

DISFUNZIONE TIROIDEA DA MEZZI DI CONTRASTO: UN PROBLEMA NON TRASCURABILE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

La somministrazione acuta di iodio (effetto Wolff-Chaikoff) riduce in maniera transitoria la sintesi degli ormoni tiroidei per riduzione dell'attività della tireo-perossidasi. Questa risposta, però, non determina ipotiroidismo, perché già dopo 24 ore dal carico di iodio si verifica *escape* dall'effetto acuto.

D'altra parte, l'**esposizione acuta a dosi sovra-fisiologiche di iodio può anche determinare una disfunzione tiroidea**, specialmente nei soggetti con patologia tiroidea pre-esistente (anche subclinica) o pregressa: può comparire tireotossicosi in alcuni soggetti in cui l'effetto Wolff-Chaikoff acuto è alterato o, viceversa, può manifestarsi ipotiroidismo nei soggetti in cui non si è verificato l'*escape*.

I Mezzi di Contrasto Iodati (MCI), utilizzati specialmente per esami TC o coronarografia, costituiscono una causa di sovra-esposizione allo iodio. La concentrazione iodica dei MCI varia da 320 a 370 mg/mL, e **una tipica dose di MCI contiene** da 15 a 37 g di iodio totale e 2.500-5000 µg di iodio libero, cioè **una quantità di iodio enormemente superiore sia alla dose giornaliera consigliata** (negli adulti pari a 150 µg) che a quella massima tollerabile (negli adulti pari a circa 1100 µg/die).

L'impiego sempre più ampio della TC, con la conseguente sovra-esposizione allo iodio, può provocare quindi un elevato impatto clinico sulla funzione tiroidea, argomento che è stato oggetto di una revisione di Lee e coll (1).

Tireotossicosi

Molti studi dimostrano che un **carico acuto di iodio aumenta il rischio di ipertiroidismo** nei soggetti con:

- gozzo nodulare non tossico;
- malattia di Graves latente;
- deficit iodico di lunga durata.

Invece, gli studi che hanno valutato **la relazione tra MCI e ipertiroidismo nei soggetti eutiroidei** mostrano i seguenti risultati:

- in sei studi osservazionali (alcuni prospettici, altri retrospettivi, un *case report*) con 298 soggetti esposti a MCI, di cui soltanto 22 con pre-esistente patologia tiroidea, una tendenza allo sviluppo di ipertiroidismo (in pochi casi, anche con comparsa di gravi complicazioni, quali fibrillazione atriale, tempesta tireotossica, arresto cardio-respiratorio);
- in un ampio studio caso-controllo (2) un aumento significativo dell'incidenza di ipertiroidismo conclamato (OR 2.50, IC95% 1.06-5.93), indipendentemente dalla durata del *follow-up* (circa 9 mesi);
- in un altro studio di coorte (3, su un database di circa 350.000 soggetti), un **aumento significativo dell'incidenza di ipertiroidismo conclamato** (OR 1.65, IC95% 1.30-2.10);
- in uno studio italiano (4, 1752 soggetti sottoposti a coronarografia con prolungato *follow-up*), con alta **prevalenza di alterazioni funzionali tiroidee pre-esistenti** (*low T3 syndrome* = 28%; ipotiroidismo = 10%; ipertiroidismo = 2%), dopo MCI aumento significativo di FT4 e riduzione di TSH e FT3 (comunque senza significativo aumento dei casi di ipertiroidismo), e **ridotta sopravvivenza nei soggetti con disfunzione tiroidea post-coronarografia** (82.2 vs. 90.7%, $p < 0.00001$), soprattutto se presentano una *low T3 syndrome*.

La **diagnosi di tireotossicosi da MCI** viene posta in base ai dati clinico-anamnestici, bio-umorali e al dosaggio della ioduria; la scintigrafia tiroidea mostra una captazione ridotta del radioiodio.



Davide Brancato (davide.brancato@libero.it)
UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e
l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo

A cura di:
Renato Cozzi

Una volta posta la diagnosi, bisogna evitare ulteriori esposizioni a carico iodato; anche se generalmente la tireotossicosi è transitoria e si risolve spontaneamente, **i pazienti sintomatici possono essere trattati con β -bloccanti e/o metimazolo.**

Nei soggetti a rischio di sviluppare una tireotossicosi da MCI (gozzo non tossico, m. di Graves latente, deficit iodico di lunga durata), soprattutto se cardiopatici e con fibrillazione atriale, può essere preso in considerazione un **trattamento profilattico con metimazolo e/o perclorato**, che inibisce selettivamente il *symporter* sodio-iodio. È utile ricordare lo studio prospettico randomizzato di Nolte e coll in pazienti eutiroidei con noduli funzionalmente autonomi (5), che ha dimostrato l'efficacia di un breve ciclo di terapia con metimazolo 20 mg/die o sodio perclorato 900 mg/die (somministrati dal giorno precedente al MCI e per i successivi 14 giorni) nel mantenere i valori di TSH e ioduria immutati dopo coronarografia.

Ipotiroidismo

L'autoimmunità tiroidea o alcune modificazioni strutturali tiroidee possono alterare l'*escape* dall'effetto Wolff-Chaikoff e predisporre all'ipotiroidismo iodio-indotto. Numerose sono le condizioni che correlano positivamente con il **rischio di ipotiroidismo iodio-indotto**:

- tiroidite di Hashimoto;
- malattia di Graves eutiroidea;
- anamnesi di tiroidectomia parziale;
- anamnesi di tiroidite *post-partum*, tiroidite subacuta, terapia con α -interferone, tireotossicosi amiodarone indotta tipo 2 (danno tiroideo simil-tiroiditico in soggetti senza pre-esistente tireopatia);
- età fetale o neonatale.

Almeno 4 studi, pubblicati tra il 1976 e il 2004, non hanno mostrato comparsa di alterazioni funzionali tipiche dell'ipotiroidismo né incremento delle manifestazioni cliniche da ipotiroidismo dopo MCI. Uno studio (6) ha mostrato un significativo incremento del TSH nel 18% di soggetti, precedentemente eutiroidei, 3-5 giorni dopo il MCI; Rhee e coll (2,3) hanno confermato un **significativo aumento dell'incidenza di ipotiroidismo conclamato** dopo MCI (nel primo studio OR 3.05, IC95% 1.07-8.72; nel secondo OR 2.53, IC95% 1.51-4.24), non soltanto entro i primi 6 mesi dalla somministrazione di MCI ma dopo una media di oltre 5 mesi.

In accordo con le recenti linee guida ATA sulla terapia dell'ipotiroidismo, se il TSH è > 10 mUI/L la **terapia sostitutiva** va iniziata sempre, mentre quando il TSH è compreso tra 5 e 10 mUI/L, è indicata se il paziente è sintomatico. Dal momento che l'ipotiroidismo da MCI ha spesso un carattere transitorio, dopo alcuni mesi di trattamento va valutata la possibile guarigione riducendo la dose di levo-tiroxina, senza dimenticare che il riscontro di ipotiroidismo da MCI può essere l'indicatore di una patologia tiroidea latente e, dunque, meritevole di ulteriore monitoraggio a lungo termine.

Disfunzioni tiroidee da MCI in alcuni pazienti particolari

La **tiroide fetale** acquisisce la capacità di *escape* dall'effetto Wolff-Chaikoff acuto intorno alla 36° settimana, e poiché lo iodio attraversa facilmente la barriera fetoplacentare, un carico di iodio può indurre ipotiroidismo e gozzo neonatale transitori; tuttavia, i MCI idrosolubili vengono rapidamente eliminati e ciò giustifica l'assenza di significativo riscontro di ipotiroidismo in 4 piccoli studi osservazionali in cui è stato valutato l'effetto sulla tiroide neonatale dei MCI somministrati durante la vita intra-uterina. D'altra parte, i MCI liposolubili ad alta osmolarità, quali quelli che vengono utilizzati per linfografia, mielografia, istero-salpingografia, vengono escreti più lentamente e quindi potrebbero avere effetti significativi sulla tiroide fetale e neonatale.

Durante l'allattamento, la frazione di MCI somministrato alla madre ed escreta nel latte è molto modesta; esistono comunque *case report* di ipotiroidismo neonatale transitorio da MCI quando somministrato ai neonati di 1-2 settimane di vita. Una revisione (7) di 11 studi su 182 neonati ospedalizzati ed esposti a MCI ha confermato che i **neonati hanno un rischio elevato di ipotiroidismo post-MCI**, più elevato nei prematuri.

Un'altra popolazione di soggetti a rischio di disfunzione tiroidea è rappresentata dalle persone con **insufficienza renale**. L'escrezione urinaria dei MCI è rallentata rispetto ai normali nei soggetti con insufficienza renale moderata o severa ($t_{1/2}$ rispettivamente pari a 2 e 30 h), con possibile notevole incremento dell'esposizione allo iodio. Tuttavia, non ci sono evidenze che confermino un'associazione certa tra MCI e ipotiroidismo nei soggetti con insufficienza renale.

Disfunzioni tiroidee da MCI: quali raccomandazioni per la pratica clinica?

L'analisi delle evidenze disponibili consente di affermare che:

1. esistono **numeroso condizioni, di frequente riscontro nella pratica clinica, che predispongono** sia alla tireotossicosi che all'ipotiroidismo iodio-indotto;
2. **nei soggetti eutiroidei è significativamente aumentata sia l'incidenza di tireotossicosi conclamata post-MCI**, che può comparire anche molte settimane dopo il MCI e non essere transitoria, che **l'incidenza di ipotiroidismo conclamato**, entro 6 mesi dalla somministrazione di MCI;
3. feto, neonati e soggetti con insufficienza renale potrebbero avere un rischio più elevato di ipotiroidismo iodio-indotto; esistono evidenze convincenti di un aumento del rischio di ipotiroidismo da MCI soltanto nel caso di somministrazione **neonatale** e, soprattutto, nei prematuri;
4. le disfunzioni tiroidee da MCI possono essere correlate a conseguenze molto gravi (**riduzione significativa della sopravvivenza** dopo coronarografia).

Nonostante il potenziale impatto clinico della disfunzione tiroidea da MCI, esistono poche raccomandazioni formali di pratica clinica focalizzate su questo argomento. Ad esempio, il recente documento italiano SIRMN-SIBIOC (8) sull'impiego dei MCI fornisce soltanto la generica raccomandazione di non somministrare MCI ai soggetti con ipertiroidismo conclamato. Invece, le linee guida sui mezzi di contrasto redatte dalla *European Society of Urogenital Radiology* (9) contengono alcune importanti **raccomandazioni sulla relazione tra MCI e tireotossicosi**, tutte condivisibili:

1. **non somministrare MCI a soggetti con ipertiroidismo conclamato;**
2. dopo MCI **monitorare strettamente i soggetti a rischio di tireotossicosi iodio-indotta;**
3. non è opportuna la **profilassi con anti-tiroidei**, eccetto che nei soggetti a rischio di tireotossicosi iodio-indotta, soprattutto se residenti in aree a carenza iodica.

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, possiamo aggiungere che, alla luce delle evidenze precedentemente esposte, la profilassi con anti-tiroidei può essere molto opportuna nei cardiopatici. Inoltre, sempre in accordo con le evidenze scientifiche disponibili, potrebbe essere condivisibile affermare che:

- **i soggetti a rischio di ipotiroidismo iodio-indotto debbono essere strettamente monitorati** dopo somministrazione di MCI;
- i neonati, soprattutto se prematuri, **in caso di esposizione materna o neonatale a MCI** debbono essere **controllati nelle prime settimane di vita**, dati i potenziali effetti negativi sullo sviluppo neurologico dell'ipotiroidismo, anche transitorio.

In conclusione, i MCI rappresentano un'importante fonte di sovra-esposizione allo iodio, determinando sia tireotossicosi che ipotiroidismo, generalmente transitori ma, soprattutto nel caso della tireotossicosi, potenzialmente pericolosi. Quando è nota una patologia tiroidea predisponente alla disfunzione tiroidea iodio-indotta, l'endocrinologo dovrebbe collaborare con il radiologo alla selezione dei pazienti cui somministrare MCI e stabilire un piano di profilassi con anti-tiroidei e/o monitoraggio per i pazienti a rischio.

Bibliografia

1. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, et al. A Review: radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, doi:org/10.1210/jc.2014-3292.
2. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012, **172**: 153–9.
3. Rhee CM, Lynch KE, Zandi-Nejad K, et al. Iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism in a community-based cohort. *Endocrinol Stud* 2013, **3**: e8.
4. Marraccini P, Bianchi M, Bottoni A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and effect of contrast medium on thyroid metabolism in cardiac patients undergoing coronary angiography. *Acta Radiol* 2013, **54**: 42–7.
5. Nolte W, Müller R, Siggelkow H, et al. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996, **134**: 337–41.
6. Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid* 2004, **14**: 521–4.
7. Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, Tricco AC. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Pædiatr* 2009, **98**: 1568–74.
8. http://www.sirm.org/documenti/cat_view/66-linee-guida/79-mezzi-di-contrasto
9. <http://www.esur.org/guidelines/>