

META-ANALISI SU MDC E IPERTIROIDISMO

Introduzione

L'esposizione a elevate quantità di iodio provoca un effetto inibitorio acuto sulla sintesi degli ormoni tiroidei (effetto Wolff-Chaikoff), seguito dalla ripresa della normale funzione tiroidea (fenomeno di "escape"). D'altra parte, individui con malattia di Graves latente o noduli tiroidei autonomi (la cui incidenza aumenta con l'età ed è maggiore nelle aree iodo-carenti) possono sviluppare ipertiroidismo indotto da iodio (IIH) se esposti a quantità più elevate di questo elemento, perché l'aumento del substrato provoca eccessiva sintesi e rilascio di ormoni tiroidei da parte del tessuto autonomo (fenomeno Jod-Basedow).

Dopo l'introduzione della iodo-profilassi nelle aree carenti è stato comunemente osservato IIH, ma la sua incidenza è diminuita negli ultimi decenni. Tuttavia, l'IIH può ancora rappresentare un problema medico secondario alla somministrazione di alte dosi di iodio associate all'utilizzo di amiodarone, all'assunzione di alghe a scopo dimagrante e alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato (MdC) per procedure radiografiche (1). Il rischio di IIH è maggiore nei pazienti con malattia di Graves e autonomia focale, ma il problema può presentarsi anche in pazienti senza una precedente disfunzione tiroidea e con una tiroide apparentemente normale, sebbene il meccanismo fisiopatologico in questa situazione rimanga poco chiaro.

Il contenuto di iodio organico nei MdC iodati varia da 300 a 370 mg/mL, con contenuti più elevati in quelli a bassa osmolarità (preferiti nei pazienti con funzionalità renale ridotta) rispetto a quelli ad alta osmolarità. La quantità abituale di MdC somministrata durante una TC è di 50-100 mL, equivalente a 15-37 g di iodio. Una frazione dello iodio organico è soggetta a deiodinazione, spiegando l'elevata ioduria riscontrabile diverse settimane dopo la somministrazione di MdC.

La prevalenza di IIH varia tra lo 0.05% e il 5% (2). Questa variabilità è spiegata dall'eterogeneità del disegno degli studi e dalla variabilità nell'assunzione nutrizionale di iodio. Inoltre, la maggior parte degli studi prospettici includeva solo un piccolo numero di pazienti. Poiché il numero di procedure radiografiche con utilizzo di MdC è in costante crescita, è importante avere una stima più precisa di prevalenza, gravità e impatto clinico dell'IIH e identificare i soggetti a rischio di IIH.

Il lavoro

È stata recentemente pubblicata (3) una **revisione sistematica con meta-analisi** della letteratura riguardante questo argomento, che ha valutato 1493 lavori pubblicati tra il 1946 e il maggio 2018 su *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library*, di cui 30 sono stati inclusi nell'analisi. La valutazione degli ormoni tiroidei veniva eseguita in un range tra 1 e 541 giorni dopo esposizione a MdC, ma nella maggior parte dei casi tra 7 e 56 giorni.

La **prevalenza complessiva** stimata di IIH manifesto dopo esposizione a MdC era estremamente bassa (0.1%, intervallo di confidenza, IC, 0-0.6%) e non cambiava dopo aggiustamento per lo stato della funzionalità tiroidea al basale (nei pazienti eutiroidei al basale 0.3%, IC 0-1.7%). Non ci sono stati casi con IIH manifesto a 7 giorni dall'esposizione a MdC e l'incidenza è stata molto bassa a distanza di 30 giorni (0.2%, IC 0-0.8%).

La conclusione della meta-analisi è **che l'incidenza di IIH dopo la somministrazione di MdC durante le procedure radiografiche è estremamente bassa**. Inoltre, gli autori discutono alcuni aspetti più nello specifico.

- **Fattori di rischio e sviluppo di IIH.** La maggior parte degli studi non ha valutato la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di ipertiroidismo prima dell'esposizione a MdC (es. gozzo multinodulare o noduli caldi). Tuttavia, in uno degli studi più grandi e qualitativamente migliori inclusi nella meta-analisi (4) solo 2/788 pazienti hanno sviluppato IIH dopo esposizione a MdC ed entrambi non avevano fattori di rischio al basale, suggerendo che età, presenza di gozzo nodulare e carente apporto iodico non influenzano in modo significativo il rischio di IIH. Tuttavia, due studi inclusi nella metanalisi, entrambi condotti in regioni di endemia gozzigena (Torino, Piemonte e Wrocław, Bassa Slesia) hanno riscontrato una prevalenza notevolmente più alta di IIH dopo esposizione a MdC (5,6). In particolare, lo studio piemontese ha riportato tassi più elevati di ipertiroidismo manifesto (0.37%) e subclinico (6.8%). Le possibili spiegazioni includono età più avanzata (media 67 anni), maggiore prevalenza di gozzo nodulare (35%), e forse il tipo di MdC iso-osmolare utilizzato (vedi oltre).



- **Tipologia di MdC e rischio di sviluppare IIH.** Nella maggior parte degli studi inclusi nella meta-analisi sono stati somministrati MdC a bassa o alta osmolarità. Iodixanol, MdC iso-osmolare, è stato utilizzato solo in due studi (6,7); in entrambi i casi sono stati riportati tassi più elevati di IIH, in particolar modo ipertiroidismo subclinico (6-10%). Sono necessari ulteriori studi per confermare se MdC iso-osmolari sono associati ad un maggior rischio di disfunzione tiroidea.
- **L'incidenza di IIH non è influenzata dall'arco temporale di valutazione della funzione tiroidea.** Nella meta-analisi (3) il punto finale per la valutazione della funzione tiroidea è stato selezionato intorno a 30 giorni dopo la somministrazione del MdC. Per ovviare alla possibile perdita di quei pazienti che avevano sviluppato IIH in un momento precedente, è stata effettuata un'analisi per sottogruppi, esaminando la prevalenza di IIH 7 giorni dopo la somministrazione di MdC (negli studi che la riportavano). Anche in questo modo la prevalenza di IIH è rimasta molto bassa.
- **I pazienti con ipertiroidismo subclinico non necessitano di pre-trattamento con tireostatici prima del MdC.** Secondo le attuali raccomandazioni (8), per evitare il rischio di sviluppare IIH può essere preso in considerazione il trattamento profilattico con tireostatici e/o perclorato (se disponibile) per i pazienti ad alto rischio con livelli di TSH soppresso, specialmente per quelli in cui gli effetti avversi della tireotossicosi possono essere più rischiosi, come i cardiopatici. I risultati presentati nella meta-analisi dimostrano però che la prevalenza di IIH dopo esposizione a MdC è molto bassa. Pertanto, è discutibile la somministrazione di un regime profilattico in pazienti eutiroidei o con ipertiroidismo subclinico al basale. Studi futuri dovrebbero affrontare in modo specifico questa domanda.

Commento

I risultati di questo studio dimostrano come la prevalenza di IIH dopo esposizione a MdC sia estremamente bassa. Alla luce di questa metanalisi, visto il basso tasso di incidenza di IIH, non si renderebbe necessario il ricorso al pre-trattamento con tireostatici per i pazienti con ipertiroidismo subclinico da sottoporre a procedure radiologiche con MdC, anche in presenza di fattori di rischio cardiologico. Il dato, tuttavia, contrasta con la nostra esperienza clinica quotidiana.

Una prima **limitazione** della metanalisi è il fatto che la maggior parte degli studi inclusi non ha valutato la presenza di potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di ipertiroidismo (come il gozzo nodulare), introducendo così un potenziale *bias* di selezione. Altre limitazioni sono la bassa qualità generale, secondo i criteri GRADE, degli studi analizzati (solo uno studio aveva una qualità molto alta, mentre la maggior parte degli altri studi aveva una qualità bassa o molto bassa) e il fatto che la maggior parte di essi è stata eseguita più di 30 anni fa, su piccoli campioni di pazienti e con disegni di studio molto eterogenei. Inoltre, si impone cautela nell'estrapolazione dei dati accumulati negli anni '80 per applicarli alla pratica clinica corrente, visti i notevoli cambiamenti nella composizione dei MdC negli ultimi decenni. Infine, manca la descrizione e valutazione dei casi di ipotiroidismo post MdC, complicanza che di contro risulta più frequentemente riportata dopo somministrazione di MdC, soprattutto nei pazienti con tireopatia nota (9,10).

Bibliografia

1. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [2012, 19: 414-9.](#)
2. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Radiocontrast-induced thyroid dysfunction: is it common and what should we do about it? *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 80: 322-7.](#)
3. Bervini S, Trelle S, Kopp P, et al. Prevalence of iodine-induced hyperthyroidism after administration of iodinated contrast during radiographic procedures: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Thyroid* [2021, 31: 1020-9.](#)
4. Hintze G, Blombach O, Fink H, et al. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* [1999, 140: 264-7.](#)
5. Skorkowska-Telichowska K, Kosinska J, Szymczak R, et al. Comparison and assessment of thyroid morphology and function in inhabitants of Lower Silesia before and after administration of a single dose of iodine containing contrast agent during cardiac intervention procedure. *Endokrynol Pol* [2012, 63: 294-9.](#)

6. Bonelli N, Rossetto R, Castagno D, et al. Hyperthyroidism in patients with ischaemic heart disease after iodine load induced by coronary angiography: long-term follow-up and influence of baseline thyroid functional status. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2018, 88: 272–8](#).
7. Jarvis C, Simcox K, Tamatea JAU, et al. A low incidence of iodine-induced hyperthyroidism following administration of iodinated contrast in an iodine-deficient region. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2016, 84: 558–63](#).
8. 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](#).
9. Ming-Shun Hsieh, Chien-Shan Chiu, Wen-Chi Chen, et al. Iodinated contrast medium exposure during computed tomography increase the risk of subsequent development of thyroid disorders in patients without known thyroid disease. A nationwide population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Medicine* [2015, 94: e2279](#).
10. Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated contrast media and thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3372–9](#).