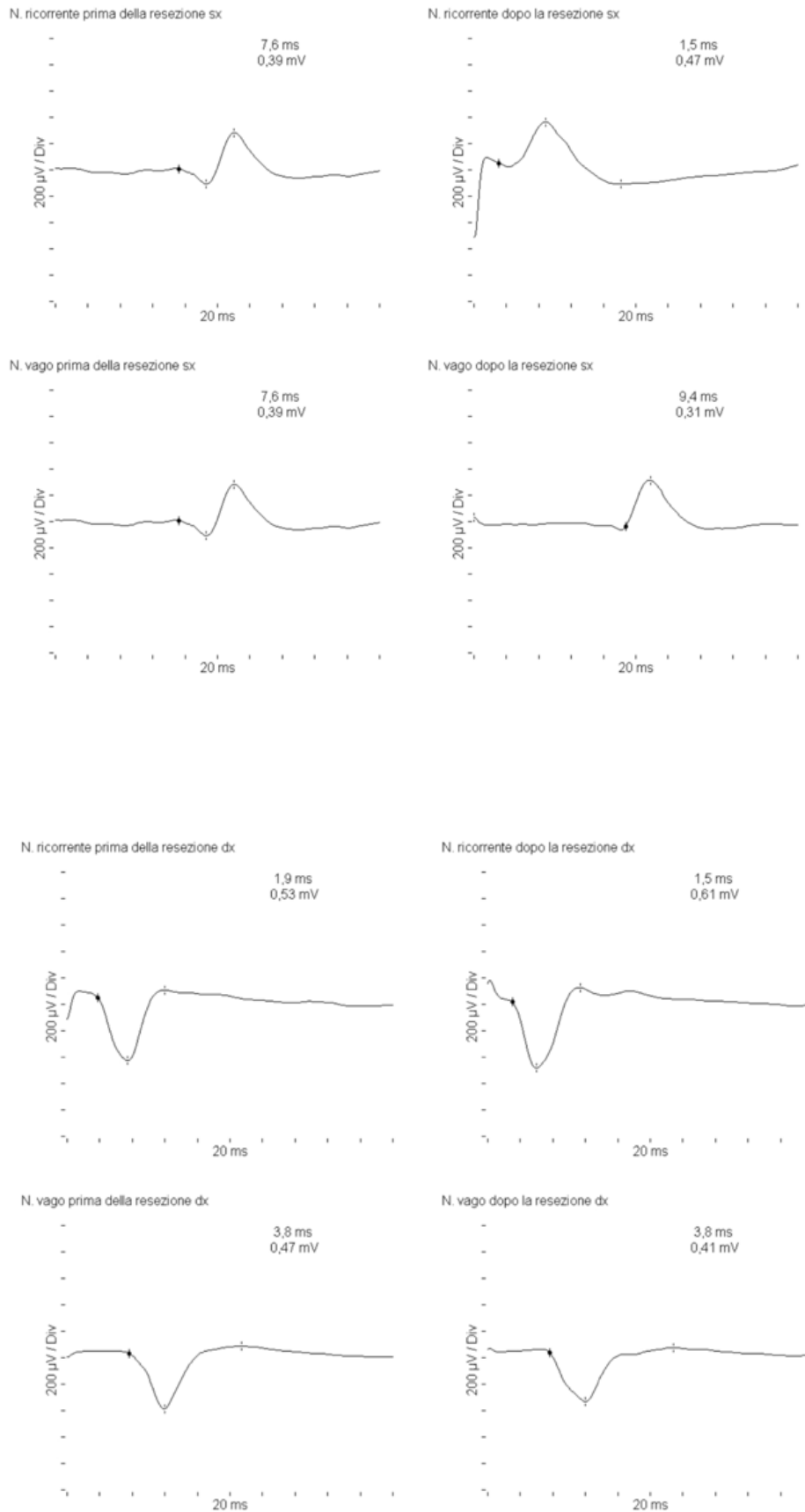


Figura 8.5.2 “NV e NLR sx e dx prima e dopo la resezione”

Il danno può essere segmentale (Tipo 1) o globale (Tipo 2): nel primo caso il segnale è assente in un determinato punto del nervo ma presente prossimalmente, nel secondo caso la trasmissione è assente per il suo intero decorso.

Nel caso in cui non si rilevi più il segnale del NLR (LOS, «Loss-of-Signal») dopo ripetuti tentativi di spostamento e riposizionamento della sonda, l'operatore può scegliere di astenersi dall'eseguire il gesto chirurgico controlateralmente (se previsto dalla pianificazione operatoria) mentre in caso di elettivo intervento monolaterale la funzionalità delle indenni strutture nervose controlaterali verrà comunque saggiata per una preliminare valutazione del compenso atteso.

Si definisce LOS in presenza di un segnale inferiore ai 100  $\mu\text{V}$  ad una stimolazione di 1-2 mA in presenza di un soddisfacente segnale V1 poiché  $>100 \mu\text{V}$  ed una normale laringoscopia pre-operatoria.

È opportuno seguire un algoritmo standardizzato considerando l'accertamento del corretto posizionamento del tubo endotracheale tramite «laryngeal twitch» (la palpazione della parete laringea dorsale dovrebbe mimare l'azione muscolare e manifestarsi con un segnale elettrico sul display del dispositivo), la valutazione della presenza del segnale di NLR e NV con relative ipotesi diagnostiche. [56] (Figura 8.5.3)

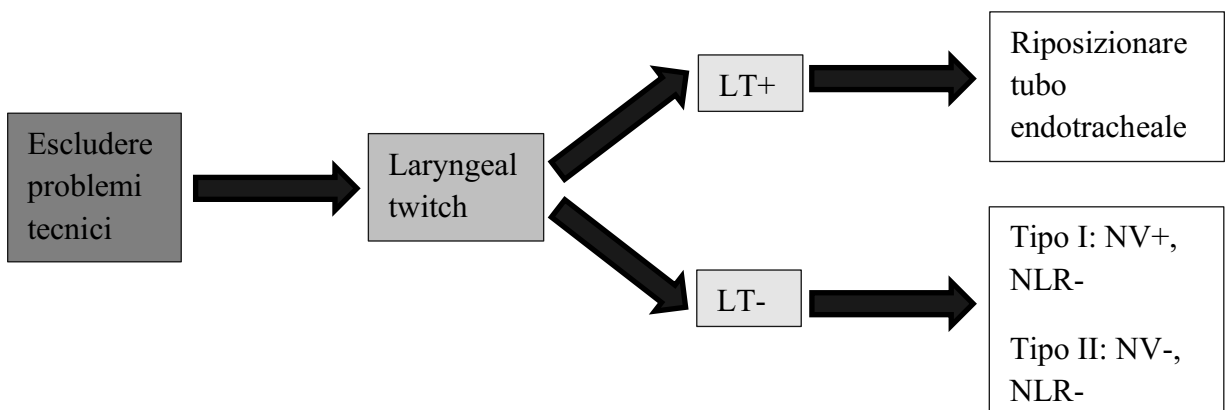
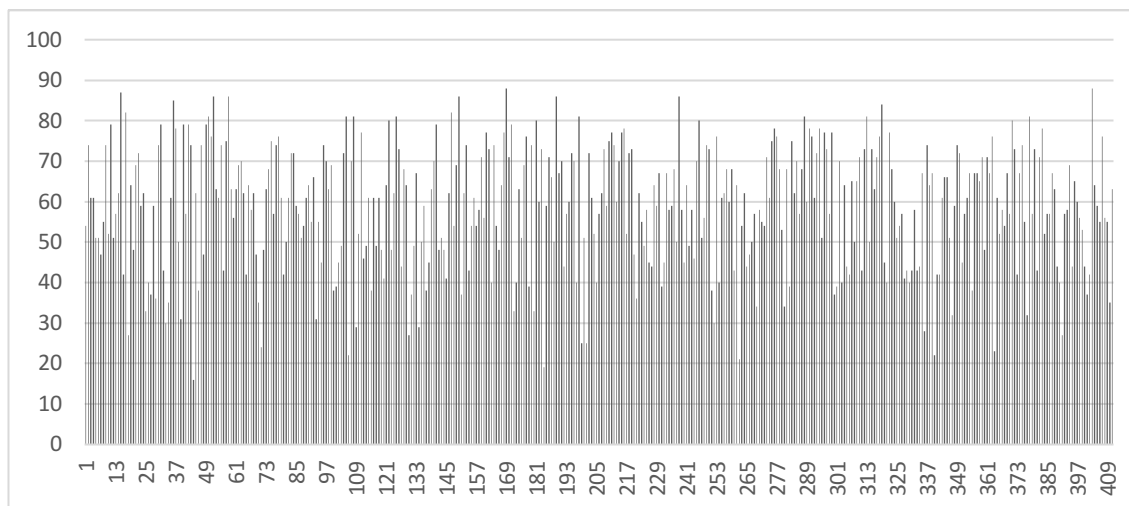


Figura 8.5.3 “Algoritmo in caso di LOS”

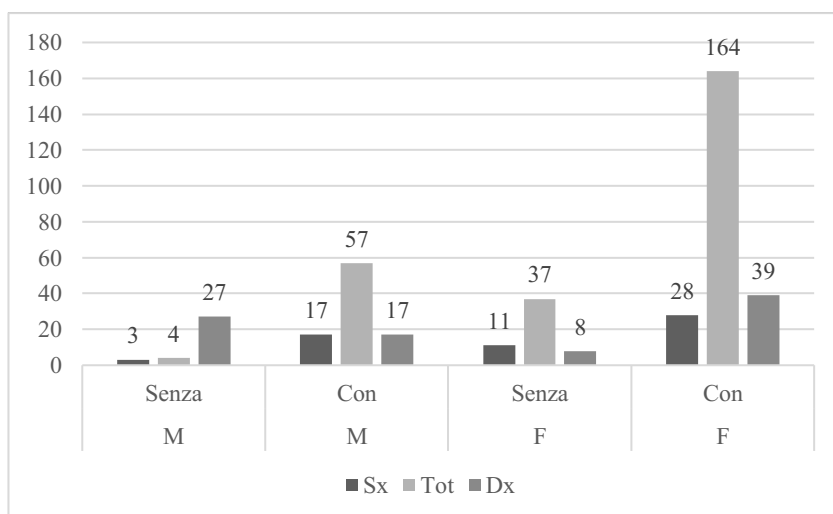
## Paragrafo VIII.6 “Analisi Statistica”

I 412 pazienti sono stati inseriti in un documento Excel [Microsoft, Redmonton, Washington, USA]: di questi sono stati considerati età (*Figura 8.6.1*), BMI, comorbidità (Si/No), sesso (M/F), diagnosi pre-operatoria (*Figura 8.6.3*) e caratteristiche imaging.



*Figura 8.6.1 “Eta dei pazienti operati in ordine cronologico”*

Sono stati ordinati in ordine cronologico secondo la data dell’intervento chirurgico: di questo sono state considerate tipologia (lobectomia monolaterale dx o sx, tiroidectomia bilaterale) e tecnica chirurgica (open) (*Figura 8.6.2*), durata [minuti], drenaggi (Si/No) e loro numero (usualmente uno per ogni loggia interessata da chirurgia), complicanze (Si/No) con relativi tipologia e trattamento, successivo ricovero (Si/No) per complicanza o intervento chirurgico di completamento ed utilizzo del neurostimolatore (Si/No) (*Figura 8.6.4 e 8.6.5*) con relativi voltaggi [ $\mu\text{V}$ ].



*Figura 8.6.2 “Raggruppamento pazienti per sesso, procedura e tecnica utilizzata”*

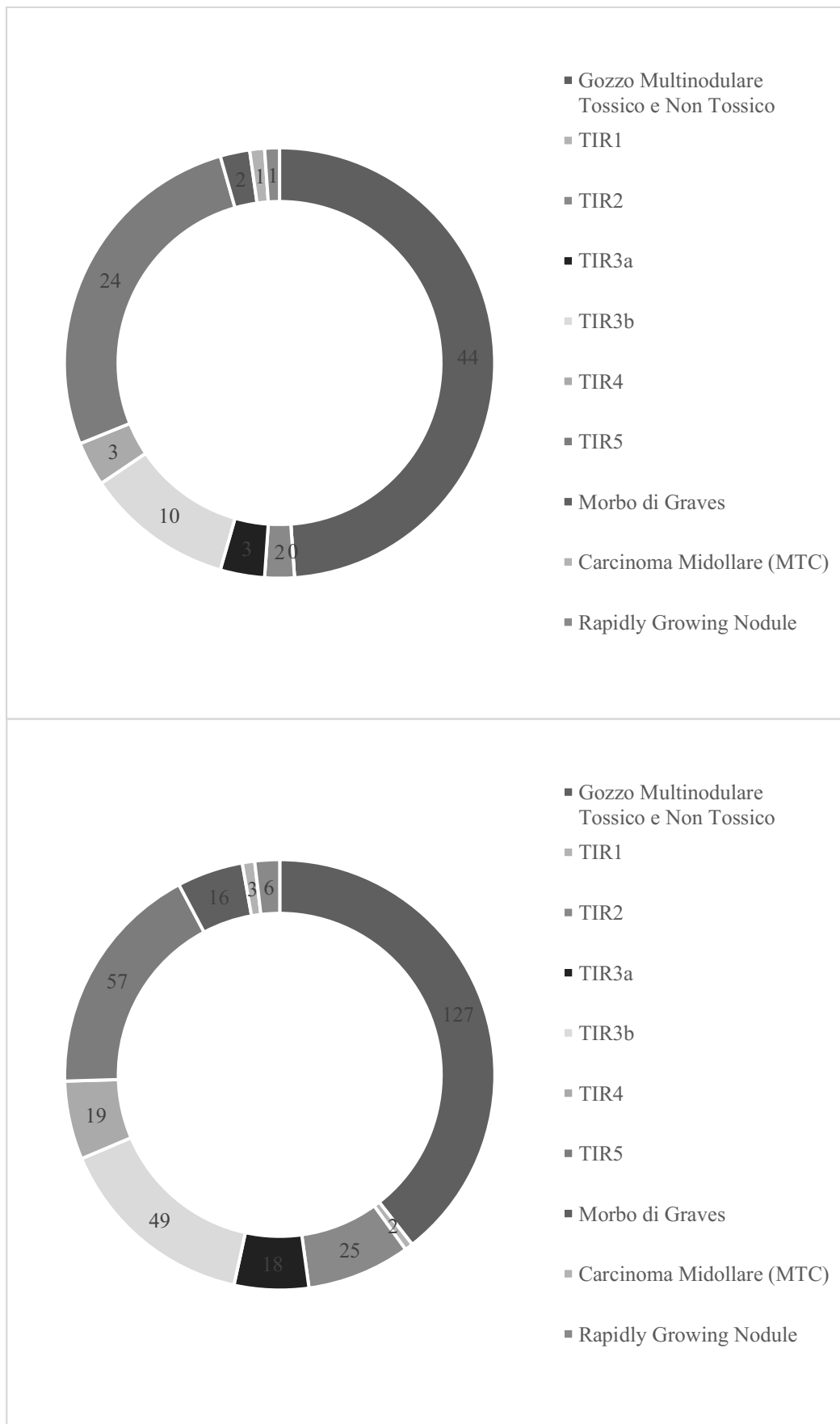
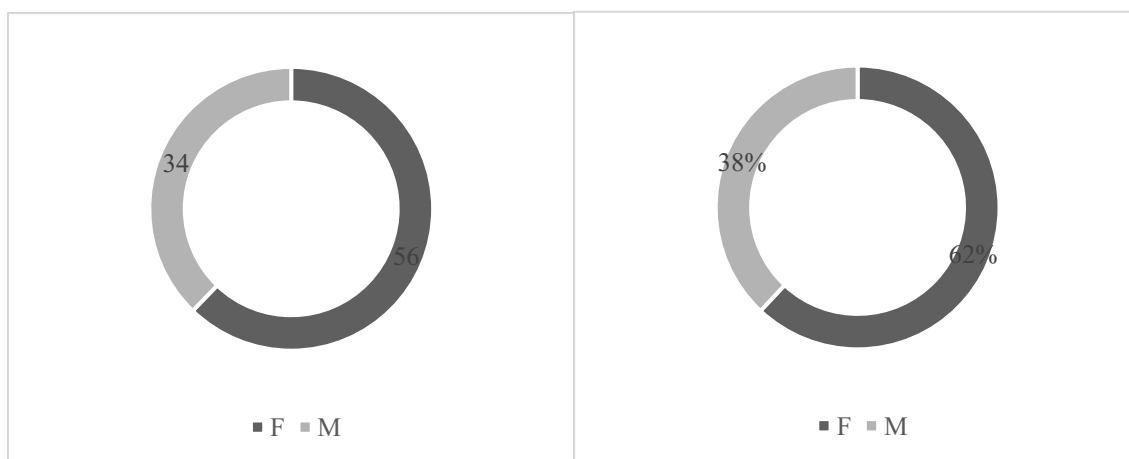


Figura 8.6.3 “Diagnosi pre-operatoria senza (sopra) e con (sotto) IONM”

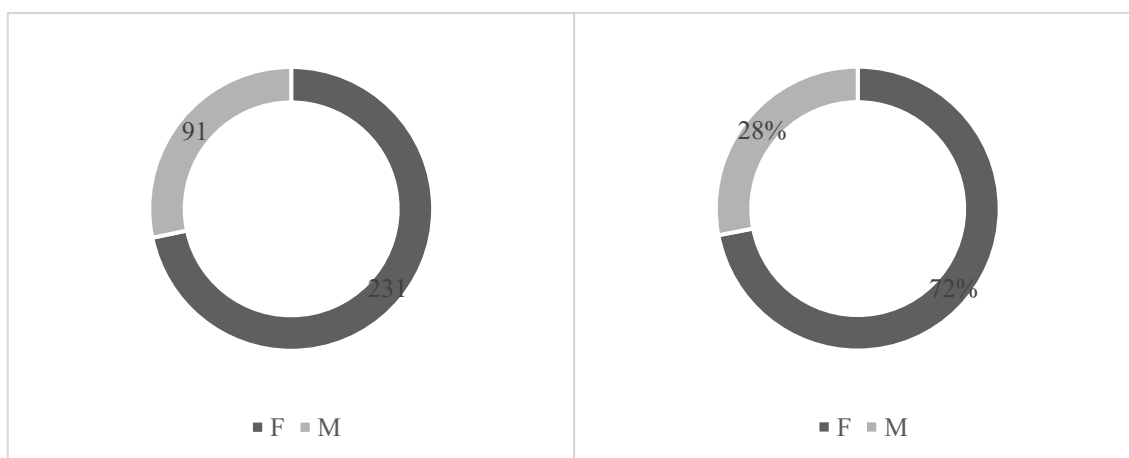
Sono stati operati in totale 412 pazienti di cui 90 senza (*Figura 8.6.4*) e 322 con IONM (*Figura 8.6.5*).

L'età media dei primi è di 58 anni e 6 mesi: 34 maschi (38%) di cui 3 sx, 27 dx e 4 totali e 56 femmine (62%) di cui 11 sx, 8 dx e 37 totali.

L'età media dei secondi è di 58 anni e 7 mesi: 91 maschi (28%) di cui 17 sx, 17 dx e 57 totali e 231 femmine (72%) di cui 28 sx, 39 dx e 164 totali.



*Figura 8.6.4 “Pazienti operati senza IONM per sesso: numeri (sx) e percentuali (dx)”*



*Figura 8.6.5 “Pazienti operati con I-IONM per sesso: numeri (sx) e percentuali (dx)”*

All'interno delle “Complicanze Intra-operatorie” non sono stati considerati i seguenti eventi riportati nei verbali operatori: esiti di tiroidite, tiroide tenacemente adesa o fissità, fenomeni cicatriziali post-flogosi o da pregresso intervento chirurgico, latero-deviazione tracheale, ipervascolarizzazione ghiandolare, collo corto o tozzo o inestensibile, obesità o habitus, presenza di gemizio ematico, metastasi latero-cervicali e/o del comparto centrale ed infiltrazione delle strutture muscolari circostanti; questo, poiché proprio una architettura alterata può contribuire a rafforzare l'utilità del neurostimolatore in un contesto anatomico in cui la sola visualizzazione diviene scarsamente fruttuosa.

Nelle “Complicanze Post-operatorie” non è stato dato particolare rilievo ad alterazione di calcemia (13) e/o PTH (9) causa di parestesie acrali e/o formicolii (5), emorragia (7) con necessita di drenaggio chirurgico, ematoma con evacuazione (1), infezione MSSA (1) e dolore cervico-brachiale (1).

Nel contesto delle visite otorinolaringoiatriche pre-operatorie non sono state incluse nelle complicanze la presenza di segni diretti (es. edema aritenoidico od intercommissurale posteriore) od indiretti di reflusso gastro-esofageo (23 pazienti), deficit tenso-adduttorio delle corde vocali (9 pazienti), edema di Reinke (1 paziente), precontatto cordale in adduzione (1), angioma (1) o nodulo (2) o granuloma (2) o neoformazione papillomatosa (1) cordale.

Inoltre, è stata considerata la diagnosi istologica definitiva con eventuale stadiazione attraverso la consultazione dei relativi referti specialistici.

Per i dati peri-operatori è stata utilizzata la piattaforma OrmaWeb, per i dati pre- e post-operatori è stato utilizzato l’applicativo SICO mentre anamnesi ed esame obiettivo sono stati raccolti in occasione di consulenza chirurgica, visita pre-ricovero o ricovero.

Per la statistica è stato utilizzato il software R Studio.

La significatività statistica è posta per  $p < 0,05$ . Di seguito i risultati (*Tabella 8.6.1*).

	Test	T-statistic	P-value	Statistical Significance
Età	I-IONM vs No-IONM	-0,3244875	0,7460672	n.s.
Tempi Chirurgici	I-IONM vs No-IONM	-18.127.267	0,07170727	n.s.
Degenza	I-IONM vs No-IONM	-07149750	0,4760215	n.s.

*Tabella 8.6.1 “I-IONM e No-IONM a confronto”*

Tra pazienti operati con e senza IONM non vi è differenza statisticamente significativa in termini di età dei pazienti sottoposti a procedura chirurgica e tempi operatori e giorni di ospedalizzazione ( $p > 0,05$ ).

Odds Ratio (OR) No-IONM vs I-IONM è 5,440.

## Paragrafo VIII.7 “Discussione dei Risultati”

Il 6,67% dei pazienti operati senza IONM ha riportato VCP per un totale di 6 pazienti.



Figura 8.7.1 “Pazienti F sottoposte a tiroidectomia totale No-IONM (asse y durata)”

Nella fattispecie, sono state sottoposte a tiroidectomia totale una signora di 57 anni a causa di un nodulo TIR5 poi rivelatosi essere un carcinoma papillifero pT1a, una signora di 51 anni per Morbo di Basedow ed una signora di 76 anni per gozzo.

Tutte hanno riportato paralisi cordiale sx e trattamento con corticosteroidi: la prima ha avuto necessita di logopedia, la seconda di integratori a base di acido alfa-lipoico, acetyl L-carnitina e Vitamine del gruppo B.

Sono state operate per gozzo una signora di 61 anni sottoposta a tiroidectomia totale, una signora di 79 anni sottoposta a tiroidectomia monolaterale dx ed una signora di 65 anni sottoposta a tiroidectomia totale. Queste hanno riportato paralisi cordiale bilaterale: la prima con inarcamento cordale e terapia a base di corticosteroidi, la seconda con insufficienza respiratoria e necessita di tracheostomia, la terza con posizione paramediana cordiale evidente già in sede intra-operatoria da lesione ricorrente destra iatrogena con riduzione dello spazio respiratorio senza bisogno di tracheostomia.

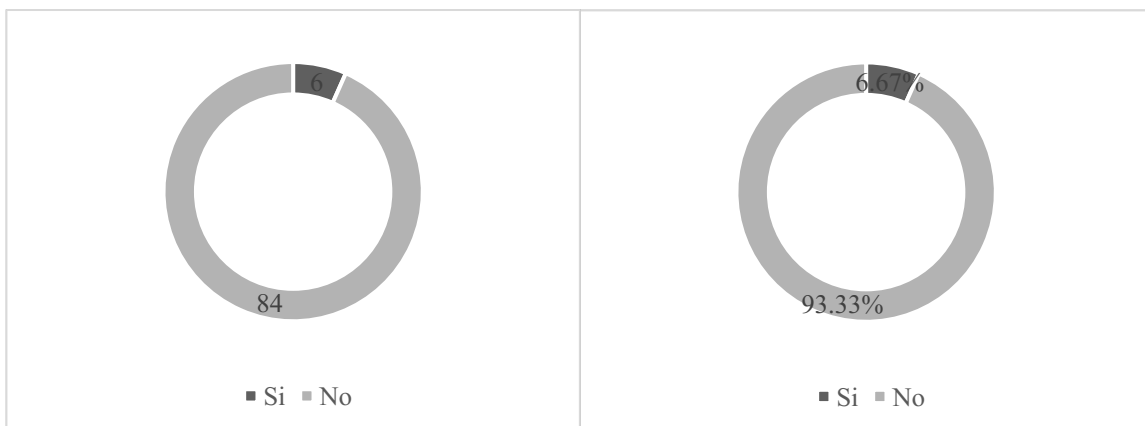


Figura 8.7.2 “Pazienti operati senza IONM con VCP: numeri (sx) e percentuali (dx)”

Tra i pazienti operati con IONM 4 hanno riportato complicanze. (Figura 8.7.3 e 8.7.4).

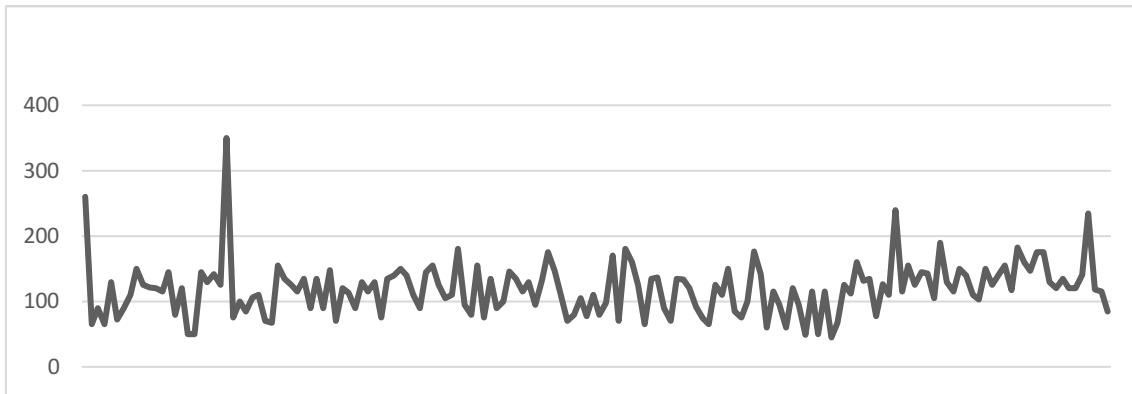


Figura 8.7.3 “Pazienti F sottoposte a tiroidectomia totale con I-IONM (asse y durata)”

Una signora di 64 anni operata di tiroidectomia totale per gozzo ha riportato una paralisi cordale bilaterale in posizione paramediana, una signora di 86 anni operata di tiroidectomia totale a causa di un nodulo TIR5 rivelatosi essere un carcinoma papillifero pT2 N0, una signora di 72 anni è stata operata di tiroidectomia totale per gozzo riportando una paralisi cordale bilaterale con corde fisse in adduzione: nei casi sopra è stato necessario ricorrere ad una tracheotomia per risolvere tempestivamente l’insufficienza respiratoria; una signora di 64 anni operata di tiroidectomia totale per gozzo ha riportato una paralisi cordale destra in abduzione con buon compenso.

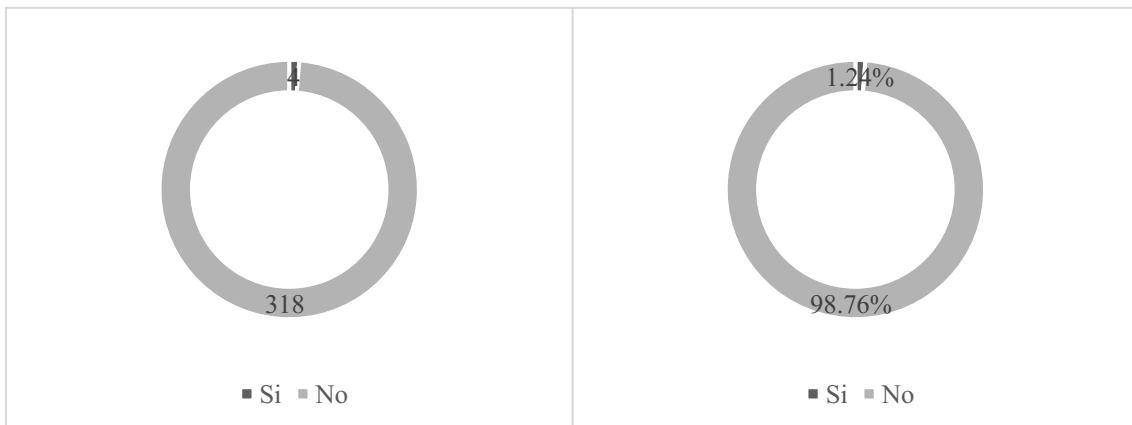


Figura 8.7.4 “Pazienti operati con I-IONM con VCP: numeri (sx) e percentuali (dx)”

Nei casi di intervento bilaterale la sola manipolazione chirurgica del solco tracheo-esofageo espone a complicanze poi ancor più probabili in caso di successiva exeresi. L’assenza del compenso controlaterale in caso di exeresi monolaterale contribuisce a spiegare la variabilità del substrato anatomico: ritenere intatto il nervo controlaterale perché non coinvolto dal gesto chirurgico non è garanzia di regolare funzionalità.

## **Paragrafo VIII.8 “Conclusioni”**

Già la letteratura con diverse metanalisi e review si è posta il quesito sulla differenza tra la «visual nerve identification» e l'utilizzo del monitoraggio intraoperatorio. [57]

La variabilità clinica si estrinseca in presentazioni di malattia talvolta difficili da comprendere: il gozzo inveterato ora difficile da nascondere, noduli non seguiti tramite follow-up divenuti carcinomi, tiroiditi che hanno trasformato la soffice ghiandola in una massa fibrotica dura, grossi tumori che dislocano la trachea causando una sintomatologia compressiva, disfonia e/o disfagia.

Questi quadri, seppur rari nel mondo Occidentale, sono assai frequenti in altre realtà del mondo e meritano di essere considerati e, laddove possibile, trattati.

In un così ristretto distretto corporeo riconoscere ciò che deve essere risparmiato e ciò che deve essere chirurgicamente aggredito richiede non solo grande esperienza clinica ma anche l'ausilio di strumentazioni oggi a messe a disposizione degli operatori.

La variabilità anatomica si sovrappone a quella clinica e rafforza questi pilastri ormai imprescindibili in una chirurgia che si sta facendo sempre più mininvasiva.

Da una parte, la tiroidectomia totale si conferma maggiore causa di VCP poiché in entrambi i lati viene alterato dal gesto chirurgico il rapporto tra lobo tiroideo e NLR. Dall'altra il neuromonitoraggio sembra ridurre nei numeri assoluti e nelle percentuali i casi di lesione ricorrente.

Come già scritto, nella teoria la paralisi in abduzione consente una buona respirazione, quella in paramediano una sufficiente respirazione mentre in adduzione lo spazio respiratorio cessa di esistere: nella fattispecie, è stato necessario ricorrere alla tracheotomia anche in caso di paralisi paramediana.

La riflessione si estende alla considerazione medico-legale e deontologica.

Complicanze di un intervento alla tiroide esitano spesso in contenziosi tra paziente e struttura sanitaria: in questo ampio capitolo trova spazio il neurostimolatore nel prevenire e/o limitare l'accadimento di uno specifico nocimento.

Per mezzo del consenso informato il paziente è messo a conoscenza delle complicanze chirurgiche, tra cui l'eventualità di una lesione ricorrente e decide liberamente di sottoporsi alla procedura.

Il danno biologico, esistenziale, estetico e funzionale trova risarcimento secondo le tabelle di stima come già sancito in sede giuridica.

In ogni caso, per il chirurgo il neuromonitoraggio si afferma come mezzo a prevenzione una complicanza operatoria che si configura «tendine d'Achille» [58] ed errore professionale commesso per non avere seguito le regole dell'arte, le linee guida ed una buona pratica clinica: nell'informare il paziente il medico non dovrà sovrastimare l'efficacia di questa metodica nel discuterne con il paziente.

Da tenere conto è anche l'aspetto puramente economico.

All'interno delle strutture sanitarie una buona politica aziendale dovrebbe rispondere ai bisogni di salute della popolazione chiamata a curare. Nella fattispecie, diverse e contrastanti sono le opinioni sul rapporto costo-efficacia del neuromonitoraggio derivanti dall'utilizzo di modelli diversi: qualcuno ne sostiene una generica utilità mentre qualcun altro ne indica limitazioni anche in relazione all'expertise del chirurgo dato dal volume annuo. [59]

Una tiroidectomia con IONM costa il 5-7% in più di un intervento condotto senza [60]: considerando il solo dato di spesa si potrebbe decidere di non utilizzare l'I-IONM ma la complessa realtà clinico-assistenziale dovrebbe tenere conto del volume di pazienti operati annualmente, i maggiori costi per le altre implementazioni in chirurgia tiroidea e l'eventuale spesa per riparare ai danni occorsi (anche) in caso di suo mancato utilizzo

In conclusione, a fronte di questa imprevedibile substrato anatomico e clinico il monitoraggio non serve solo a cercare e trovare il nervo, guidare la dissezione ed eseguire un'exeresi che prevenga alcune complicanze ma si pone come possibile garanzia del migliore standard di cura.

L'I-IONM è un'ausilio per medico e paziente ed avrebbe dovuto farsi strada nelle UU.OO. da tempo: al momento in cui si scrive si guarda già al monitoraggio in continuo (C-IONM) ma un iniziale approccio con il solo monitoraggio intermittente consente ai reparti chirurgici a medio-basso volume annuo di affrontare tale procedura con maggiore sicurezza per sé e per i pazienti.

La paralisi ricorrente è una complicanza prevedibile, perché non contribuire a farlo?

## BIBLIOGRAFIA

1. Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:1; Baltimora: The John Hopkins Press
2. Bilancioni, G. (1923). *Le figurazioni della ghiandola tiroide in Leonardo Da Vinci: le prime iconografie del gozzo cretinico ed esoftalmico*. Roma: Archivio di storia della Scienza, vol.4, n.1, pagg.33-58
3. Tabanelli, M. (1961). *Albucasi: un chirurgo arabo dell'alto Medioevo*. Firenze, pagina 79
4. Bifulco, M., Cavallo, P. (2007). Thyroidology in the medieval Medical School of Salerno. *Thyroid*, 17(1): 39-40
5. Giraud, B., (1792). Observation sur l'extirpation d'une partie considérable de la glande thyroïde, Reported by Giraud, *Jour. de chirurgie*; t. iii, p. 3 In Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:94-98; Baltimora: The John Hopkins Press
6. Rullier, (1817). L'excision de la thyroïde. Related by Rullier, *Dict. d. sci. méd.*; t. xviii, p. 557 In Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:98-103; Baltimora: The John Hopkins Press
7. Choong, C., Kaye, A.H. (2009). Emil Theodor Kocher (1841-1917). *J Clin Neurosci.*, 16(12):1552-4.
8. Chiesa, F. (2009) The 100 years Anniversary of the Nobel Prize Award winner Emil Theodor Kocher, a brilliant far-sighted surgeon. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 29(6):289.
9. Kocher, E.T., (1881). Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. [On goitre removal, and its consequences] *Archiv für Klinische Chirurgie* 29:254-337.
10. Billroth, T., (1869). Geschwülste der Schilddrüse. *Chirurgische Klinik, Zürich, 1860-1867*, Berlino: Hirschwald Verlag, p. 179 In Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:85; Baltimora: The John Hopkins Press
11. Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:112-113; Baltimora: The John Hopkins Press
12. Porta, L., (1845). *Delle alterazioni patologiche delle arterie per la legatura e la torsione*, Milano: Bernardoni In Halsted, W. S. (1920). *The operative story of*

- goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:110;  
Baltimore: The John Hopkins Press
13. Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author's operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:112-113; Baltimore: The John Hopkins Press
  14. Martini, M., Bragazzi, N.L. (2018). Enrico Bottini 1835-1903, Italian physician and politician: a master of antisepsis and pioneer of modern surgery”, *Acta Med Hist Adriat* 16(2);293-302
  15. Lahey F.H. (1939). The surgical treatment of thyroid disease. Report On Medical Progress, *The New England Journal Of Medicine, N Engl J Med* 1939;221:978-982
  16. Kendall, E.C. (1915) The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid. Its chemical nature and physiologic activity. *JAMA*.
  17. Srinivasan, A.V. (2019). Propranolol: A 50-Year Historical Perspective. *Ann Indian Acad Neurol.*; 22(1):21-26.
  18. Geraci, G., Pisello, F., Li Volsi, F., Modica, G., Sciumè, C. (2008). The importance of pyramidal lobe in thyroid Surgery. *G Chir Vol.* 29 – n. 11/12 – pp. 479-482
  19. Pelizzo, M.R., Toniato, A., Gemo, G. (1998) Zuckerkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J. Am. Coll Surg.* 187: 333-6
  20. Sheahan, P., Murphy, M.S. (2011). Thyroid Tubercle of Zuckerkandl: importance in thyroid surgery. *Laryngoscope.* 121(11):2335-7.
  21. Gilmour, J.R. (1938). The gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol* 46: 133–149
  22. Zuckerkandl E. (1902). Nebst Bemerkungen uber die Epithelkorperchen des Menschen. *Anat Hefte*; LXI:61
  23. Toni, R. (2016). La manovra di Marañón e il segno di Pemberton nel gozzo. *L'Endocrinologo* 17, 114–116
  24. Toni, R. (2014). I segni di Graefe e Stellwag nell'ipertiroidismo. *L'Endocrinologo* 15:186-189
  25. AIOM. (2025). *I numeri del cancro in Italia 2025*; p.182-183
  26. Del Rio, P., Polistena, A., Chiofalo, M.G., De Pasquale, L., Dionigi, G., Docimo, G., Graceffa, G., Iacobone, M., Medas, F., Pezzolla, A., Sorrenti, S., Spiezia, S.,

- Calò, P.G. (2023). Management of surgical diseases of thyroid gland indications of the United Italian Society of Endocrine Surgery (SIUEC). *Updates Surg.*;75(6):1393-1417.
27. Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., Franco, C., Niedmann, J.P., Castro, A., Dominguez, M. (2009). An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*; 94:1748–1751
  28. Durante, C., Hegedüs, L., Czarniecka, A., Paschke, R., Russ, G., Schmitt, F., Soares, P., Solymosi, T., Papini, E. (2023). 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 12(5)
  29. Ha, E.J., Chung, S.R., Na, D.G., Ahn H.S., Chung, J., Lee, J.Y., Park, J.S., Yoo, R.E. Baek, J.H., Baek, S.M., Cho, S.W., Choi, Y.J., Hahn S.Y., Jung, S.L., Kim, J.H., Kim, S.K., Kim, S.J., Lee, C.Y., Lee, H.K., Lee, J.H., Lee, Y.H., Lim, H.K., Shin, J.H., Sim, J.S., Sung, J.Y., Yoon, J.H., Choi, M. (2021). 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.*;22(12):2094-2123.
  30. Tessler, F.N., Middleton, W.D., Grant, E.G., Hoang, J.K., Berland, L.L., Teefey, S.A., Cronan, J.J., Beland, M.D., Desser, T.S., Frates, M.C., Hammers, L.W., Hamper, U.M., Langer, J.E., Reading, C.C., Scoutt, L.M., Stavros, A.T. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.*; 14(5):587-595.
  31. Tobcu, E., Karavaş, E., Yılmaz, G.T., Topçu, B. (2025). Comparison of K-TIRADS, EU-TIRADS and ACR-TIRADS Guidelines for Malignancy Risk Determination of Thyroid Nodules. *Diagnostics (Basel)*; 15(8):1015.
  32. Ali, S.Z., Baloch, Z.W., Cochand-Priollet, B., Schmitt, F.C., Vielh, P., VanderLaan, P.A. (2023). The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.*; 33(9):1039-1044.
  33. Tuttle, M., Morris, L.F., Haugen, B., Shah, J., Sosa, J.A., Rohren, E., Subramaniam, R.M., Hunt, J.L. & Perrier, N.D. (2017) *Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma* In Eds Amin M.B., Edge, S.B., Greene, F., Byrd, D., Brookland, R.K., Washington, M.K., Compton C.C., Hess K.R., Sullivan, D.C.,

- Jessup, J.M, *et al. AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer International Publishing
34. AIOM (2021). *Linee Guida TUMORI DELLA TIROIDE*
  35. AME in collaborazione con AIT, AIMN, ANIED, CAPE, FADOI, SIAPEC-IAP, SIE, SIRM, SIUEC, SIUMB (2022). *Linea guida sulla gestione del nodulo benigno della tiroide causa di sintomi locali*; p. 18
  36. Russ, G., Bonnema, S.J., Erdogan, M.F., Durante, C., Ngu, R., Leenhardt, L. (2017). European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.*; 6(5):225-237.
  37. Llorente, P.M., Gonzales Laguado E.A., Alberich Pratz, M., Francos Martínez J.M., García Barrasa A. (2021). Abordajes en cirugía tiroidea”, *Cirugía Espanola*, 2021;99(4):267-275
  38. “Schema di preparazione domiciliare all’intervento” dell’AOUdM al paragrafo “Interventi sulla tiroide”
  39. Medea, G., Cappelli, C. (2021). La gestione della terapia dell’ipotiroidismo in Medicina Generale. *Rivista SIMG*; 28(2):58-63
  40. Gross, S., (1866). *A System of Surgery*, Philadelphia: Henry C. Lea; 4th ed., vol. ii, p.394 Halsted, W. S. (1920). *The operative story of goitre - the author’s operation*. The John Hopkins Hospital Reports, 19:84; Baltimora: The John Hopkins Press
  41. Lahey, F.H. (1939). Surgical Treatment of Hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine. Report On Medical Progress.*;221:978-982.
  42. Thomas, A.M., Fahim, D.K., Gemechu, J.M. (2020). Anatomical Variations of the Recurrent Laryngeal Nerve and Implications for Injury Prevention during Surgical Procedures of the Neck. *Diagnostics (Basel).*; 10(9):670.
  43. Dralle, H., Sekulla, C., Lorenz, K., Brauckhoff, M., Machens, A. (2008). German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg.*; 32(7):1358-66.
  44. Randolph, G.W., Kamani, D., Wu, C.W., Schneider, R. (2021) *Surgical Anatomy and Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve* In Randolph, G.W. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (Third Edition), Amsterdam: Elsevier, Pages 326-359

45. Deshmukh, A., Thomas, A.E, Dhar, H., Velayutham, P., Pantvaidya, G., Pai, P., Chaukar, D. (2021). Seeing Is Not Believing: Intraoperative Nerve Monitoring (IONM) in the Thyroid Surgery. *Indian J Surg Oncol.*;13(1):121-132.
46. Dionigi, G., Wu, C.W., Kim, H.Y., Liu, X., Liu, R., Randolph, G.W., Anuwong, A. (2016) Safety of energy based devices for hemostasis in thyroid surgery. *Gland Surg.*; 5(5):490-494.
47. Dionigi, G., Wu, C.W., Kim H.Y., Rausei, S., Boni, L., Chiang, F.Y. (2016) Severity of Recurrent Laryngeal Nerve Injuries in Thyroid Surgery. *World J Surg.*; 40(6):1373-81.
48. Liu, M.Y., Chang, C.P., Hung, C.L, Hung, C.J., Huang, S.M. (2020) Traction Injury of Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroidectomy. *World J Surg.*;44(2):402-407.
49. Wu, C.W., Dionigi, G., Barczynski, M., Chiang, F.Y., Dralle, H., Schneider, R., al-Quaryshi, Z., Angelos, P., Brauckhoff, K., Brooks, J.A., Cernea, C.R., Chaplin, J., Chen, A.Y., Davies, L., Diercks, G.R., Duh, Q.Y., Fundakowski, C., Goretzki, P.E., Hales, N.W., Hartl, D., Kamani, D., Kandil, E., Kyriazidis, N., Liddy, W., Miyauchi, A., Orloff, L., Rastatter, J.C., Scharpf, J., Serpell, J., Shin, J.J., Sinclair, C.F., Stack, B.C. Jr, Tolley, N.S., Slycke, S.V., Snyder, S.K., Urken, M.L., Volpi, E., Witterick, I., Wong, R.J., Woodson, G., Zafereo, M., Randolph, G.W. (2018). International neuromonitoring study group guidelines 2018: part II: optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope* 128(Suppl 3): S18– S27.
50. Hartl, D.M., Bidault, S., Girard, E., Guerlain, J., Breuskin, I., Lamartina, L., Terroir, M., Leboulleux, S. (2021). Ultrasound visualization of the vagus nerve for intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. *Eur Radiol* 31, 4063–4070.
51. Toniato, A., Mazzarotto, R., Piotto, A., Bernante, P., Pagetta, C., Pelizzo, M.R. (2004). Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. *World J Surg.* 28(7):659-61.
52. Wu, B.L., Sanders, I., Mu, L., Biller, H.F. (1994). The human communicating nerve. An extension of the external superior laryngeal nerve that innervates the vocal cord. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 120(12):1321-8.

53. Crookes, P.F., Recabaren, J.A. (2001). Injury to the superior laryngeal branch of the vagus during thyroidectomy: lesson or myth? *Ann Surg.*; 233(4):588-93.
  54. Jung, J.Y. (2025). Intraoperative Nerve Monitoring in Thyroid Surgery: A Comprehensive Review of Technical Principles, Anesthetic Considerations, and Clinical Applications. *J Clin Med.*;14(9):3259.
  55. Randolph, G.W. (2013). *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders
  56. Kim, H.Y., Liu, X., Chai, Y.J., Tufano, R., Dralle, H., Dionigi, G. and the Korean Intraoperative Neural Monitoring Society KINMoS (2018). Standards of Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery. *J Endocr Surg.*;18(1):37-48
  57. Ciocchi, R., Arezzo, A., D'Andrea, V., Abraha, I., Popivanov, G.I., Avenia, N., Gerardi, C., Henry, B.M., Randolph, J., Barczyński, M. (2019). Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*;1(1):CD012483.
  58. Demontis, R., Pittau, M.R., Maturo, A., Petruzzo, P., Calò, G. (2017). Medico legal aspects on neuromonitoring in thyroid surgery: informed consent on malpractice claims. *G Chir.*; 38(3):149-154.
  59. Al-Qurayshi, Z., Robins, R., Hauch, A., Randolph, G.W., Kandil, E. (2016). Association of Surgeon Volume With Outcomes and Cost Savings Following Thyroidectomy: A National Forecast. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*; 142(1):32-9.
  60. Matarese, A., Calò, P.G., Materazzi, G., Villardita, V., Iacobone, M., Pino, A., Carcoforo, P., Frattini, F., Casaril, A., Del Rio, P., Raffaelli, M., Lombardi, C.P., Docimo, G., Dionigi, G. (2022). Analisi costo-efficacia del neuromonitoraggio nella chirurgia della tiroide. *L'Endocrinologo*; 23:290–296
- a. Dionigi, R. (a cura di) (2022). *Chirurgia*. 7° ed. Milano: EDRA
  - b. Anastasi, G. (a cura di) (2021). *Anatomia Umana*. 5° ed. Milano: Edi. Ermes
  - c. Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. (2021). *Le basi patologiche delle malattie - Anatomia Patologica* (Vol.2). 10° ed. Milano: EDRA
  - d. Morroni, M. (2015). *Anatomia Microscopica-Atlante*. 1° ed. Milano: Edi. Ermes
  - e. Rugarli, C. (a cura di) (2021). *Medicina Interna Sistemica*. 8° ed. Milano: EDRA