

LINEE GUIDA ATA 2016: DIAGNOSI E TRATTAMENTO IPERTIROIDISMO E ALTRE CAUSE DI TIREOTOSSICOSI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Sono state recentemente pubblicate le linee guida (LG) 2016 dell'*American Thyroid Association* (ATA) su "Diagnosi e trattamento dell'ipertiroidismo e delle altre cause di tireotossicosi" (1), che aggiornano e ampliano il precedente testo del 2011. Nel complesso, queste LG, strutturate in **124 raccomandazioni**, hanno un taglio molto pratico, che ci sarà certamente di aiuto nella nostra attività quotidiana.

La *task force* che ha steso queste LG comprende specialisti in Endocrinologia, Medicina Nucleare e Chirurgia Endocrina, di provenienza non solo statunitense, ma anche europea e sudamericana, tra cui il danese Peter Laurberg, recentemente scomparso, cui sono dedicate.

La forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze a sostegno sono espresse secondo il sistema sviluppato dal *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Group* (2).

Il termine **tireotossicosi** viene utilizzato per indicare qualunque condizione clinica in cui ci siano elevati livelli di ormoni tiroidei nel sangue, mentre il termine **ipertiroidismo** viene usato per indicare specificatamente l'eccessiva sintesi e secrezione di ormoni tiroidei.

Negli Stati Uniti l'ipertiroidismo ha una prevalenza di circa l'1.2% della popolazione (0.5% conclamato e 0.7% subclinico) e la causa più comune è la malattia di Graves (GD), seguita dal gozzo nodulare tossico (TMNG), la cui prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età, specialmente nelle regioni di carenza iodica.

Il primo passo nella diagnostica riguarda la **valutazione della gravità della tireotossicosi**. Il dosaggio del TSH ha la più alta sensibilità e specificità tra i singoli esami ematici tiroidei e può essere utilizzato come *screening*, ma non è sufficiente nella diagnostica dell'ipertiroidismo, essendo necessaria anche la determinazione sia di FT₄ che di T₃ per valutare il livello di eccesso degli ormoni tiroidei, tenendo anche conto del fatto che esistono forme di ipertiroidismo a prevalente secrezione di T₃ (viene specificato che il dosaggio di FT₃ è meno largamente validato e tecnicamente meno "robusto" rispetto a quello di FT₄; pertanto può essere utilizzato il dosaggio di T₃ totale - che pur risente delle variazioni nelle proteine leganti - o di FT₃, in base alla validità del dosaggio localmente disponibile).

La determinazione sia di TSH che degli ormoni tiroidei permette di riconoscere le rare forme di ipertiroidismo TSH-mediato, una volta che siano state escluse le possibili interferenze nei dosaggi.

RICERCA DELL'EZIOLOGIA DELLA TIREOTOSSICOSI (raccomandazione 1, forte, qualità moderata)

Quando la diagnosi eziologica non è sufficientemente chiara sulla base della presentazione clinica e degli esami biochimici, viene consigliato di praticare ulteriori esami, a seconda dell'esperienza e della disponibilità.

1. Dosaggio degli **anticorpi anti-recettore del TSH** (TRAb): elevati nel GD (con costi più bassi e risultati più veloci rispetto alla determinazione della captazione del radioiodio). I dosaggi TBII (*TSH-binding inhibition immunoglobulin*) di terza generazione hanno sensibilità e specificità molto elevate e sono positivi nel 96% dei pazienti con GD.
2. Determinazione della **captazione del radioiodio** (RAIU):
 - a. elevata nel GD;
 - b. assente in caso di tiroidite subacuta, silente, post-parto, ingestione impropria di ormoni tiroidei, eccesso di iodio, terapia con amiodarone.

Quando si sospetta un eccesso di iodio, può essere fatta la determinazione della ioduria.
3. Valutazione del flusso sanguigno tiroideo all'**ecografia**: l'aumento del flusso sanguigno nel GD permette di distinguerlo dalle forme di tiroidite distruttiva. È particolarmente utile in gravidanza e allattamento, condizioni che controindicano RAIU e valutazioni scintigrafiche.
4. **Scintigrafia tiroidea** (con ¹²³I o ⁹⁹Tc pertecnato, che a differenza dello iodio viene captato ma non organificato): se la presentazione clinica suggerisce un adenoma tossico (TA) o un TMNG.



Patrizia Del Monte (patrizia.del.monte@galliera.it)
SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova

RAIU e scintigrafia possono non essere significative in pazienti esposti a mezzi di contrasto iodato nei due mesi precedenti.

5. Anche il **rapporto tra T₃ e T₄** può essere utile nella comprensione delle cause della tireotossicosi:
 - a. una ghiandola iperattiva tende a produrre più T₃ che T₄;
 - b. la T₄ è solitamente più elevata della T₃ nelle forme tiroiditiche e nella tireotossicosi *factitia* da L-tiroxina esogena.
6. La distinzione tra **tiroidite** subacuta e tiroiditi senza dolore solitamente non è difficile, stante la clinica, gli indici infiammatori elevati nella tiroidite subacuta e la positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) nelle tiroiditi autoimmuni.
7. La **tireoglobulina** (Tg) è “soppressa” nelle forme da assunzione esogena di ormoni tiroidei. La positività degli anticorpi anti-tireoglobulina interferisce con il dosaggio della Tg.

USO DI β -BLOCCANTI (raccomandazione 2, forte, qualità moderata)

L'uso di β -bloccanti è raccomandato in tutti i pazienti con tireotossicosi sintomatica, specialmente negli anziani e nei pazienti con frequenza cardiaca > 90 bpm o coesistente malattia cardiovascolare. Il propranololo viene indicato come β -bloccante non selettivo per il quale c'è la più lunga esperienza (utilizzabile anche in gravidanza); tra i β -bloccanti relativamente β 1-selettivi vengono indicati l'atenololo (sconsigliato in gravidanza) e il metoprololo.

I β -bloccanti restano controindicati nei pazienti con asma in fase broncospastica, stante l'insufficiente β 1 selettività dei farmaci disponibili; in questo caso per controllare la frequenza possono essere utilizzati verapamil o diltiazem.

I PAZIENTI CON M. DI GRAVES CONCLAMATO DEVONO ESSERE TRATTATI CON UNA DELLE SEGUENTI MODALITÀ: FARMACI TIREOSTATICI (ATD), TERAPIA CON RADIOIODIO (RAI) O TIROIDECTOMIA (raccomandazione 3, forte, qualità moderata)

Negli Stati Uniti, il RAI è stato la terapia preferita dai medici per molti anni, ma recentemente sta aumentando l'uso dei farmaci tireostatici, che già rappresentavano la prima scelta terapeutica in Europa, Sudamerica e Giappone. **L'indirizzo terapeutico va discusso con il paziente**, tenendo anche conto delle disponibilità e dell'esperienza locali.

Alcune condizioni possono **favorire la scelta di una particolare modalità** di trattamento.

- I **farmaci tireostatici** sono indicati nei pazienti:
 - con buona probabilità di remissione (malattia moderata, gozzo piccolo, TRAb solo moderatamente aumentati);
 - in gravidanza;
 - anziani o con plurime comorbilità, che aumentano il rischio chirurgico o riducono l'aspettativa di vita;
 - precedentemente operati o irradiati al collo;
 - con oftalmopatia (moderata-severa);
 - che necessitano di un rapido controllo biochimico della malattia.
- Il **RAI** può essere preferibile in pazienti:
 - donne che hanno intenzione di pianificare una gravidanza a medio-termine (oltre 6 mesi dal trattamento con RAI, con livelli di ormoni tiroidei normali);
 - con plurime comorbilità che ne aumentano il rischio chirurgico;
 - che hanno già subito interventi al collo o radioterapia esterna;
 - quando non siano disponibili chirurghi tiroidei di provata esperienza;
 - con controindicazioni/intolleranza all'uso dei farmaci tireostatici o difficoltà di compenso in corso di terapia medica;
 - i pazienti con paralisi periodica ipokaliemica tireotossica sono buoni candidati alla terapia con RAI.

- La **tiroidectomia** è indicata in pazienti:
 - che pianificano una gravidanza entro i 6 mesi (con ormoni tiroidei normalizzati);
 - con gozzo voluminoso con sintomi compressivi;
 - in cui si sospetti una neoplasia tiroidea;
 - con oftalmopatia moderata-severa;
 - con coesistente iperparatiroidismo primitivo che devono essere trattati chirurgicamente anche per questa patologia.

Controindicazioni a una particolare modalità di trattamento nel paziente con ipertiroidismo da GD sono:

- **RAI:** gravidanza e allattamento, coesistente neoplasia tiroidea, incapacità a seguire le raccomandazioni sulla sicurezza per la terapia radiometabolica, pianificazione di gravidanza a breve termine;
- **tireostatici:** precedenti reazioni avverse a questi farmaci;
- **chirurgia:** importanti comorbidità, quali malattie cardiopolmonari, neoplastiche in stadio avanzato o altre condizioni debilitanti, mancanza di un chirurgo di adeguata esperienza. In gravidanza la tiroidectomia può essere effettuata solo se è indispensabile un rapido controllo dell'ipertiroidismo qualora non possano essere utilizzati i tireostatici: va evitata nel I e III trimestre, per i possibili effetti teratogeni degli anestetici e per l'aumentato rischio di parto prematuro; il periodo più sicuro, anche se non privo di rischi (4.5-5.5% di parti prematuri), è il II trimestre.

MODALITÀ DI TRATTAMENTO CON RAI DEI PAZIENTI CON GD (raccomandazioni 4-12)

Qualora il trattamento per il GD si indirizzi verso il radioiodio, va effettuato prima l'agoaspirato dei noduli ipocaptanti e, in caso di citologia sospetta, è preferibile optare per la tiroidectomia, dopo normalizzazione della funzionalità tiroidea con ATD.

Siccome il RAI può dare transitorio peggioramento dell'ipertiroidismo, va preso in considerazione il trattamento β -bloccante. Inoltre, nei pazienti ad alto rischio di complicazioni legate al peggioramento dell'ipertiroidismo, deve essere preso in considerazione il pre-trattamento con metimazolo (MMI), che deve essere sospeso alcuni giorni prima del RAI e ripreso 3-7 giorni dopo nei pazienti ad alto rischio.

Prima del RAI deve essere ottimizzato il trattamento medico delle comorbidità. Devono essere evitati i mezzi di contrasto iodati e anche gli integratori alimentari ad alto contenuto di iodio.

Deve essere somministrata una sufficiente **attività** di RAI in una singola dose (media 10-15 mCi = 370-555 MBq), con l'obiettivo di rendere ipotiroideo il paziente con GD (raccomandazione forte-qualità moderata).

Possono essere somministrate sia attività "fisse" che attività calcolate in base alla captazione del RAI e alle dimensioni della tiroide. Non è raccomandato l'utilizzo di attività troppo basse, perché aumenta la necessità di un secondo trattamento.

Nelle donne in età fertile deve essere effettuato un **test di gravidanza** entro 48 ore prima del trattamento. Il concepimento va procrastinato di almeno 4-6 mesi post-RAI, ad avvenuta adeguata correzione dell'ipotiroidismo con la terapia sostitutiva.

Nelle donne **in allattamento**, il RAI non deve essere somministrato per almeno 6 settimane dopo il termine dell'allattamento, per evitare che possa essere attivamente concentrato nel tessuto mammario. Un'attesa di 3 mesi dal termine dell'allattamento fa sì che sia rientrato nella normalità l'incremento dell'attività di NIS (*sodium-iodide symporter*) della mammella in allattamento. Dopo la terapia con RAI non deve essere ripreso l'allattamento.

Dopo il trattamento con RAI la funzionalità tiroidea va strettamente monitorata, finché il paziente diviene ipotiroideo e la terapia sostitutiva viene stabilizzata. Il 40% dei pazienti trattati diviene ipotiroideo entro 8 settimane dal RAI e oltre l'80% entro 16 settimane. Quando l'ipertiroidismo rientra, vengono ridotti fino alla sospensione β -bloccanti e MMI.

Il primo segno dell'evoluzione in **ipotiroidismo** è l'abbassamento di FT₄ sotto i limiti inferiori di norma, per cui può essere iniziata la terapia sostitutiva, senza attendere l'aumento del TSH, che si manifesta in tempi più lunghi. Va evitato l'ipotiroidismo conclamato, specie nei pazienti con oftalmopatia. Il dosaggio della terapia sostitutiva va calibrato gradualmente sulla base di FT₄, con dosaggi più bassi di quelli previsti per una sostituzione completa, tenendo conto della possibilità di una residua funzionalità tiroidea.

Quando l'ipertiroidismo perdura 6 mesi dopo il RAI, va considerato un **ri-trattamento**. I pazienti con FT₄ e T₃ normali, ma persistenza di TSH soppresso vanno monitorati strettamente per seguirne l'evoluzione.

TRATTAMENTO CON TIREOSTATICI DEI PAZIENTI CON GD (raccomandazioni 13-23)

L'**obiettivo** di questa terapia è rendere il paziente rapidamente eutiroideo, riducendo la produzione di ormoni tiroidei. Non "guariscono" l'ipertiroidismo, ma possono anche avere effetti benefici immunosoppressivi, sia diminuendo l'auto-immunità tiroidea, sia attraverso il miglioramento dell'ipertiroidismo.

MMI è il farmaco di scelta (raccomandazione forte, evidenza moderata) (in alcuni paesi viene utilizzato il carbimazolo che viene trasformato rapidamente dall'organismo in MMI), eccetto che:

- durante il I trimestre di gravidanza, quando è preferito il propiltiouracile (PTU);
- nel trattamento della tempesta tiroidea;
- nei pazienti con reazioni avverse minori a MMI, che rifiutano RAI o chirurgia.

Il paziente deve essere informato sui **possibili effetti collaterali** degli ATD e sulla necessità di informare il medico in caso di prurito, eruzione cutanea, ittero, artralgie, dolori addominali, nausea, astenia, febbre o faringite e sulla necessità di sospendere la terapia in presenza di sintomi suggestivi di agranulocitosi o danno epatico. È opportuno fornire queste informazioni sia verbalmente che per iscritto e documentare che questo è stato fatto.

Prima di iniziare la terapia con ATD, è bene praticare un emocromo e gli esami di funzionalità epatica, anche per aiutare nell'interpretazione dei futuri esami di laboratorio. È opinione della *task force* che un livello basale di neutrofili < 1000/mm³ oppure un incremento delle transaminasi > 5 volte i limiti superiori di normalità debbano far riconsiderare la decisione di iniziare una terapia con ATD.

Le **dosi** iniziali di MMI possono variare da 10 a 30 mg/die, a seconda della gravità dell'ipertiroidismo, e poi le dosi possono essere ridotte progressivamente fino a un dosaggio di mantenimento che consenta l'eutiroidismo (in media 5-10 mg/die). Le reazioni avverse sono più frequenti con le dosi più alte. MMI ha un rischio di effetti avversi maggiori inferiore rispetto a PTU.

MMI può essere somministrato una volta al giorno, ma nelle forme severe di ipertiroidismo, quando si richieda un rapido controllo biochimico, il frazionamento della dose in due somministrazioni giornaliere sembra più efficace, dal momento che la durata d'azione di MMI può essere < 24 ore. PTU ha una durata d'azione più breve e solitamente viene somministrato 2 o 3 volte al giorno.

Non è raccomandata la terapia con dosi più alte di farmaco tireostatico associate a terapia sostitutiva con L-tiroxina (*block and replace*), in quanto gravata da un maggiore tasso di eventi avversi da ATD.

Riguardo al **ruolo delle soluzioni di iodio come terapia primaria del GD**, viene sottolineato l'effetto acuto favorevole sulla riduzione della secrezione di ormoni tiroidei e sul blocco dell'organificazione, ma la presenza di "escape" con successivo rischio di peggioramento dell'ipertiroidismo iodio-indotto.

Eventi avversi da ATD

Agranulocitosi: sono stati pubblicati recentemente tre studi (2 giapponesi e uno danese). Per ogni dosaggio il PTU sembra comportare un rischio maggiore rispetto alle basse dosi di MMI, ma la maggior parte degli studi è stata fatta in paesi che usano prevalentemente MMI. Nello studio danese la frequenza di agranulocitosi è stata 0.27% con PTU e 0.11% con MMI; nell'85% dei casi l'agranulocitosi è comparsa nei primi 3 mesi di terapia (nella maggior parte dei casi entro i primi 2 mesi). La dose media di MMI all'inizio dell'agranulocitosi era di 25 mg/die, quella di PTU 217 mg/die. Nella maggior parte dei pazienti l'agranulocitosi era isolata, ma una quota di pazienti sviluppava pancitopenia. Il 4% degli eventi è risultato fatale. Nei pazienti che sviluppano agranulocitosi con MMI o PTU, l'uso dell'altro farmaco è controindicato per la possibile reattività crociata. In presenza di febbre o

faringite nel paziente in terapia tireostatica, va fatto sempre un emocromo per ricercare l'agranulocitosi.

Epatotossicità: la tossicità da MMI è descritta tipicamente come colestatica, anche se può essere presente un danno epatocellulare. Il PTU può causare necrosi epatica fulminante fatale, con necessità in alcuni casi di trapianto epatico. PTU deve essere sospeso se i livelli di transaminasi salgono oltre 3 volte i limiti superiori della norma, oppure se crescono ulteriormente livelli di transaminasi già elevati all'inizio della terapia. Il monitoraggio delle transaminasi va proseguito dopo la sospensione del farmaco. I bambini sono più suscettibili all'epatotossicità da PTU, per cui la FDA nel 2010 ha promulgato un allarme di sicurezza che controindica l'uso di PTU nei bambini. Recentemente, in uno studio farmaco-epidemiologico di Taiwan, MMI è stato associato a diagnosi di epatite non infettiva con frequenza maggiore rispetto a PTU (0.25% vs 0.08%), mentre in uno studio danese le reazioni epatotossiche (senza distinzione tra colestatiche ed epatocellulari) erano simili (0.03%) per i due farmaci.

Vasculite: PTU e MMI possono causare raramente vasculite dei piccoli vasi ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, anti-mieloperossidasi granulocitaria)-positiva e lupus farmaco-indotto. Questa patologia è più comune nei pazienti di etnia asiatica. Fino al 40% dei pazienti in terapia con PTU mostra però positività di ANCA, senza evidenza di vasculite.

Monitoraggio del paziente in terapia con ATD

La determinazione di FT₄ e T₃ deve essere fatta tra 2 e 6 settimane dall'inizio della terapia, tenendo conto della gravità dell'ipertiroidismo, e il dosaggio della terapia tireostatica andrà aggiustato di conseguenza.

Oltre a FT₄ è necessario dosare anche T₃ (o FT₃), perché il suo incremento può persistere nonostante la normalizzazione di FT₄.

Il TSH può rimanere soppresso per diversi mesi e quindi non è un buon parametro per il monitoraggio della terapia nelle fasi iniziali.

Una volta raggiunto l'eutiroidismo, la dose del farmaco può essere ridotta del 30-50%, ripetendo gli esami dopo 4-6 settimane. Una volta che l'eutiroidismo sia mantenuto con il dosaggio minimo della terapia, gli esami di laboratorio possono essere eseguiti a intervalli di 2-3 mesi e poi anche di 6 mesi quando la terapia viene mantenuta a lungo termine.

In caso di malattia febbrile e faringite, ripetere l'emocromo.

Non c'è una raccomandazione né a favore né contro il monitoraggio periodico dell'emocromo nei pazienti asintomatici (evidenze insufficienti). Poiché i primi 3 mesi di terapia sono il periodo in cui si manifesta la maggioranza dei casi di agranulocitosi, questo è l'intervallo di tempo in cui viene massimizzato il beneficio dell'eventuale monitoraggio.

L'ipertiroidismo di per sé causa un moderato aumento dei valori dei test di funzionalità epatica in un terzo dei pazienti. Nel 4% dei pazienti in terapia con PTU si osserva un significativo aumento delle transaminasi (3 volte il limite superiore della norma), che è un'indicazione alla sospensione del farmaco, con monitoraggio settimanale della funzionalità epatica fino a risoluzione del quadro. Il PTU può anche causare severa necrosi epatica come sopra riportato.

La funzionalità epatica va controllata nei pazienti che presentano eruzione pruriginosa, ittero, urine scure, feci chiare, artralgie, dolori addominali, nausea, astenia. La *task force* non formula raccomandazioni a favore o contro il monitoraggio periodico della funzionalità epatica nei pazienti asintomatici: alcuni autori lo suggeriscono, particolarmente nei primi 120 giorni di terapia, quando si verifica la maggior parte degli effetti epatotossici.

Le reazioni cutanee minori possono essere trattate con anti-istaminici e sostituendo il farmaco con l'altro ATD, o indirizzando il paziente a RAI o chirurgia. In caso di reazioni allergiche gravi, è sconsigliato il passaggio all'altro farmaco.

Durata della terapia con ATD nel GD

Prima di decidere la sospensione della terapia con ATD, si consiglia di dosare i TRAb, la cui normalizzazione indica maggiori probabilità di remissione (raccomandazione forte, evidenza moderata).

La terapia con MMI va **continuata per 12-18 mesi** e poi può essere sospesa se TSH e TRAb sono normali (raccomandazione forte, qualità alta).

Il paziente può essere considerato in **remissione** se la funzionalità tiroidea resta normale dopo un anno dalla sospensione della terapia. È stato dimostrato un tasso di remissione del 50-60% dopo 5-6 anni di trattamento in uno studio europeo a lungo termine e del 68% in uno studio giapponese dopo 2 anni di trattamento. **Il tasso di remissione non sembra aumentare prolungando il trattamento oltre i 18 mesi.** Un tasso di remissione più basso è descritto nei maschi, nei fumatori e in presenza di gozzo voluminoso. Dosaggi iniziali più elevati di MMI non aumentano il tasso di remissione, ma aumentano il rischio di effetti collaterali. Nei pazienti in cui i TRAb restano elevati, il tasso di recidiva raggiunge e supera l'80%, mentre nei pazienti con TRAb negativizzati si attesta sul 20-30%, di cui il 5% nei primi 2 mesi dalla sospensione, per cui anche in questi pazienti la funzionalità tiroidea va monitorata inizialmente ogni 2-3 mesi per i primi 6 mesi, poi ogni 4-6 mesi e quindi annualmente, in quanto riprese di malattia possono comparire anche a distanza di anni ed è anche possibile l'evoluzione in ipotiroidismo.

Il paziente va invitato a eseguire gli esami e contattare il curante in caso di ripresa dei sintomi. In caso di recidiva di ipertiroidismo, la terapia con ATD può essere ripresa, mettendo a conoscenza il paziente del fatto che l'agranulocitosi può manifestarsi per la prima volta anche al secondo ciclo di terapia.

I pazienti con TRAb elevati possono continuare la terapia con ATD per ulteriori 12-18 mesi, ricontrollando anche i TRAb o optare per un trattamento definitivo con RAI o chirurgia.

In pazienti selezionati (stabili con un basso dosaggio di MMI, ben tollerato), può essere preso in considerazione un trattamento a lungo termine con MMI, monitorando la funzionalità tiroidea ogni 4-6 mesi e i TRAb ogni 1-2 anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
2. Guyatt GH, et al, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [2008, 336: 924-6](#).
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* [2016, 22 suppl 1: 1-60](#).
4. Autori vari. Iperitiroidismo. [Endowiki.it](#).