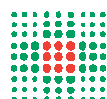


Linee guida aziendali per la gestione della patologia tiroidea



Gruppo di lavoro multidisciplinare (Coordinatrice dott.ssa C. Farabegoli)

giugno 2010



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Imola

Indice dei contenuti:

1. INTRODUZIONE	<i>pag. 2</i>
1.1 Premessa	<i>pag. 2</i>
1.2 Obiettivi	<i>pag. 2</i>
2. CONVOCAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO	<i>pag. 3</i>
3. METODOLOGIA DI LAVORO	<i>pag. 4</i>
3.1 Ricerca delle fonti bibliografiche	<i>pag. 4</i>
3.2 Valutazione delle fonti bibliografiche	<i>pag. 4</i>
3.3 Integrazione e adattamento	<i>pag. 5</i>
3.4 Valutazione Metodologica	<i>pag. 5</i>
3.5 Disseminazione/Implementazione	<i>pag. 5</i>
3.6 Revisione	<i>pag. 6</i>
3.7 Verifica dell'impatto	<i>pag. 6</i>
3.8 Informazione degli utenti	<i>Pag. 8</i>
4. SEZIONE CLINICA	<i>pag. 9</i>
4.1 Diagnostica di laboratorio nella patologia tiroidea	<i>pag. 9</i>
4.2 Diagnostica strumentale nella patologia tiroidea	<i>pag. 9</i>
4.3 Iperitiroidismo	<i>pag. 10</i>
4.4 Ipotiroidismo	<i>pag. 13</i>
4.5 Sospetto gozzo diffuso e nodulare	<i>pag. 18</i>
4.6 Patologie tiroidee amiodarone indotte	<i>pag. 21</i>
4.7 Sospetta Tiroidite acuta/subacuta	<i>pag. 23</i>
4.8 Patologia in gravidanza	<i>pag. 24</i>
4.9 Neoplasie Tiroidee	<i>pag. 26</i>
5. SCELTE ORGANIZZATIVE	<i>pag. 33</i>
Distinzione di presa/ mantenimento in carico dei pazienti	<i>pag. 33</i>
Ecografie tiroidee	<i>pag. 35</i>
Agoaspirati	<i>pag. 35</i>
Neoplasie tiroidee	<i>pag. 35</i>
Percorso chirurgico del paziente con patologia tiroidea	<i>pag. 36</i>
6. ALLEGATI	<i>pag. 37</i>
Allegato 1 note sulla legislazione italiana in tema di sale iodato	<i>pag. 37</i>
Allegato 2 Sale iodato	<i>pag. 39</i>
Allegato 3 Elenco esenzioni	<i>pag. 41</i>
Allegato 4 Raccomandazioni per indagini con mezzo di contrasto iodato	<i>pag. 42</i>
Allegato 5 Istruzioni dopo trattamento con Iodio radioattivo	<i>pag. 43</i>
Allegato 6 Interferenze farmacologiche	<i>pag. 44</i>
Allegato 7 Gestione differenziata per patologia	<i>pag. 47</i>
7. DOCUMENTI ORIENTATI AL PAZIENTE	<i>pag. 50</i>
Allegato 1 Informazioni sulla tiroidectomia	<i>pag. 50</i>
8. RACCOMANDAZIONI	<i>pag. 51</i>
9. BIBLIOGRAFIA	<i>pag. 52</i>

1. INTRODUZIONE

1.1 Premessa

Dopo il conferimento a ottobre 2008 di un incarico dirigenziale di Coordinamento dell'attività endocrinologica alla dott.ssa C. Farabegoli, previa presentazione di un progetto di riorganizzazione dell'attività endocrinologica aziendale, è stata programmata la revisione delle "Linee guida per un corretto approccio alla patologia tiroidea", redatte per l'Azienda nel 1993, sia dal punto di vista clinico, come aggiornamento delle conoscenze acquisite in questi anni, che dal punto di vista organizzativo, data la sua rilevanza epidemiologica.

Infatti, più dell'80% dell'attività endocrinologica ambulatoriale della nostra azienda riguarda pazienti affetti da patologia tiroidea, con condizioni di diversa severità e complessità. Tenendo presente che le risorse di personale sono limitate a fronte di aumentate richieste di prestazioni, si pone a tutte le organizzazioni sanitarie il problema di utilizzare al meglio le competenze specialistiche per i problemi più importanti e complessi e affidare ai medici di medicina generale, in modo concordato, i pazienti di cui si è concluso l'iter diagnostico e che hanno condizioni stabili o non modificabili, così come è stato fatto per altre patologie (es. diabete mellito).

1.2 Obiettivi

- Definire, attraverso linee guida "evidence-based", condivise ed adattate al contesto locale, le indicazioni cliniche ed i tempi di esecuzione delle visite endocrinologiche per pazienti oltre i 16 anni affetti da patologia tiroidea.
- Aumentare l'appropriatezza delle richieste da parte dei prescrittori.
- Definire e condividere il miglior percorso per i pazienti con patologie definite
- Concordare la presa in carico da parte degli specialisti per sottogruppi di pazienti affetti da patologie tiroidee
- Definire quali pazienti riaffidare alla gestione dei MMG
- Ridurre i tempi di attesa per le prime visite senza ricorrere ad aumenti del volume delle prestazioni

2. CONVOCAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO AZIENDALE MULTIDISCIPLINARE (GLAM) *(solo professionisti interni all'azienda, dipendenti e convenzionati)*

Sono stati scelti professionisti del presidio coinvolti nella gestione della patologia tiroidea (oncologo, medico di laboratorio, radiologo, ecografista internista) e i rappresentanti dei MMG per Nucleo di Cure Primarie; inoltre, un medico di direzione del Distretto

dott.ssa MASCIA ANAGNI	specialista endocrinologa convenzionata interna, equipe endocrinologica
dott. E ZIO CANI	ecografista, SSD DH polispecialistico Dipartimentale
dott. STEFANO CASSARANI	medico di Medicina Generale
dott.ssa SHIRLEY EHRlich	medico di Medicina Generale
dott.ssa COSTANZA FARABEGOLI	endocrinologa, SSD Medicina 2, equipe endocrinologica, Coordinatrice del tavolo
dott. GUIDO FERRARI *	radiologo
dott.ssa PAOLA DAL POZZO	medico di Direzione del Distretto
dott.ssa GABRIELLA MALAVOLTA	medico di Medicina Generale
dott. SANDRO MINZONI	Oncologo
dott. MARCO R. RUGGI	medico di Medicina Generale
dott. MAURIZIO SUZZI	medico di Medicina Generale
dott.ssa ANNA VACIRCA	endocrinologa, UO Medicina 1, equipe endocrinologica
dott.ssa PATRIZIA ZACCHERINI **	medico di laboratorio

* impossibilitato a partecipare

** impossibilitata a partecipare, ha inviato contributo per via elettronica

Il gruppo si è incontrato 4 volte da aprile a novembre 2009 (il 15 aprile, il 20 maggio, il 16 giugno 25 novembre).

Tali riunioni sono state precedute da incontri dell'equipe endocrinologica che ha preparato la revisione di singole parti del documento base per proporla alla discussione del gruppo di lavoro alla luce delle Linee Guida e dei più recenti lavori della letteratura scientifica, nonché da un incontro con l'oncologo dott. Minzoni per concordare modalità organizzative di gestione dei pazienti affetti da patologia tiroidea. Il verbale degli incontri è stato spedito per mail ai componenti per validazione. Nell'ottobre 2009 l'equipe endocrinologica si è incontrata, sotto il coordinamento dei medici della direzione di Presidio, con i Direttori delle UUOO di Chirurgia Generale (dott. S.Artuso) e di ORL (dott. I.Tasca) per definire il percorso dei pazienti candidati alla chirurgia endocrina, e, in modo particolare, alla chirurgia tiroidea.

Le conclusioni di tale incontro sono riportate nella sezione organizzativa.

3. METODOLOGIA DEL LAVORO

3.1 Ricerca delle fonti bibliografiche

Ricerca sistematica su varie banche dati usando come parole chiave “ thyroid disease”:

- Banche Dati di Linee Guida (LG): Piano Nazionale Linee Guida, National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Canadian Medical Association (CMA) Infobase, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group
- Siti delle principali società scientifiche di endocrinologia: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Associazione dei Medici Endocrinologi (AME), American Thyroid Association (ATA), British Thyroid Association (BTA), British Medical Association
- Banche Dati di revisioni sistematiche: Cochrane Library
- Pubblicazioni secondarie EBM: Clinical Evidence
- Banche Dati generali: MEDLINE per la ricerca di studi primari

3.2. Valutazione delle fonti bibliografiche

Nella tabella sottostante sono elencate le Linee guida reperite, elencate in ordine cronologico crescente. La qualità metodologica è andata progressivamente crescendo negli anni, secondo i criteri proposti da Grilli e al (presenza di un gruppo multidisciplinare che ha sviluppato tutto il processo di analisi e stesura della Linea Guida, dettagliata descrizione del metodo di elaborazione della Linea Guida, “grading” preciso delle singole raccomandazioni secondo standard coerenti)

Titolo	Organizzazione	Anno
Tiroide e gravidanza	Piano nazionale Linee Guida	2002
Thyroid disease in pregnancy	American College of Obstetrics and Gynaecologists (ACOG)	2002
Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee	Istituto Superiore di Sanità	2003
Screening for Thyroid Disease Recommendation Statement	U_S- Preventive Services Task force	20 January 2004
Subclinical Thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management.	“Consensus conference” di esperti	2004
Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) TASK FORCE	2002 (rivisto 2008)
Linee Guida Cliniche per la diagnosi e il trattamento della patologia nodulare tiroidea	Associazione Medici Endocrinologi (AME) -AACE	2006

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma	Consensus di esperti	2006
Guidelines for the management of thyroid cancer in adults	British Thyroid Association.	2007
The diagnosis and management of primary Hypothyroidism	British Medical Association	2008
Thyroid function disorders	Netherlands Association of Internal Medicine	2008
Medullary Thyroid cancer	American Thyroid Association	2009
Management Guidelines of patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer	American Thyroid Association	2009

3.3 Integrazione e adattamento

Il documento di riferimento è rimasto LINEE GUIDA SULLA CORRETTA GESTIONE DELLA PATOLOGIA TIROIDE, elaborato nel 1993 da dott. Aureli (Primario del Laboratorio Analisi), dott.ssa C.Farabegoli (attuale Coordinatrice del gruppo di lavoro) e dott. M.R.Ruggi, (rappresentante dei medici di Medicina Generale), ancora in uso in azienda. I destinatari di tale documento erano e sono rimasti i medici di medicina Generale e gli eventuali altri specialisti prescrittori (es. ecografisti), non gli specialisti. L'obiettivo di tale documento già allora era quello di condividere le conoscenze di base sulla fisiopatologia della tiroide e le scelte operative di fronte alle principali patologie prima dell'invio all'endocrinologo, lasciando allo specialista l'iter successivo. Rispetto al precedente sono state create nuove sezioni (patologia amiodarone-indotta, patologia tiroidea in gravidanza, neoplasie tiroidee) e una sezione organizzativa. Le singole sezioni sono state create, integrate e corrette secondo le Linee guida reperite e scelte. Non è stato possibile scegliere una linea guida unica perché nessuna era onnicomprensiva mentre per il nostro documento erano richieste indicazioni per ogni patologia.

È stata eseguita ricerca su Medline per colmare eventuali gap temporali o di contenuti delle Linee Guida scelte (ultimo "scanning" gennaio 2010).

3.4 Valutazione metodologica

La parte metodologica del documento è stata valutata dal dott. Michele Zini, Endocrinologo presso l'Azienda ospedaliera di Reggio Emilia, referente per l'Evidence Based Medicine dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME).

3.5 Disseminazione/implementazione

- Stesura di progetto formativo (aggiornamento obbligatorio) per la presentazione della versione predefinitiva della LG da parte dell'equipe endocrinologica a tutti i medici di MMG e ad altri medici "prescrittori" del Presidio con previsione di crediti ECM
- Svolgimento dell'evento formativo in due edizioni (23 e 30 gennaio 2010) per permettere il coinvolgimento di tutti i MMG
- Presentazione per valutazione al Direttore della UO Nucleo di Cure Primarie (dott.ssa La Rovere).

- Presentazione per valutazione al Direttore del Dipartimento medico (dott. Chioma)
- Presentazione delle LG in Comitato di Dipartimento Medico
- Presentazione della LG al Direttore Sanitario
- Recepimento di suggerimenti e critiche con modifica delle LG prima della versione definitiva
- Invio della Linea Guida in formato cartaceo e/o elettronico ad ogni MMG e ai Medici del presidio
- Invio personalizzato della Linea Guida a medici la cui conoscenza della Linea Guida ha particolare rilevanza prescrittiva (ecografisti internisti e radiologi, ginecologi)
- Inserimento della Linea Guida nella rete Intranet
- Inserimento in sito aziendale per la Gestione dei documenti qualità dopo verifica da parte del referente Qualità dell'azienda e approvazione del Direttore Sanitario

3.6 Revisione

L'equipe endocrinologica si è impegnata a revisionare periodicamente la più recente letteratura scientifica pubblicata per individuare eventuali evidenze che mettano in discussione la validità delle presenti raccomandazioni e a modificarle se necessario. L'organizzazione dell'attività endocrinologica aziendale può essere soggetta a variazioni di risorse, di disponibilità tecnologica e di priorità aziendali, per cui la sezione organizzativa della Linea guida può essere soggetta a modifiche molto più rapidamente della parte clinica.

Pertanto, il primo aggiornamento della Linea Guida è previsto per il secondo semestre del 2011.

3.7 Verifica dell'impatto

I modelli di valutazione dell'effetto dell'applicazione della LG prevedono solitamente una rilevazione prima e una dopo l'adozione della LG (non prima di 8-12 mesi). Si può partire da una semplice raccolta di indicatori da rendere disponibili per arrivare fino alla forma vera e propria di un audit strutturato e ufficializzato.

La monitorizzazione dell'indice di performance delle visite endocrinologiche, già in atto dal 2008 da parte dell'Azienda e della Regione, permetterà di verificare l'effetto sulla tempestività delle prestazioni e di confrontarlo con i valori precedenti, nell'ipotesi che diminuiscano le richieste di visite endocrinologiche per pazienti affetti da patologia lieve e/o stabile.

Per quanto riguarda l'appropriatezza, è possibile scegliere alcuni indicatori non solo di tipo organizzativo (tempistica delle prestazioni, rispetto del modello di distinzione di presa in carico tra MMG e specialista) ma anche di tipo clinico (indicazione clinica di alcune richieste, esecuzione o no di determinati esami per determinate patologie).

APPROPRIATEZZA ORGANIZZATIVA

Indicatore	Fonte	Chi lo rileva	Quando	Strumento di registrazione
VISITE SOLLECITE ESEGUITE OLTRE 7-10 GIORNI Analisi quantitativa Analisi per patologia	Piano di lavoro GSA visite endocrinologiche Ottobre - novembre- 2009)	Gruppo ad hoc(Equipe Endocrinologica+ medico del distretto + medico di direzione del presidio)	Aprile 2010	Report informatico ad hoc
N° DI CONTROLLI (SECONDA VISITA) PRENOTATI COME PRIMA VISITA / TOTALE PRIME VISITE		Gruppo ad hoc (Equipe Endocrinologica+ medico del distretto + medico di direzione del presidio)		Report informatico ad hoc
PERCENTUALE DI NON OSSERVANZA DEL MODELLO DI DIVISIONE DI PRESA IN CARICO TRA MMG ED ENDOCRINOLOGA (possibile solo nella fase post)	Piano di lavoro GSA	Gruppo ad hoc (Equipe Endocrinologica+ medico del distretto + medico di direzione del presidio)		Report informatico ad hoc

APPROPRIATEZZA CLINICA

Indicatore	Fonte	Chi lo rileva	Quando	Strumento di registrazione
N° DI VISITE SOLLECITE inappropriate (fuori lista o senza urgenze cliniche)	Piano di lavoro e Referti GSA Ottobre – novembre 2009	Gruppo ad hoc (Equipe Endocrinologica + medico del distretto + medico di direzione del Presidio)	Rilevazione fase pre- : Aprile 2010 Rilevazione fase post: da definire	Report informatico ad hoc
N° DI RICHIESTE di controlli specialistici di ipotiroidei ben controllati/totale dei controlli				Report informatico ad hoc
N° DI ECOGRAFIE eseguite in tiroidite cronica in assenza di noduli / n° pazienti con tiroidite cronica				Report informatico ad hoc
percentuale di PAZIENTI AFFETTI DA TIROIDITE cronica che si presentano con ripetuti dosaggi di ac anti tiroide/ totale pazienti con tiroidite cronica (campione studiato)				Report informatico ad hoc
N° di TIREOGLOBULINE eseguite nel 2009 e nel 2010 in pazienti esterni	BANCA DATI Galileo	Laboratorio analisi	Rilevazione fase pre- : febbraio 2010 Rilevazione fase post: da definire	Report informatico ad hoc
N° di TIREOGLOBULINE eseguite nel 2009 e 2010 in pazienti ricoverati				Report informatico ad hoc
N° di FT3 eseguiti nel 2009 e 2010 in pazienti esterni				Report informatico ad hoc
N° di FT3 eseguiti nel 2009 e 2010 in pazienti ricoverati				Report informatico ad hoc

3.8 Informazione degli utenti

Presentazione della Linea Guida durante l'incontro del Comitato Consultivo Misto degli utenti il 3 febbraio 2010 ore 15.30

4 . SEZIONE CLINICA

4.1 Diagnostica di laboratorio nella patologia tiroidea

- Il dosaggio del **TSH** con metodo “sensibile” o “ultrasensibile” è il più accurato e specifico indicatore degli effetti biologici degli ormoni tiroidei circolanti e quindi rileva nelle sue fasi più precoci una disfunzione tiroidea con sensibilità superiore a quella dei dosaggi degli ormoni tiroidei (nel nostro laboratorio il range di misurazione è 0,005-100microUI/ml; il limite di riproducibilità del metodo ai valori più bassi si ferma a 0,014; sopra tali valori la precisione è del 2%, al disotto è inferiore)
- La **FT4** (tiroxina libera), che, a differenza della T4 non risente delle variazioni delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei, misura la secrezione di T4 da parte della tiroide. La combinazione del dosaggio di TSH e FT4, inoltre, riduce la possibilità di errore diagnostico basato sull'alterazione di un solo dato, specie nei casi di interferenze da farmaci e di malattie non tiroidee. Di conseguenza, la determinazione di FT4 e di TSH è in grado di rilevare iperfunzioni o ipofunzioni tiroidee nelle loro fasi più precoci.
- La determinazione della **FT3** è esame di secondo livello, indicato per:
 - completamento di una diagnosi di ipertiroidismo
 - per diagnosi di una forma di T3 – tireotossicosi
 - per casi dubbi
 - per monitoraggio della terapia dell'ipertiroidismo
- La **tireoglobulina (TG)** è aumentata in tutte le condizioni di aumento di volume della tiroide, indipendentemente dalla loro causa;
esame di secondo livello; la sua determinazione è indicata in due casi:
 - monitoraggio dei pazienti tireoidectomizzati per carcinoma differenziato della tiroide per riconoscimento di tessuto tiroideo residuo o di metastasi
 - sospetto di tireotossicosi factizia (in cui la tireoglobulina risulta indosabile)
- Gli **anticorpi anti-tireoglobulina (TG)** e **anticorpi anti -tireoperossidasi (TPO)**, manifestazione di un'autoimmunità tiroidea, sono presenti nell'80% del morbo di Basedow e nel 90-95% della tiroidite di Hashimoto; non è utile la loro monitorizzazione nel tempo (*hanno ridotta precisione analitica: CV del 10-15%*)

4.2 Diagnostica strumentale nella patologia tiroidea

- **L'ecografia tiroidea** fornisce informazioni molto precise sia morfologiche che funzionali.
Le indicazioni all'esecuzione dell'ecografia sono:
 - il rilievo di alterata funzionalità tiroidea (ipo o ipertiroidismo);
 - il riscontro di massa palpabile in regione anteriore del collo

- una sensazione di corpo estraneo in gola/disfagia/disfonia;
- una familiarità per patologia tiroidea.

L'ecografia della tiroide permette di:

- misurare la tiroide, calcolandone il volume
 - ottenere informazioni sulla struttura della ghiandola stessa e valutare la presenza di eventuale tiroidite; studiare la vascolarizzazione della ghiandola ottenendo informazioni sulla funzionalità e l'attività metabolica tramite la tecnica Doppler
 - rilevare l'eventuale presenza di noduli, valutandone le dimensioni e le caratteristiche, anche allo scopo di decidere sulla necessità di eseguire un agoaspirato per un esame citologici
 - valutare i linfonodi della regione del collo, in particolare nel follow-up della patologia tumorale tiroide.
- La **scintigrafia tiroidea** fornisce informazioni funzionali e, in misura minore, morfologiche; attualmente presenta una indicazione di esecuzione limitatamente ad alcuni casi (indagine di 2° livello). Unitamente ai test ormonali, è diagnostica per ipertiroidismo e per tipo di ipertiroidismo (es. morbo di Basedow, adenoma di Plummer, tiroidite, ipertiroidismo iodio-indotto, ipertiroidismo factizio); differenziando tra i diversi tipi di ipertiroidismo, dà indicazioni per terapia differenziata (ad es. nel morbo di Basedow può esserci guarigione dopo un periodo di terapia medica, mentre nell'ipertiroidismo da adenoma di Plummer la remissione si ottiene con terapia radiometabolica o chirurgica).

4.3 Iperitiroidismo (codice esenzione 0 35)

Cause:

- morbo di Basedow o gozzo tossico diffuso
- gozzo nodulare tossico o adenoma di Plummer
- gozzo multinodulare tossico/pre-tossico
- tireopatia amiodarone indotta
- tireotossicosi factizia
- tumori rari (TSHoma, struma ovarii)
- fasi transitorie di tiroiditi post-partum, tiroiditi virali,
- interferenza da beta HCG

Sintomi clinici: agitazione, insonnia, calo ponderale, cardiopalmo, tremori fini alle estremità, intolleranza al caldo, alterazioni dell'alvo di tipo diarroico, eventuale coinvolgimento oculare (rarietà dell'ammiccamento, retrazione palpebrale mono o bilaterale, proptosi del bulbo oculare- esofalmo, iperemia congiuntivale, strabismo), dermatografismo, mixedema pretibiale, aritmie, fibrillazione atriale

NB. nell'anziano possono essere presenti esclusivamente disturbi di tipo cardiologico.

IN CASO DI SOSPETTO IPERTIROIDISMO

Azione	Evidenza	Benefici
ANAMNESI ACCURATA ESPLORANTE L'ALIMENTAZIONE E L'ASSUNZIONE DI PRODOTTI PARAFARMACEUTICI E COSMETICI	L'assunzione per os e l'applicazione topica di creme anticellulite, prodotti dimagranti, erbe contenenti sostanze iodate può determinare alterazioni della funzione tiroidea e spesso ipertiroidismo	Possibile regressione della patologia alla sospensione della sostanza interferente
RICHIEDERE TSH e FT4	L'inibizione del TSH è la prima spia di un ipertiroidismo	Il metodo "ultrasensibile" del TSH permette di distinguere pazienti ipertiroidei con TSH soppresso da pazienti eutiroidei che presentavano TSH diminuito con i metodi precedenti
RICHIEDERE FT3	La FT3, che come la FT4 non risente della variazione delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei, è aumentata nei casi di T3 tireotossicosi, in cui la FT4 è normale; fornisce una valutazione quantitativa della severità dello stato tireotossico	Diagnostica per le forme di T3-tireotossicosi, fornisce indicazioni per una terapia volta a contrastare gli effetti della T3
RICHIEDERE CONSULENZA SPECIALISTICA	Patologia di competenza specialistica; rientra in questo ambito anche la gestione dell'oftalmopatia che si può associare alla malattia di Basedow, per cui è prioritario il controllo dell'ipertiroidismo	Appropriatezza della risposta diagnostico-terapeutica
RICHIEDERE SCINTIGRAFIA TIROIDEA	Da riservare all'endocrinologo	
INIZIARE TERAPIA CON β -BLOCCANTE	Blocco dell'iperattività simpatica causata dall'ipertiroidismo. Unico fra tutti i β -bloccanti, il propranololo (dose usuale 20-40 mg. 2 – 3 v/dì) blocca anche la trasformazione del T4 in T3 La terapia può essere	1. controllo delle manifestazioni periferiche dell'ipertiroidismo 2. azione aggiuntiva di blocco della trasformazione del T4 a T3 (ormone più attivo) dal parte del propranololo

	iniziata già da MMG salvo controindicazioni	3. effetto a instaurazione rapida (giorni) 4. possibilità di eseguire la scintigrafia senza sospendere il trattamento
<p>TERAPIA CON TIOURACILICI : metimazolo (tapazole)</p> <p>propiltiouracile (Propycil) (importabile dall'estero su richiesta specialistica)</p>	<p>Questi farmaci sono in grado di bloccare l'iperproduzione tiroidea agendo sui processi di ormonosintesi e, nel caso del propiltiouracile, sulla trasformazione del T4 in T3 nonché sull'autoimmunità tiroidea.</p> <p>Dosaggio iniziale elevato, successivamente a scalare; opportuno trattamento di 12-18 mesi alla dose minima che mantenga TSH nella norma.</p> <p>La terapia dovrebbe essere iniziata dallo specialista una volta completato il percorso diagnostico</p>	<p>1. controllo dei sintomi 2. possibilità di remissione dopo periodo adeguato</p> <p>Minor incidenza di recidive di morbo di Basedow se il trattamento dura 12-18 mesi.</p>
<p>INFORMARE SUI POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI</p>	<p>L'effetto collaterale più grave dei tiouracilici è l'agranulocitosi (0,1-1% dei casi) e può manifestarsi con comparsa di febbre elevata e/o faringodinia; l'esame emocromocitometrico permette la diagnosi</p> <p>Gli esperti sono discordi sul l'utilità del controllo periodico dell'emocromo: alcuni sostengono che l'assenza di sintomi non è predittiva; più utile sensibilizzazione del paziente per cogliere l'insorgenza degli stessi</p>	<p>Possibilità di trattamento tempestivo dell'effetto collaterale mediante pronta sospensione</p>
<p>DECIDERE TERAPIA RADICALE (Tiroidectomia o 131-I)</p>	<p>di competenza specialistica</p>	

4.4 Ipotiroidismo (codice esenzione 027)

Cause principali dell'ipotiroidismo primitivo deficit di produzione di ormoni tiroidei

- Tiroidite di Hashimoto (codice esenzione 056)
- Tiroidectomia
- Pregressa 131- I
- Irradiazione sul collo
- Farmaci (ad es. amiodarone, litio, interferone)
- Recente tiroidite (transitorio)

Cause principali dell'ipotiroidismo secondario (da deficit di TSH):

- pregressi interventi sull'ipofisi
- traumi
- tumori
- pregressa radioterapia
- sella vuota
- flogosi (es. meningite, aracnoidite, sarcoidosi)
- danno vascolare da parto

SINTOMATOLOGIA: rallentamento psichico, depressione, demenza, astenia, pelle secca, sonnolenza, intolleranza al freddo, aumento ponderale, stipsi, voce roca, irregolarità mestruali, sterilità, rigidità, impaccio e dolore muscolare, bradicardia, ipercolesterolemia, difficoltà di concentrazione

Ipotiroidismo franco: TSH elevato o >10 FT4 ridotto e/o sintomi e segni
Ipotiroidismo subclinico: TSH 4,5-10 FT4 normale, segni e sintomi da ipotiroidismo assenti o lievi

IN CASO DI SOSPETTO IPOTIROIDISMO

Azione	Evidenza	Benefici
RICHIEDERE FT4 e TSH	Il dosaggio del TSH ci fornisce l'indicatore più sensibile e specifico dello stato funzionale tiroideo ; il dosaggio di FT4, che non risente delle variazioni delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei, è un indicatore dell'attività secretoria della tiroide; per effetto del "feed back" negativo esistente tra ormoni tiroidei e TSH, nelle fasi iniziali dell'ipotiroidismo il TSH è aumentato mentre FT4 è ancora a norma.	<ul style="list-style-type: none">- l'associazione dei due test dà informazioni complementari sulla secrezione di T4 e sulla sua azione di "feed-back"- elimina gli errori diagnostici dovuti all'interpretazione del TSH, per quanto tale metodica sia molto affidabile- permette di diagnosticare i casi di ipotiroidismo in cui il TSH è aumentato e FT4 ancora normale.

DISCRIMINARE TRA IPOTIROIDISMO PRIMITIVO E SECONDARI	La forma primitiva è la più frequente: TSH aumentato e Ft4 normale o basso; la forma secondaria, da malattie ipofisarie o ipotalamo-ipofisarie, prevede Ft4 basso con TSH basso o normale	
NON RICHIEDERE FT3	FT3 è spesso normale anche quando il paziente è ipotiroideo clinicamente e presenta FT4 diminuita e TSH aumentato	Evitare dosaggi inutili ai fini diagnostici
RICHIEDERE AC. ANTI-TIROIDE	Espressione di autoimmunità tiroidea, positivi nel 90-95% dei casi di tiroidite di Hashimoto che è la causa maggiore di ipotiroidismo primitivo; l'associazione tra TSH elevato ed altri titoli di anticorpi anti TPO è prognostica di evoluzione a ipotiroidismo conclamato; se risultano positivi, non serve ripeterli in corso di trattamento perché, qualunque sia la loro variazione, non può modificare l'indicazione alla terapia o il dosaggio scelti; se sono negativi la loro ripetizione successiva può essere utile sempre a scopo diagnostico	<ul style="list-style-type: none"> - diagnostici per le forme di ipotiroidismo da autoimmunità (t. Hashimoto) – le più frequenti - in caso di TSH moderatamente aumentato, il dosaggio degli a.c. permette di discriminare i pazienti con maggiore probabilità di evoluzione a ipotiroidismo conclamato e meritevoli di trattamento sostitutivo.
RICHIEDERE CONSULENZA ENDOCRINOLOGICA	Patologia di competenza specialistica	Appropriatezza diagnostica-terapeutica
NON RICHIEDERE SCINTIGRAFIA TIROIDEA	Se c'è ipotiroidismo, c'è indicazione a terapia sostitutiva di un solo tipo, qualunque ne sia la causa	Evitare esame ininfluenza per la decisione terapeutica
INIZIARE TERAPIA SOSTITUTIVA CON L-T4 (1.8 microgr/ Kg peso per forme autoimmuni; 2 microgr / Kg peso per	La levotiroxina è analogo della T4 prodotta fisiologicamente dalla tiroide ESISTE GENERALE CONSENSO A TRATTARE CON LEVOTIROXINA L'IPOTIROIDISMO CLINICO CONCLAMATO , anche se non sono stati fatti	<ul style="list-style-type: none"> - introduzione nell'organismo di una molecola identica all'ormone prodotto dalla tiroide - possibilità per l'organismo di trasformare da solo T4 in T3 secondo la

<p>forme atireosiche)</p>	<p>studi randomizzati controllati “versus placebo”, considerati non etici, per correggere il deficit ormonale e così migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio cardiovascolare</p> <p>da evitare gli estratti di tiroide perché il contenuto di ormoni non è standardizzato</p> <p>la terapia con T3 va riservata a pochi casi di competenza specialistica in cui la terapia con T4 non sia sufficiente a ridurre il TSH; l'emivita del T3 è rapida per cui ci possono essere nella giornata oscillazioni con picchi e rapide cadute</p>	<p>propria necessità, in un modo più fisiologico</p> <ul style="list-style-type: none"> - ritorno all'eutiroidismo <p>maggiore stabilità del tasso ematico di FT4, a differenza degli estratti tiroidei, che possono presentare oscillazioni dei tassi ematici di FT4 e FT3 durante il giorno</p>
<p>INIZIARE L-T4 A DOSI BASSE (dose 0.8-1.2 mcg/kg/ di)</p>	<p>Necessita di correzione graduale dell'ipotiroidismo e dello stato di ridotto metabolismo ad esso conseguente.</p> <p>In adulti in buone condizioni fisiche si può iniziare con 50 µg/dì;</p> <p>in pazienti > 65 anni con 25 µg/dì;</p> <p>in pazienti con altre patologie associate cardiache o molto anziani o in caso di severo mixedema 12,5µg/dì o a di alterni.</p> <p>La dose va incrementata gradualmente (ogni 1-2 settimane), avendo l'avvertenza di fermarsi alla dose massima tollerata bene e di incrementarla poi ancora più gradualmente se insorgessero sintomi (es. cardiopalmo, ipereccitabilità, astenia, angina).</p> <p>In pazienti cardiopatici può essere utile associare nitroderivati per il periodo iniziale; non è importante correggere in fretta l'ipotiroidismo, ma evitare</p>	<p>Evitare “scosse metaboliche” eccessive in pazienti anziani o a rischio di cardiopatia ischemica</p> <p>Semplicità di assunzione farmaco</p>

	<p>danni cardiaci. Data la lunga emivita della L-T4, la dose necessita di una sola somministrazione, la mattina a digiuno 15-20' prima di colazione, per evitare interferenze nell'assorbimento</p> <p>Il giorno del prelievo per la determinazione di TSH e FT4 assumere tiroxina dopo l'esame</p> <p>Distanziare l'assunzione di lecitina di soia, resine, ferro, calcio carbonato, e inibitori di pompa protonica; variazioni di peso possono comportare variazioni di posologia Sospettare celiachia se necessarie dosi alte .</p>	
<p>VALUTARE SE INIZIARE TERAPIA SOSTITUTIVA NELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO</p>	<p>Non provato che la terapia modifichi la morbilità cardiovascolare o la sopravvivenza; alcuni studi hanno rilevato miglioramenti del profilo lipidico e di alcuni parametri ecocardiografici</p> <p>Generalmente consenso al trattamento per sottogruppi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSH > 10 - Dislipidemia resistente - Associazione di gozzo diffuso o nodulare - Associazione con ac anti tiroide <p>(aumento del rischio di evoluzione a ipotiroidismo franco maggiore di oltre 30 volte)</p>	<p>Gli effetti positivi rilevati in alcuni studi devono essere pesati contro il rischio di indurre aritmie e di peggiorare l'osteoporosi</p>
	<p>Nell'ipotiroidismo primitivo, per effetto del feed-back (-) il TSH diminuisce man mano che viene corretto l'ipotiroidismo: sono necessarie almeno 6</p>	

<p>CONTROLLI PERIODICI DEL TSH e FT4</p>	<p>settimane perché il TSH risponda pienamente alle variazioni degli ormoni tiroidei circolanti determinate dalla terapia: quindi bisognerà attendere tale periodo prima di stabilire l'adeguatezza del dosaggio. Una volta ottenuta la normalizzazione del TSH, i controlli possono essere eseguiti a intervalli tanto più distanziati quanto più il TSH si mantiene stabile .</p> <p>I pazienti tiroidectomizzati, stabili come peso, possono richiedere un controllo annuale. Più che uno schema fisso di controlli è importante la variazione del quadro clinico.</p> <p>Nell'ipotiroidismo secondario l'obiettivo della terapia è mantenere FT4 nel range medio-alto della norma (il TSH in questo caso è non affidabile perché non risente della terapia)</p>	<p>guida per l'aggiustamento della posologia</p> <p>riduzione di controlli non necessari</p>
--	---	--

4.5 Sospetto gozzo diffuso o nodulare (non soggetto a esenzioni)

Azione	Evidenza	Benefici
RICHIEDERE ECOGRAFIA	<p>L'esame obiettivo non è sufficiente per mettere in evidenza alterazioni e caratteristiche delle strutture della regione del collo.</p> <p>In tutti i pazienti con noduli tiroidei noti o sospetti dovrebbe essere richiesta (Linee Guida ATA 2009) mentre non è consigliata come esame di screening sulla popolazione generale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - indagine sicura, innocua e ripetibile; - elevato potere diagnostico; - capacità di differenziare i diversi tipi di noduli e stabilire quali noduli richiedano un approfondimento diagnostico; - possibilità di confronti seriatî nel tempo - possibilità di valutare la vascolarizzazione ghiandolare e/o nodulare ai fini di un inquadramento funzionale - capacità di rilevare linfadenopatie nelle stazioni del collo e definirne i caratteri
ESEGUIRE AGO-ASPIRATO DEL NODULO TIROIDEO	<p>Esame di scelta per nodulo unico > 1 cm (se sono presenti segni di malignità anche < 1 cm);</p> <p>Consigliato anche per il gozzo plurinodulare in casi selezionati (noduli con caratteristiche sospette o noduli freddi alla scintigrafia e/o nodulo dominante)</p>	<p>Elevata accuratezza per noduli > 1 cm.</p> <p><u>Tipologia di risultati:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -•non diagnostico (TIR1): 10-15% -negativo per cell. maligne: (TIR2): 60-70% -proliferazione follicolare (TIR3): 20% ; poiché il 20% è maligno, indicata valutazione scintigrafica/chirurgica -sospetto di malignità (TIR4): 5% positivo per cellule maligne (TIR5)5%
MONITORAGGIO	<p>I noduli tiroidei, citologicamente benigni, richiedono un monitoraggio clinico di bassa intensità ma non devono sfuggire al controllo (rischio di falsi negativi e/o trasformazione). Monitoraggio clinico ed ecografico ogni 12-18 mesi.</p>	<p>Diagnosi precoce di trasformazione maligna (l'evidenza di un incremento di dimensioni del nodulo stabilito con l'ecografia suggerisce la ripetizione di esame citologico ecoguidato).</p>

TRATTAMENTO SOPPRESSIVO CON L-TIROXINA

La somministrazione di tiroxina potrebbe essere efficace nel ridurre la crescita (o le dimensioni) del nodulo benigno tiroideo.

Tuttavia:

- la maggior parte dei noduli tiroidei ha dimensioni limitate e non determina sintomatologia compressiva e pertanto non è definibile il vantaggio atteso da una riduzione delle dimensioni;
- non esiste alcuna dimostrazione che la terapia con L-T4 prevenga la trasformazioni in senso neoplastico di un nodulo tiroideo ecograficamente benigno.

I lavori presenti in letteratura hanno fornito risultati non conclusivi sull'efficacia della l-tiroxina nella riduzione di volume dei noduli tiroidei.

Allo stato attuale delle conoscenze un tentativo limitato nel tempo (12 mesi) di terapia semi-soppressiva (TSH tra 0.1-0,4) può essere proposta in casi selezionati:

- pazienti con noduli ecograficamente benigni, nell'ambito di un gozzo che determina sintomi compressivi e/ problemi estetici, che abbiano dimostrato un incremento nel tempo;
- pazienti con rischio cardiovascolare basso o nullo, di età < 60 anni o in epoca premenopausale se donna.

Il trattamento dovrebbe essere proseguito nei pazienti con dimostrazione ecografia di riduzione del nodulo e nei pazienti con mancato incremento volumetrico del nodulo se trattasi di pazienti in cui in un periodo di osservazione pre-LT4 era stato documentato un incremento dello stesso.

DOSAGGIO DI CALCITONINA

Marcatore del carcinoma midollare della tiroide (CMT).

Non esiste una posizione definitiva delle diverse società scientifiche sulla necessità di dosare la calcitonina nella patologia nodulare.

Per le Linee guida AACE/AME il dosaggio della calcitonina dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con storia familiare di carcinoma midollare tiroideo (CMT) o MEN2, non in altri casi in quanto *rapporto basso di costo-beneficio*.

La Consensus Europea sulla gestione dei pazienti con noduli tiroidei raccomanda invece la determinazione della calcitonina sierica in tutti i pazienti.

L'obiezione essenziale che l'Evidence Based Laboratory Medicine muove al dosaggio della calcitonina ai fini dello screening per il CMT si fonda sul dato della bassa incidenza di tale tumore (incidenza di CMT nei pazienti con patologia nodulare è compresa fra 0.3 e 1.4%). Alcuni autori rispondono tuttavia che la diagnosi precoce riduce l'incidenza alla diagnosi di tumori avanzati con migliore prognosi e minori successive spese per il paziente oncologico (Costante G et al.; Bugalho; Elisei).

CONCLUSIONE: sino a quando non ci sarà accordo tra le società scientifiche sulla determinazione di calcitonina sierica, sarà indicato il dosaggio o

1) sempre

o

2) nei casi di:

- noduli tiroidei situati al polo superiore dei lobi;
- presenza di calcificazioni intranodali o di altri caratteri ecografici sospetti per malignità;
- presenza di adenopatie cervicali sospette per malignità;
- presenza di cellule ossifile o di reperto di lesione follicolare all'esame citologico;
- pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia (anche per escludere MEN ed eventuale feocromocitoma);
- pazienti con sospetto clinico di CMT o per familiarità per CMT o MEN2.

Se il valore basale non è elevato, non è opportuno ripeterne il dosaggio nel tempo.

La calcitonina può essere aumentata rispetto ai valori di riferimento per:

- iperplasia delle cellule C,
- tiroidite cronica autoimmune,
- insufficienza renale cronica,
- mastocitosi,
- pseudoipoparatiroidismo di tipo 1,
- assunzione di inibitori della pompa protonica.

DOSAGGIO DI TIREOGLOBULINA

I valori della tireoglobulina possono essere elevati nella patologia nodulare tiroidea indipendentemente dalla presenza di carcinoma.

Pertanto **non è raccomandato** dosare la tireoglobulina nell'inquadramento iniziale dei noduli gozzo della tiroide.

4.6 Patologie Tiroidee Amiodarone-Indotte

Azione	Evidenza	Benefici
Controllare FT4, TSH , A C ANTI TPO PRE-TERAPIA quando possibile	Non esistono linee guida per lo screening della patologia tiroidea amiodarone - indotta	
Controllare FT4 E TSH PERIODICAMENTE (4-6 mesi) NEI PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA CON AMIODARONE	L'amiodarone, potente antiaritmico, contiene nella sua molecola due atomi di iodio ed esercita un effetto unico sulla tiroide, sia per le proprietà intrinseche del farmaco che per l'effetto iodio indotto. L'amiodarone ha un'emivita molto lunga (circa 100 giorni) e quindi l'eccesso di iodio viene eliminato lentamente nel corso di mesi ; l'effetto tossico del farmaco può persistere o anche insorgere dopo la sua sospensione. L'amiodarone può indurre ipotiroidismo e ipertiroidismo	Conoscenza precoce di eventuali patologie tiroidee indotte dall'amiodarone
IN ASSENZA DI SINTOMI, CONTROLLARE FT4 E TSH NON PRIMA DI 3 MESI DALL'INIZIO DELLA TERAPIA	Inizialmente l'amiodarone causa alterazione dei test di funzione tiroidea poiché la tiroide viene esposta a uno straordinario carico iodato, ma entro 3 mesi, per effetto di meccanismi omeostatici , queste alterazioni rientrano e permane l'eutiroidismo nella maggior parte dei casi	Evitare indagini e terapie non necessari
SE TSH INIBITO +/- FT4 AUMENTATO (IPERTIROIDISMO) <ul style="list-style-type: none"> • SOSPENDERE AMIODARONE • (O RICHIEDERE VALUTAZIONE CARDIOLOGICA PER LA SOSPENSIONE) 	L'ipertiroidismo è più frequente in aree di insufficiente apporto iodico; si divide in due forme: <u>tipo 1</u> , indotto dal carico iodato, in pazienti con patologia preesistente latente (gozzi nodulari pretossici, morbo di Basedow), che richiede alte dosi di metimazolo e perclorato <u>tipo 2</u> , tiroidite-citotossica farmaco-indotta, in tiroidi normali, seguita a volte da una fase di ipotiroidismo transitoria, che migliora col cortisone.	Invio al professionista competente per la diagnosi differenziale tra le due forme di ipertiroidismo amiodarone-indotto e per la terapia più appropriata e tempestiva di quadri solitamente più severi

<ul style="list-style-type: none"> • RICHIEDERE CONSULENZA ENDOCRINOLOGICA 	<p>In caso di ipertiroidismo tipo 1, dovuto a carico iodato, la sospensione del farmaco interrompe questo meccanismo e può limitare i danni, anche se lo iodio accumulato richiede tempo per l'eliminazione</p> <p>La sospensione dell'amiodarone è più importante nell'ipertiroidismo che nell'ipotiroidismo; se comunque il cardiologo ritiene "salvavita" proseguirlo, può essere associato agli antitiroidei</p>	<p>rispetto all'ipotiroidismo</p>
<p>SE IL TSH E' ELEVATO (IPOTIROIDISMO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOSPENDERE AMIODARONE SE POSSIBILE 	<p>L'ipotiroidismo amiodarone-indotto è più comune in aree in cui l'apporto iodico è adeguato, può insorgere in pazienti con tiroide normali come pure già alterate. Di solito insorge dopo 6-12 mesi di terapia. I sintomi possono essere gli stessi dell'ipotiroidismo da altre cause ed essere sfumati (pelle secca, sonnolenza, intolleranza al freddo, difficoltà a concentrarsi)</p> <p>In caso di ipotiroidismo senza autoimmunità tiroidea, la sospensione dell'amiodarone può permettere il ritorno all'eutiroidismo senza necessità di terapia entro 2-4 mesi</p>	<p>Permettere ai meccanismi omeostatici tiroidei di agire evitando terapia non necessaria</p>
<ul style="list-style-type: none"> • CONTROLLARE ANTICORPI ANTI TIROIDE 	<p>La tiroidite di Hashimoto è il fattore di rischio più frequente per l'insorgenza e la persistenza di ipotiroidismo amiodarone-indotto</p>	<p>Raccogliere un fattore predittivo di persistenza dell'ipotiroidismo per trattare tempestivamente i pazienti se sintomatici migliorando la qualità della loro vita</p>
<ul style="list-style-type: none"> • INIZIARE L-T4 	<p>Valgono le stesse indicazioni per l'ipotiroidismo da altre cause; se non è possibile sospendere l'amiodarone, non ci sono controindicazioni per l'associazione con LT4</p>	<p>Garantire terapia appropriata</p>

4.7 Sospetta Tiroidite acuta/subacuta

La presenza di dolore spiccato, spontaneo o provocato, di febbre e di altri segni di compromissione generale può orientare direttamente verso il sospetto di una tiroidite acuta / subacuta; la contemporanea comparsa di sintomi di tireotossicosi può suggerire una dismissione di ormoni tiroidei da lisi follicolare. In ogni caso è necessario eseguire una ecografia per documentare la caratteristica ipoecogenicità focale o diffusa, il prelievo per TSH e ormoni tiroidei per identificare l'eventuale iniziale ipertiroidismo da aumentata liberazione di ormoni, e la determinazione di VES e PCR per la valutazione della componente flogistica. La scintigrafia risulta utile specialmente per una conferma diagnostica in casi dubbi, ad esempio nelle forme con dolorabilità modesta o fugace: il reperto tipico è bassa o assente captazione.

Azione	Evidenza	Benefici
RICHIEDERE CONSULENZA SPECIALISTICA SOLLECITA NEL SOSPETTO DI TIROIDITE ACUTA /SUBACUTA	L'associazione di febbre, dolore al collo e aumento di volume della tiroide è suggestiva di tiroidite acuta o subacuta; patologia di competenza dello specialista	La diagnosi precoce riduce i sintomi e il ricorso ad esami e terapia improprie
	Solo le forme lievi rispondono a FANS o si autolimitano; poiché la patogenesi della tiroidite è una liberazione di ormoni dai follicoli per la flogosi, non è utile somministrare antitiroidei ma nella maggioranza dei casi, per risolvere il dolore e i sintomi, è necessario cortisone a scalare; possibili le riaccensioni dei sintomi durante la riduzione della dose	

4.8 Patologia in gravidanza

Durante la gravidanza la funzione tiroidea materna può modificarsi in risposta a:

- aumentate richieste di ormoni tiroidei e di iodio per la presenza del feto con evoluzione verso l'ipotiroidismo se i meccanismi compensatori non sono adeguati
- effetto TSH- simile della beta HCG durante il primo trimestre di gravidanza, con riduzione (quasi sempre transitoria) del TSH al di sotto della norma
- modifiche del sistema immunitario per cui pazienti con autoimmunità tiroidea positiva e ipertiroidismo possono andare incontro a normalizzazione per aumento della "tolleranza immunitaria", mentre pazienti con funzione tiroidea precedentemente normale possono presentare aumento del TSH, che richiede trattamento; inoltre, la presenza di anticorpi anti tiroide può essere correlata con diminuita fertilità, aumento dell'abortività e rischio aumentato di tiroidite post-partum

L' ipotiroidismo materno non trattato espone il feto a danni cerebrali e deficit di sviluppo, per cui è importante diagnosticarlo e trattarlo precocemente

In caso di ipotiroidismo preesistente:

- è opportuno incrementare il dosaggio della l-tiroxina di circa il 30% al momento del riscontro di gravidanza e controllare Ft4 e TSH ogni 4 – 6 settimane

In caso di ipertiroidismo:

- la gravidanza spesso determina un miglioramento spontaneo dell'ipertiroidismo da causa autoimmune che permette la riduzione o anche la sospensione degli antitiroidei, con necessità di monitoraggio della funzione tiroidea dopo il parto per aumentato rischio di recidiva

In caso di gozzo nodulare:

- la terapia soppressiva per il gozzo nodulare con tiroxina può essere continuata durante la gravidanza
- Il nodulo tiroideo in gravidanza può essere sottoposto ad agoaspirato (FNAB)

In gravidanza e durante l'allattamento sono controindicati scintigrafia tiroidea e terapia con 131-I

Azione	Evidenza	Benefici
CONSIGLIARE INTEGRAZIONE IODICA (150 -250 microgr)	Ruolo fondamentale dello iodio nella prevenzione del gozzo e di disturbi cognitivi	Prevenzione
CHIEDERE A TUTTE LE GRAVIDE FT4 E TSH ALLE PRIME SETTIMANE DI GESTAZIONE	Non c'è evidenza di elevata qualità a favore dello screening della funzione tiroidea in gravidanza	
CHIEDERE FT4 E TSH A DONNE CHE HANNO FAMILIARITÀ PER PATOLOGIA TIROIDEA E/O AC ANTI TIROIDE	Consenso degli esperti per questi sottogruppi di pazienti	Prevenzione complicanze ostetriche e fetali

POSITIVI PRIMA DELLA GESTAZIONE SE PROGRAMMABILE		
INCREMENTARE DOSE T4 DEL 30% AL RISCONTRO DI GRAVIDANZA	Aumento del fabbisogno di ormoni tiroidei dovuto alla presenza del feto	Mantenere eutiroidismo e prevenire complicanze ostetriche e danni fetali
RICONTROLLARE TSH INIBITO DEL PRIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA SE FT4 NORMALE	Interferenza nel primo trimestre della beta HCG (che condivide parte della molecola con il TSH) con azione TSH-simile, autolimitantesi	Evitare terapia tireostatica non necessaria
TRATTARE IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA BASANDOSI SU FT4 E NON TSH	obiettivo della terapia antitiroidea in gravidanza il mantenimento del FT4 ai limiti alti della norma con la dose minima di antitiroidei di sintesi a prescindere dai valori bassi di TSH	Evitare ipotiroidismo fetale
RICONTROLLARE FUNZIONE TIROIDEA DOPO 6 SETTIMANE DAL PARTO	Elevata frequenza di recidive di ipertiroidismo nel post- partum	Diagnosi e terapia precoce di tiroidite post partum

4.9 Neoplasie tiroidee

EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE TIROIDEE

La patologia nodulare tiroidea costituisce un rilievo clinico estremamente frequente mentre l'identificazione di noduli tiroidei maligni è sostanzialmente rara.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti per irradiazione esterna del collo aumenta l'incidenza di noduli tiroidei, sia benigni che maligni. Il fattore di rischio principale è rappresentato dall'età del paziente al momento della irradiazione e dopo i 15-20 anni non si osserva più incremento del rischio.

Il riscontro di un incremento di casi di carcinoma papillare tiroideo nei bambini delle Isole Marshall dopo test nucleari e nei bambini ucraini e bieloruschi dopo l'incidente al reattore nucleare di Chernobyl suggerisce che gli isotopi radioattivi dello iodio ed altri isotopi a breve emivita possano avere un ruolo tumorigenico diretto sulla tiroide. In Bielorussia ed in Ucraina l'incidenza del carcinoma tiroideo è aumentata prima di 4 anni dall'incidente ed attualmente sono stati segnalati circa 1000 casi, la maggior parte dei quali in bambini di età inferiore a 10 anni al momento dell'incidente. Ciò corrisponde ad una incidenza 100 volte superiore rispetto a bambini non irradiati. L'incidenza del carcinoma tiroideo è in incremento in molte aree del mondo, soprattutto nelle fasce di età inferiori ai 55 anni, ed è dimostrata una importante variabilità dell'epidemiologia delle neoplasie tiroidee nelle varie aree geografiche.

PATOLOGIA DELLE NEOPLASIE TIROIDEE

Adenoma follicolare

L'adenoma follicolare è una neoplasia tiroidea benigna capsulata, con evidenza di differenziazione cellulare follicolare. È la neoplasia tiroidea maggiormente frequente e può essere rilevata in una percentuale variabile fra il 4% ed il 20% delle tiroidi esaminate in corso di autopsia.

Istologicamente l'adenoma follicolare può essere classificato in sottotipi, in relazione alle dimensioni, alla presenza di follicoli ed al grado di cellularità.

Cassificazione morfo-strutturale

Convenzionali

Trabecolare/solido (adenoma embrionale)

Microfollicolare (adenoma fetale)

Normofollicolare (adenoma semplice)

Macrofollicolare (adenoma colloidale)

Varianti

Adenoma trabecolare ialinizzante

Adenoma a cellule ossifile

(o a cellule di Hurtle o oncocitario)

Adenoma con iperplasia papillare

Adenoma tossico iperfunzionante

Adenoma ipercellulare atipico

CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE TIROIDEE

- **TUMORI EPITELIALI PRIMARI**

Tumori delle cellule follicolari

Benigni: adenoma follicolare

Maligni: **carcinoma differenziato:** papillare, follicolare, forme miste, forme poco differenziate, carcinoma insulare **carcinoma indifferenziato:** carcinoma anaplastico

Tumori delle cellule C-parafollicolari

Carcinoma midollare tiroideo

Tumori delle cellule follicolari e para-follicolari

Carcinoma misto follicolare-midollare

- **TUMORI NON-EPITELIALI PRIMARI**

Linfomi tiroidei

Sarcomi tiroidei

Altri istotipi

- **TUMORI TIROIDEI SECONDARI**

Carcinoma papillare tiroideo

Il carcinoma papillare tiroideo (PTC) rappresenta la più comune neoplasia maligna della tiroide, costituisce il 50-90% dei tumori maligni differenziati tiroidei ed è stato definito come “un tumore epiteliale maligno che dimostra evidenza di differenziazione cellulare follicolare ed è caratterizzato dalla formazione di papille e/o da una varietà di alterazioni nucleari”. Il PTC può localizzarsi ovunque nella ghiandola tiroidea e si presenta generalmente come una lesione nodulare di diametro superiore a 15 mm., adeso alla struttura ghiandolare, non capsulato o parzialmente capsulato. Nel suo contesto possono essere rilevate calcificazioni o degenerazioni cistiche intra-nodulari ed occasionalmente possono essere evidenziate microscopicamente strutture papillari. Generalmente il PTC dimostra una struttura papillare predominante, tuttavia le papille sono spesso commiste con follicoli neoplastici che dimostrano alterazioni nucleari simili. Quando le cellule dei follicoli neoplastici presentano le stesse alterazioni nucleari del PTC tipico e la predominanza follicolare sulle papille è completa, il tumore viene definito come **carcinoma papillare-variante follicolare**. Una diversa variante del PTC è rappresentata dalla **variante sclerosante**, caratterizzata dalla diffuso interessamento linfatico e da un diffuso interessamento fibrotico mono - o bilobare Il PTC può presentarsi in ogni fascia di età ma risulta maggiormente frequente fra i 30 ed i 50 anni (media: 45 anni) e le donne risultano affette più frequentemente degli uomini (predominanza femminile 60-80%). La maggior parte dei tumori primari presentano dimensioni comprese fra 10 e 40 mm, con diametro medio di 20-30 mm.. L'invasione dei tessuti cervicali extra-tiroidei risulta presente, all'intervento chirurgico, nel 15% circa dei casi (range 3-34%) mentre il 30% circa dei pazienti presenta, alla diagnosi, linfadenopatie clinicamente evidenziabili. Il 30-50% dei linfonodi asportati in corso di intervento presentano segni istologici di coinvolgimento neoplastico e, in pazienti di giovane età (<18 anni), il coinvolgimento linfonodale raggiunge livelli superiori al 90%. La malattia risulta confinata in ambito cervicale nel 93-99% dei casi alla diagnosi. Pazienti di oltre 45 anni con metastasi linfonodali o estensione extra-tiroidea della malattia (stadio III) rappresentano poco meno del 20% dei casi mentre solo l'1-3% dei pazienti presenta metastasi a distanza e si colloca in stadio IV (età>45 anni con ogni T ed N, M1). L'incidenza di recidiva locale, di metastasi linfonodali e di metastasi a distanza risulta, rispettivamente, pari a 6%, 9% e 5%. Rispetto al carcinoma follicolare

tiroideo, l'incidenza di recidiva locale e metastasi a distanza risulta inferiore nel PTC mentre risultano maggiormente frequenti le metastasi linfonodali .

Prognosi

La sopravvivenza a 5, 10 e 20 anni dalla diagnosi risulta nel PTC pari a 98%, 96% e 95%, rispettivamente. I decessi attribuibili al PTC avvengono entro 1 anno dalla diagnosi nel 20% dei casi ed entro 10 anni nel rimanente 80%. La sopravvivenza complessiva dei pazienti affetti da PTC, valutata a 25 anni dalla diagnosi, risulta del 94%, decisamente più elevata rispetto al carcinoma follicolare e a cellule di Hurtle (71%) e midollare (79%). Solo una frazione (15% circa) dei pazienti affetti da PTC presentano una ripresa o una recidiva della malattia e molti meno (circa il 5%) vanno incontro all'exitus a causa della malattia.

Carcinoma follicolare

Il carcinoma follicolare tiroideo (FTC) viene definito come “una neoplasia epiteliale che presenta evidenza di differenziazione cellulare follicolare ma perde le caratteristiche diagnostiche tipiche del PTC. Il FTC presenta una incidenza dipendente dall'apporto iodico: infatti la sua incidenza è del 2-5% nelle aree geografiche dove l'apporto iodico risulta sufficiente mentre in aree iodo-carenti il FTC rappresenta fino al 25-30% delle neoplasie tiroidee. Dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico il FTC si presenta come una massa tiroidea isolata, generalmente in paziente di età più avanzata rispetto al PTC: infatti l'età media dei pazienti affetti da FTC si attesta intorno ai 50 anni, circa 10 anni in più rispetto al PTC. Il carcinoma follicolare presenta generalmente dimensioni maggiori rispetto al PTC ed un grado di differenziazione minore. La struttura microscopica varia dalla presenza di follicoli ben differenziati ad un pattern di crescita solida predominante. Possono coesistere follicoli scarsamente organizzati e patterns atipici (es. struttura cribriforme) ed all'interno della stessa neoplasia possono coesistere aspetti strutturali multipli e diversi. La valutazione della attività mitotica non rappresenta un utile indicatore di aggressività e malignità .

Recidive e mortalità

Come anticipato, le metastasi linfonodali sono estremamente rare nel FTC tipico ed il tasso di recidiva linfonodale si attesta intorno a 1% e 2% a 10 e 20 anni, rispettivamente. Il 6% circa degli HCC presenta coinvolgimento linfonodale alla diagnosi ma il tasso di recidiva linfonodale a 20 e 30 anni dalla diagnosi sale a 18% e 24%.

Carcinoma insulare

Questo istotipo viene definito come “tumore di origine follicolare con caratteristiche biologiche e morfologiche intermedie fra i carcinomi differenziati ed il carcinoma anaplastico della tiroide”. La caratteristica istologica peculiare di questa neoplasia è rappresentata dalla presenza di isole tissutali rotondeggianti o ovaliformi composte da piccole cellule con nucleo rotondo. Il pattern di crescita predominante è di tipo solido ma sono evidenziabili anche strutture micro-follicolari, alcune delle quali possono contenere denso materiale colloidale. La proliferazione avviene con modalità infiltrative ed i fenomeni di angio-invasione sono estremamente comuni. In molti casi la neoplasia presenta dimensioni maggiori di 50 mm. alla diagnosi e sono presenti fenomeni necrotici intra-tumorali, con superamento dei margini ed invasione extra-tiroidea all'esame macroscopico. L'età media alla diagnosi è di circa 55 anni ed il rapporto femmine: maschi è di circa 2:1. Il carcinoma insulare è aggressivo e spesso letale: le metastasi sono comuni sia a livello linfonodale regionale che a distanza, con coinvolgimento osseo, polmonare e scheletrico ed una mortalità complessiva del 56% a 8 anni dalla diagnosi .

Carcinoma tiroideo anaplastico

Il carcinoma tiroideo anaplastico costituisce circa il 5-10% delle neoplasie tiroidee maligne e si presenta generalmente intorno alla 6^a decade di vita con una leggera prevalenza nel sesso femminile (1.3-1.5:1). La neoplasia è caratterizzata da un alto grado di malignità, da una rapida invasione delle strutture adiacenti e da una frequente metastatizzazione diffusa a distanza. Il carcinoma anaplastico si presenta come tumore non capsulato e diffusamente esteso nel contesto della tiroide, i cui caratteri morfologici macroscopici appaiono completamente distorti dalla neoplasia. La consistenza ghiandolare varia dalla estrema durezza ("stone-like") alla presenza di aree soffici o friabili ed è comune il rilievo di invasione delle strutture vascolari, nervose, laringee, esofagee e tracheali, muscolari e cutanee. La struttura istopatologica dimostra come la neoplasia sia composta da cellule atipiche con numerose figure mitotiche che determinano un pattern di crescita polimorfo.

Il quadro clinico prevalente è rappresentato da un rapido ed indolore sviluppo di una massa cervicale o dall'incremento dimensionale rapido di un nodulo tiroideo già presente da alcuni anni. La neoplasia invade rapidamente le strutture extra-tiroidee causando sintomi correlati quali disfagia, dispnea e stridore inspiratorio. Spesso la cute sovrastante la neoplasia risulta discromica e calda. Le manovre di palpazione dimostrano la durezza, l'irregolarità e la fissità della massa neoplastica. I linfonodi regionali sono pressoché costantemente palpabili e può esserci evidenza di metastasi a distanza. Generalmente il carcinoma anaplastico non capta il radioiodio e la diffusa infiltrazione neoplastica tiroidea può causare ipotiroidismo associato. La prognosi è pessima ed il paziente decede generalmente nell'arco di alcuni mesi dopo la diagnosi.

Carcinoma midollare tiroideo

Il carcinoma midollare tiroideo (MTC) rappresenta il 10% circa delle neoplasie tiroidee maligne e, generalmente, si manifesta in età superiore ai 40 anni, con leggera prevalenza nelle donne. Il MTC diffonde per via ematogena con metastatizzazione a livello dello scheletro, del fegato e dei polmoni.

Clinicamente, il MTC si presenta come nodulo tiroideo di consistenza aumentata ma, a volte, il primo segno della neoplasia è costituito dal rilievo di linfadenopatie cervicali ed occasionalmente dal rilievo di metastasi a distanza. Le lesioni neoplastiche possono essere bilaterali ed interessano di norma i 2/3 superiori della ghiandola, in accordo con la normale topografia delle cellule C-parafollicolari. Il MTC deriva infatti dalle cellule C-parafollicolari e secreta elevate concentrazioni dell'ormone tipico prodotto da queste cellule, la calcitonina, ed è spesso associato con una o più manifestazioni endocrine. La possibilità di disporre di un precoce segnale bioumorale (ipersecrezione di calcitonina) costituisce un utile mezzo diagnostico nonché un importante parametro per il monitoraggio della terapia. Il MTC può presentarsi in forma sporadica e, nel 20% dei casi circa, in forma familiare (FMTC).

TERAPIA E FOLLOW-UP DEI CARCINOMI TIROIDEI DIFFERENZIATI

Chirurgia (Trattamento Primario)

L'obiettivo della terapia chirurgica è di rimuovere tutto il tessuto tumorale dalla regione cervicale: pertanto la tiroide ed i linfonodi interessati dalla neoplasia dovrebbero essere asportati. Esistono tuttavia controversie ancora aperte sulla estensione della chirurgia: i fattori che influenzano la scelta del tipo di intervento includono la diagnosi istologica, le dimensioni del tumore primitivo, la presenza o meno di metastasi a distanza, l'età del paziente e la categoria di rischio nella quale è incluso. Molti autori, prevalentemente di scuola statunitense, prevedono che in caso di microcarcinoma tiroideo e di FTC di diametro inferiore a 20 mm. senza segni di invasione dei vasi sanguigni possa essere consentita l'emitiroidectomia con istmectomia ed esplorazione del lobo controlaterale. Tuttavia per PTC di dimensioni superiori a 10 mm., o con superamento capsulare, è raccomandata la lobectomia totale ipsilaterale e subtotale o "near-total" controlaterale ed il successivo trattamento con radioiodio. In tutti i pazienti affetti da PTC deve essere effettuata l'esplorazione delle stazioni linfonodali e l'asportazione dei linfonodi coinvolti o sospetti: in questo senso una ecografia cervicale pre-operatoria può essere utile nella pianificazione dell'intervento. Nel caso di carcinomi follicolari di dimensioni superiori a 20 mm. e di carcinomi a cellule di Hurtle con invasione capsulare e/o angio-invasione viene indicata la necessità di una lobectomia totale ipsilaterale e di una lobectomia almeno "near-total" controlaterale e la successiva radioterapia metabolica con radioiodio. Altri autori statunitensi e la maggior parte dei tireologi europei, tuttavia, convengono sul fatto che esistano molteplici ed importanti argomenti in favore di una tiroidectomia totale o "near-total" (intendendo con questo termine la possibilità di risparmiare e lasciare in situ non più di 2-3 grammi di tessuto tiroideo normale) in tutti i pazienti. In particolare, la tiroidectomia totale determina un tasso di recidiva più basso rispetto ad interventi chirurgici di minore estensione poiché molti PTC sono multifocali e bilaterali. Inoltre, la rimozione della maggior parte o di tutto il tessuto tiroideo facilita l'ablazione totale con radioiodio.

Radioterapia metabolica

Lo iodio-131 viene somministrato dopo l'intervento chirurgico di tiroidectomia per tre fondamentali ragioni:

- a) distruggere ogni residuo di tessuto tiroideo normale per aumentare la sensibilità della scintigrafia whole body con radioiodio e del dosaggio della tireoglobulina circolante nel corso del successivo follow-up per l'evidenziazione di eventuali recidive della malattia o metastasi a distanza.
- b) distruggere eventuali microfocoli carcinomatosi e quindi ridurre il rischio di recidiva a lungo termine.
- c) permettere l'effettuazione di una scintigrafia whole body, utilizzando l'elevata attività di iodio-131 somministrata a scopo terapeutico, che presenta una sensibilità superiore alla scintigrafia con attività diagnostica convenzionale (<185 MBq di iodio-131) nell'evidenziare persistenza di malattia.

Radioterapia esterna

Il ruolo della radioterapia esterna nel trattamento del carcinoma tiroideo rimane assolutamente controverso e viene generalmente ristretto alle neoplasie non completamente asportabili chirurgicamente e non in grado di captare attivamente il radioiodio. E' fondamentale che tutte le possibilità della chirurgia vengano espresse prima della irradiazione esterna poiché dopo il trattamento radioterapico è sostanzialmente preclusa la possibilità di un re-intervento ed anche la terapia con radioiodio dovrebbe precedere l'irradiazione. Tuttavia, la somministrazione dello iodio-131 non è preclusa in senso assoluto dopo irradiazione poiché il decremento della

captazione è generalmente limitato per diversi mesi dopo l'irradiazione esterna in ragione del lento turn-over cellulare nei carcinomi tiroidei differenziati. In conclusione l'impiego della radioterapia esterna nella terapia del carcinoma tiroideo può trovare indicazione in una minoranza di casi, caratterizzati dalla presenza di voluminose masse tumorali o di avanzamento locale della malattia, dalla impossibilità di una resezione chirurgica completa, dalla perdita della capacità di captare il radioiodio e deve essere eseguita con dosi sufficientemente elevate, con un accurato planning dosimetrico, nel contesto di un approccio multi-modale nel quale la massima radicalità chirurgica rappresenta comunque un presupposto fondamentale.

Follow-up nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale e radioiodio

I risultati di osservazioni a lungo termine in pazienti affetti da metastasi da carcinoma tiroideo differenziato hanno evidenziato che la prognosi è strettamente correlata alle dimensioni delle metastasi al momento della loro scoperta. Questa evidenza sottolinea l'estrema importanza del monitoraggio nel periodo successivo alla terapia primaria: lo scopo fondamentale in questa fase deve essere 1) il mantenimento di una ottimale soppressione del TSH mediante l-tiroxina e 2) la precoce e tempestiva evidenziazione di malattia persistente o recidivante. Le recidive di malattia avvengono più frequentemente nel corso dei primi anni di follow-up, tuttavia la malattia ha un andamento generalmente indolente e le recidive possono essere diagnosticate anche molti anni dopo il trattamento primario: per tale motivo il monitoraggio deve essere proseguito per tutta la vita del paziente.

Esame clinico ed ecografia cervicale

La palpazione della loggia tiroidea e la ricerca palpatoria di linfadenopatie cervicali deve essere eseguita routinariamente. Lo studio ecografico cervicale, condotto con sonde ad alta risoluzione, deve essere eseguito nei pazienti con elevato rischio di recidiva ed in tutti i pazienti nei quali l'esame obiettivo abbia dimostrato rilievi sospetti. I linfonodi cervicali palpabili di piccole dimensioni, sottili ed ovaliformi o che dimostrino una riduzione del diametro nel corso di tre mesi sono da considerare benigni e non necessitano di ulteriori valutazioni. Tuttavia è importante ricordare che circa il 20% dei pazienti che presentano metastasi linfonodali isolate hanno livelli non rilevabili di tireoglobulina circolante in corso di terapia con tiroxina. Pertanto la negatività della tireoglobulina in corso di terapia con tiroxina (hTG/in T4) non esclude la presenza di metastasi linfonodali. Nel caso di rilievo clinico o ecografico di linfadenopatie sospette la citoagospirazione, diretta o eco-guidata, consente la diagnosi differenziale citologica

Radiografia del torace

La radiografia del torace non dovrebbe essere eseguita routinariamente in pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato trattati, asintomatici e con livelli indosabili di tireoglobulina. Infatti, i pazienti affetti da metastasi polmonari presentano, pressochè invariabilmente, livelli dosabili di tireoglobulina circolante.

Determinazione della tireoglobulina circolante

La tireoglobulina è una voluminosa glicoproteina (PM 660 kDa) prodotta esclusivamente dalle cellule follicolari tiroidee normali e neoplastiche: pertanto la tireoglobulina non dovrebbe essere rilevabile in pazienti sottoposti ad ablazione tiroidea totale e la sua rilevabilità in tali pazienti è indicativa di persistenza o recidiva di malattia .

Scintigrafia *whole body* con radioiodio (WBS)

Il risultato di una scintigrafia *whole body* con radioiodio dipende dalla capacità del tessuto tumorale tiroideo di captare il radioiodio in presenza di elevate concentrazioni di TSH, ottenute mediante sospensione del trattamento con l-tiroxina per 4-6 settimane.

Tale procedura comporta uno stato di ipotiroidismo che in alcuni pazienti è particolarmente mal tollerato. E' possibile attenuare i disturbi legati a tale condizione utilizzando triiodotironina, che presenta un metabolismo più rapido, sotto forma di liotironina sodica per tre settimane al posto della tiroxina e quindi sospendendola per due settimane prima dell'indagine oppure eseguendo l'esame previa iniezione di TSH ricombinante, senza necessità di sospendere la tiroxina.

Trattamento e follow-up del carcinoma tiroideo anaplastico

Come sottolineato nella sezione relativa alla patologia delle neoplasie tiroidee, il carcinoma anaplastico rappresenta il 5-10% dei tumori tiroidei maligni, insorge di norma dopo la 6^a decade di vita e presenta un fenotipo altamente aggressivo ed invasivo. La neoplasia, non capsulata, è già estesa al momento della presentazione clinica e si diffonde rapidamente per contiguità alle strutture cervicali extra-tiroidee determinando sintomi da invasione e compressione delle strutture vascolari, nervose, laringo-tracheali e mediastiniche. Spesso coesistono linfadenopatie palpabili cervicali e metastasi a distanza. Raramente, in relazione alla diffusa invasione e distruzione del parenchima tiroideo normale, è osservabile un quadro di ipotiroidismo primario. Il carcinoma anaplastico non ritiene, di norma, la capacità di captare il radioiodio e la prognosi è sempre decisamente infausta: il paziente decede mediamente nell'arco di alcuni mesi dalla diagnosi. Tuttavia una piccola percentuale di pazienti, caratterizzati dalla presenza di neoplasia unilaterale di diametro inferiore a 40 mm. e senza invasione delle strutture cervicali, sembrano beneficiare di un trattamento multi-modale e possono presentare anche lunghi periodi di sopravvivenza. Il trattamento locale, basato sulla chirurgia e sulla radioterapia transcutanea, può essere utilmente integrato da terapie sistemiche.

Trattamento e follow-up del carcinoma tiroideo midollare

Indipendentemente dal tipo di carcinoma midollare tiroideo (sporadico, familiare o associato alla MEN tipo 2) il trattamento definitivo di questa neoplasia è rappresentato dalla tiroidectomia totale associata alla linfadenectomia del compartimento linfonodale centrale del collo. L'esecuzione della dissezione linfonodale centrale è indicata nel corso dell'intervento di tiroidectomia poichè si evidenzia il coinvolgimento di questo distretto in un elevato numero di pazienti affetti da CMT. Dopo il trattamento chirurgico radicale il paziente dovrebbe essere sottoposto a dosaggio della calcitonina. In conclusione, una adeguata terapia chirurgica primaria rappresenta la più importante possibilità terapeutica del carcinoma midollare tiroideo con localizzazioni metastatiche locali palpabili o occulte e consente la cura definitiva o il rallentamento della progressione della malattia. I risultati della terapia chirurgica, tuttavia, non possono essere considerati curativi in presenza di risposta positiva della calcitonina alla stimolazione con pentagastrina dopo intervento. Il trattamento delle metastasi a distanza è, attualmente, attuata con intento palliativo: nonostante alcuni autori abbiano proposto la radioterapia esterna, vi è generale consenso sulla scarsa radiosensibilità della neoplasia. Analogamente, il trattamento con iodio-131 non ha dimostrato alcun effetto positivo nei pazienti affetti da carcinoma midollare, come atteso in base alla fisiopatologia della captazione del radioiodio. Viceversa, il trattamento con iodio-131-MIBeG ha dimostrato una discreta efficacia nel controllo della malattia avanzata. Nessun trattamento chemioterapico, esclusivo o in associazione, ha dimostrato reale efficacia clinica ed il tasso di risposta non supera, indipendentemente dallo schema di trattamento, il 15% .

5. SCELTE ORGANIZZATIVE

Il gruppo di lavoro ha concordato sull'identificazione di tipologie di pazienti per cui prevedere una gestione differenziata tra specialista e MMG, con differenti tempistiche di prestazioni.

SCHEMA DI DISTINZIONE DI PRESA/MANTENIMENTO IN CARICO DEI PAZIENTI TRA SPECIALISTA E MMG CON TEMPISTICA DELLE PRESTAZIONI

Specialista endocrinologo	Tempistica	MMG	Tempistica
Ipotiroidismo di prima diagnosi (per inquadramento, terapia ed esenzione)	Presenza in carico finché stabile	Ipotiroidici post-chirurgici, senza residui ghiandolari, stabili nel tempo	Controllo FT4 e TSH annuale
Ipotiroidismo già noto con difficoltà di aggiustamento terapia	Presenza in carico finché stabile	Ipotiroidici in terapia con tiroxina, ben compensati, con tiroide in involuzione atrofica	Controllo FT4 e TSH a 6-12 mesi o in base a variazioni cliniche Controllo ecografici a 3-5 anni
Ipotiroidismo secondario	Presenza in carico finché completato inquadramento diagnostico e ritenuto stabile		
Iperitiroidismo all'esordio	Presenza in carico fino a guarigione e/o definizione di programma	Terapia con beta bloccanti all'esordio dell'ipertiroidismo	
Patologia tiroidea amiodarone-indotta	Presenza in carico finché guariti o stabili	Sospensione amiodarone o richiesta al cardiologo di sospensione amiodarone se TSH alterato in corso di terapia	
		Pazienti con ipertiroidismo da gozzo nodulare tossico inoperabili stabili, già in terapia	controllo FT4 e TSH ogni 6 mesi
		Pazienti ipertiroidici >80 anni o inoperabili o che rifiutano 131-I	controllo FT4, (FT3) e TSH ogni 6 mesi

		in terapia con basse dosi di Tapazole, eutiroidi da tempo	
Alterazioni tiroidee in gravide	Preso in carico finché ritenute instabili	Gravide con TSH normale o normalizzato da terapia con programma già definito da specialista	Secondo programma consigliato
Gozzi pluri nodulari eutiroidi (prima visita e controlli)	Valutazione di (FT4) TSH + ecografia a 12 mesi	Gozzi nodulari stabili nel tempo (da 2-3 anni) o inoperabili o in pazienti >80 anni fino ad eventuale instabilità clinica	controllo di FT4, TSH, ecografia a 12-18 mesi
Sospette tiroiditi acute o subacute	Preso in carico fino a guarigione	Controllo di TSH dopo la guarigione	Controllo TSH, FT4 a 6- 12 mesi poi secondo valutazione clinica
Tumefazione del collo di sospetta natura tiroidea di recente riscontro o in accrescimento	Preso in carico finché non definita la diagnosi	Invio all'oncologo per visita finalizzata ad agoaspirato ecoguidato di sospetta neof ormazione tiroidea	
Post-operatorio di tiroidectomia per patologia benigna	Prima valutazione post intervento, poi preso in carico finché instabili	Vedi "ipotiroidi post-chirurgici, senza residui ghiandolari, stabili nel tempo "	Controllo annuale di FT4 e TSH
Post-operatorio di tiroidectomia per patologia maligna	Prima valutazione post intervento poi preso in carico		
Follow –up di pazienti operati per carcinoma tiroideo	Preso in carico		

ECOGRAFIE TIROIDEE

Il gruppo di lavoro ha concordato sul fatto che sempre di più l'ecografia tiroidea dovrebbe essere eseguita dall'endocrinologo per un valore aggiunto costituito dal poter interpretare l'esame e integrarlo con i dati clinici e gli altri reperti diagnostici, riducendo la necessità di altri accertamenti ingiustificati e il ricorso ad altri specialisti.

Tenendo conto della limitatezza delle risorse e della priorità del rispetto dei tempi di attesa per le visite endocrinologiche, soggette a monitoraggio (mentre al momento attuale non lo sono le ecografie tiroidee), ha riconosciuto:

- irrinunciabile per ora continuare a ricorrere ad altri professionisti dell'Azienda non endocrinologi che hanno comunque esperienza consolidata nell'esecuzione di questa metodica (oncologi ed ecografisti);

ha preso atto che:

- non è praticabile per ora la possibilità di abbinare l'ecografia alla visita endocrinologica ma
- ha concordato sull'opportunità di iniziare ad identificare sottogruppi di pazienti per cui riorganizzare l'agenda e prevedere questa combinazione.

AGOASPIRATI

Il gruppo di lavoro ha riconosciuto l'agoaspirato come esame di competenza specialistica.

Ha concordato che sempre di più l'esame debba essere eseguito dall'endocrinologo ma che, tenendo conto della limitatezze delle risorse e della situazione attuale, sia necessario che l'esame sia svolto dagli oncologi che hanno adeguati indici di performance e garantiscono una prestazione di qualità.

In caso di aumento di volume del collo da sospetto gozzo o di franco sospetto neoplastico, il gruppo ha concordato che l'invio all'oncologo per agoaspirato sia possibile sia al medico di Medicina Generale come finalità di una visita oncologica (richiesta di "VISITA ONCOLOGICA per AGOASPIRATO ECOGUIDATO") sia allo specialista endocrinologo (con richiesta di "agoaspirato ecoguidato" ed esame citologico di agoaspirato") come prestazione all'interno di una presa in carico del paziente che rimane di responsabilità dell'endocrinologo.

NEOPLASIE TIROIDEE

Il gruppo di lavoro ha condiviso:

- l'invio del paziente all'oncologo per valutazione finalizzata ad agoaspirato ecoguidato solo nel caso di sospetta neoplasia tiroidea (tumefazione del collo)
- la presa in carico post-chirurgica dei pazienti con patologia neoplastica tiroidea da parte dell'endocrinologo, essendo comunque necessaria una valutazione endocrinologica per la terapia sostitutiva in questi pazienti e ristretto il campo delle opzioni terapeutiche alla radioterapia iodo-metabolica.

IL PERCORSO CHIRURGICO DEL PAZIENTE CON PATOLOGIA TIROIDEA

In coerenza con quanto previsto nel progetto di riorganizzazione dell'attività endocrinologica aziendale, con il coordinamento della Direzione di presidio, sono state definiti, nel corso di un incontro (23 ottobre 2009) tra l'equipe endocrinologica aziendale (Anagni, Farabegoli, Vacirca) e i Direttori delle due UO che eseguono interventi sulla tiroide (dott. Artuso – UO di Chirurgia Generale e dott. Tasca - UO di ORL), alcuni elementi riguardanti il percorso chirurgico dei pazienti con patologia tiroidea:

- presenza delle competenze professionali all'interno del Dipartimento chirurgico di questa azienda per eseguire interventi sulla tiroide con tassi di complicanze e morbilità analoghi a quelli della letteratura internazionale
- diffusione dell'informazione che gli obiettivi di budget del Dipartimento Chirurgico prevedono l'attribuzione della mobilità passiva per la chirurgia tiroidea e paratiroidea alla UO di ORL

Si è concordato pertanto quanto segue:

- responsabilità dell'endocrinologo dell' indicazione chirurgica e della presa in carico del paziente nel post-operatorio per la terapia sostitutiva, per l'eventuale terapia radiometabolica e il follow up
- identificazione di UO ORL come UO di riferimento aziendale per la chirurgia tiroidea
- su richiesta specifica di pazienti e di MMG, accoglienza e trattamento chirurgico anche da parte della UO di Chirurgia Generale di pazienti con tale patologia
- incremento della collaborazione interdisciplinare chirurgica tra le due specialità, laddove i professionisti lo ritengono opportuno; in particolare continuerà a venire attuato nelle situazioni di confine (svuotamento linfonodale mediastinico e laterocervicale).

6. ALLEGATI

Allegato 1: note sulla legislazione italiana in tema di sale iodato

Promozione ed Informazione sui vantaggi della iodoprofilassi

Cosa è il sale iodato

Il sale assunto quotidianamente rappresenta un veicolo ideale di iodoprofilassi nei paesi industrializzati che dispongono di reti di distribuzione ben organizzate. Le tecniche di iodazione del sale sono oggi ben standardizzate; inoltre il processo di iodazione presenta bassi costi e, non alterando il sapore del sale, è generalmente ben accetto dai consumatori. Lo ioduro di potassio (KI) e lo iodato di potassio (KIO₃) sono i composti iodati più comunemente utilizzati per la iodazione del sale. IL KI è più economico ma meno stabile, mentre il KIO₃ è molto più stabile e resistente all'evaporazione. La quantità di iodio nel sale raccomandata per garantire un appropriato livello di supplementazione è di 30mg/Kg di sale. Inoltre, affinché la profilassi con sale fortificato con iodio risulti efficace, è necessario che almeno l'80% della popolazione di una determinata area geografica ne faccia uso regolare.

Legge italiana sulla iodoprofilassi

Legge del 21 Marzo 2005, n. 55 (Disposizioni finalizzate alla Prevenzione da carenza iodica, G.U: 20 Aprile 2005, n. 91):

Art. 1. (Campo di applicazione)

1. La presente legge definisce, ai fini della iodoprofilassi, le modalità di utilizzo e di vendita del sale alimentare arricchito con iodio destinato al consumo diretto oppure impiegato come ingrediente nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

Art. 2. (Definizione)

1. Per sale alimentare comune si intende il sale definito dal regolamento concernente la produzione e la commercializzazione del sale alimentare di cui al decreto del Ministero della Sanità 31 gennaio 1997, n. 106.

2. Per sale arricchito con iodio si intende il sale definito dal regolamento concernente la produzione e il commercio di sale da cucina iodurato, di sale iodato e di sale iodurato di cui al decreto del Ministero della Sanità 10 agosto 1995, n 562.

Art. 3. (Sale destinato al consumo diretto)

1. I punti vendita di sale destinato al consumo diretto assicurano la contemporanea disponibilità di sale arricchito con iodio e di sale alimentare comune; quest'ultimo è fornito solo su specifica richiesta del consumatore.

2. Nell'ambito della ristorazione pubblica, quali bar e ristoranti e di quella collettiva, quali mense e comunità, è messo a disposizione dei consumatori anche il sale arricchito con iodio.

3. Negli espositori dei punti vendita di sale alimentare è apposta una locandina diretta ad informare la popolazione sui principi e sugli effetti della iodoprofilassi, individuata con decreto del Ministero della Salute.

Art. 4. (Sale impiegato come ingrediente nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari)

1. È consentito l'impiego del sale arricchito con iodio quale ingrediente nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

Art. 5. (Etichettatura)

1. Fatte salve le disposizioni di cui ai decreti legislativi 27 gennaio 1992, n.109, e successive modificazioni, e 16 febbraio 1993, n.77, il Ministro della Salute individua, con il decreto di cui all'articolo 3, comma 3, uno specifico logo da apporre nelle confezioni di vendita del sale arricchito con iodio destinato al consumatore finale e nelle confezioni dei prodotti alimentari che utilizzano tale tipo di sale come ingrediente.

Art. 6. (Abrogazioni)

1.I commi 1 e 2 dell'articolo 3 del regolamento di cui al decreto del Ministero della Sanità 10 agosto 1995,n 562, sono abrogati.

Il 26 Giugno 2003 al Senato della Repubblica (XIV Legislatura) si è discusso dei disegni di legge n. 1690 e del disegno di legge per le disposizioni finalizzate alla eradicazione del gozzo endemico e degli altri disordini da carenza iodica (legge n. 1288-Crinò).

Il disegno di legge n. 1690, è stato approvato dalla Commissione proponente senza modifiche, con l'assorbimento del disegno di legge n.1288 del senatore Crinò, di contenuto analogo. Si auspica la tempestiva discussione e approvazione dei disegni di legge da parte del Senato della Repubblica.

Storia della legislazione in Italia sulla iodoprofilassi

- **1909 e 1925:** nascita delle prime iniziative volte alla correzione della carenza iodica in alcune aree della Val D'Aosta, Piemonte e Lombardia, regioni nelle quali erano stati documentati focolai di grave carenza iodica ed una elevata prevalenza di gozzo.
- **1972:** viene emanato il primo provvedimento legislativo con il quale si autorizza il Monopolio di Stato a produrre e porre in commercio, limitatamente alle zone dichiarate ad endemia gozzigena, sale da cucina fortificato con 15 mg di iodio/Kg di sale sotto forma di ioduro di potassio (Decreto del Ministero della Sanità del 15.2.1972; G:U: del 24.2.1972, n. 105).
- **1977:** viene emanato un secondo decreto che abolisce il vincolo di distribuzione del sale iodurato nelle zone di riconosciuta endemia gozzigena e ne liberalizzava la produzione e la vendita in tutto il territorio nazionale (Decreto del Ministero della Sanità del 7.1.1977; G:U: del 28.1.1977, n. 26).
- **1990:** viene emanato un ulteriore Decreto che, oltre a permettere l'uso di iodato di potassio, aumentava il contenuto di iodio da 15 a 30mg/Kg di sale (Decreto del Ministero della Sanità del 1.8.1990; G:U: del 1.9.1990, n. 255).
- **2004:** disegno di Legge per le patologie da carenza iodica; all'esame del Parlamento, le modalità di utilizzo e vendita del sale iodato per la iodoprofilassi.

Allegato 2: Informazioni sul sale iodato

Sale iodato

Il **sale iodato** è un comune sale da cucina ricavato dall'acqua di mare o dalle miniere di salgemma, quindi addizionato artificialmente di **iodio** sottoforma di ioduro o iodato di [potassio](#). Le quantità aggiunte vengono scelte e standardizzate in base allo stato nutrizionale della popolazione; in Italia, per esempio, ogni chilogrammo di sale iodato contiene 30 mg di iodio (con tolleranza + 40%, - 20%). Tale quantitativo, apparentemente infinitesimale, è in realtà molto importante, poiché il fabbisogno iodico per l'adulto è di soli 150 microgrammi al giorno.

Perché il sale iodato?

Il sale iodato è la soluzione proposta dall'organizzazione mondiale della sanità per eradicare i disordini da carenza iodica. Esistono infatti delle aree del pianeta in cui l'apporto dietetico di questo [minerale](#) è particolarmente basso; purtroppo, tale deficit può causare gravissimi problemi di salute.

Il fabbisogno di iodio nell'adulto è stimato in 150 µg/giorno, mentre la quantità presente nell'organismo si aggira intorno a 15-20 mg. Le donne in [gravidanza](#) e in [allattamento](#) ne devono assumere circa 50-100 µg/die in più, per assicurare un normale sviluppo del bambino. Un [vegetariano](#) stretto, per il mancato consumo di [pesce](#) ed alimenti animali da un lato e per la presumibilmente aumentata assunzione di [alimenti gozzigeni](#) dall'altro, è più soggetto a carenza iodica rispetto ad un onnivoro.

La carenza di iodio ha ripercussioni particolarmente gravi sullo sviluppo mentale e fisico del bambino. Nell'adulto, invece, determina il [gozzo](#), le cui conseguenze sono più o meno severe a seconda dell'età e del sesso del soggetto. Dal momento che il sale viene utilizzato da larghi strati di popolazione, con un consumo giornaliero omogeneo, la sua iodurazione (particolarmente economica) rappresenta una soluzione ideale per prevenire la carenza iodica nelle nazioni a rischio. Ma come mai solo alcune aree del pianeta sono soggette a deficit? Fondamentalmente perché da una regione all'altra varia la concentrazione di iodio nel terreno, di conseguenza nei suoi frutti e nelle carni degli animali che da essi traggono nutrimento. Ovviamente, anche le abitudini alimentari influenzano pesantemente l'apporto iodico; in Giappone, dov'è piuttosto comune il consumo di alghe (alimento ricco di iodio per eccellenza), il problema è molto sfumato e spesso è necessario adottare misure per prevenire eventuali eccessi. Sebbene l'organismo sia perfettamente in grado di eliminare il surplus di iodio con le urine, dosaggi particolarmente elevati (ad esempio per il marcato ricorso ad [integratori](#) a base di alghe marine) possono comunque rivelarsi nocivi. Anche se le dose sopportabili sono superiori, si raccomanda di non superare i 500 µg/die. Nel mondo, circa 2 miliardi di persone (30% della popolazione totale) rischiano di sviluppare malattie da carenza iodica, che rappresenta la prima causa prevenibile di ritardo mentale. In Italia circa 6 milioni di abitanti sono esposti a carenza iodica ambientale ed in alcune aree il gozzo è ancora una patologia endemica (si manifesta, cioè, in più del 5% della popolazione). L'elevatissimo impatto economico e le grosse possibilità di prevenzione hanno spinto il ministero della sanità a promuovere campagne informative sull'importanza del sale iodato nell'alimentazione umana.



Ministero della Salute

L'uso in cucina e a tavola di sale arricchito di **iodio** assicura a tutti la giusta quantità di **iodio**, fondamentale per la crescita del bambino e la prevenzione di molti disturbi della tiroide.

Un pizzico di SALUTE per TUTTI?
SALE ARRICCHITO DI IODIO!

**RICORDA CHE IL SALE VA AGGIUNTO
CON MODERAZIONE**
molti prodotti alimentari lo contengono già



Caratteristiche del sale iodato

Punti chiave:

- Lo iodio NON è sintetizzato dall'organismo e come tale deve essere necessariamente assunto con la dieta.
- Il modo migliore per aumentare la quantità di iodio che introduciamo ogni giorno è preferire il sale iodato a quello normale, senza abusarne; poco sale, dunque, ma sempre iodato.
- Diversificare le scelte alimentari; gli [alimenti più ricchi di iodio](#) sono i pesci di mare ed i crostacei. Anche le [uova](#), il [latte](#) e la [carne](#) ne contengono importanti quantità, mentre concentrazioni minori si ritrovano nei vegetali e nella frutta.

Il sale arricchito con iodio viene commercializzato nei negozi alimentari e nelle tabaccherie con il nome di "sale iodurato" o "sale iodato". Non va dunque confuso con il "sale marino" o il "sale integrale", comunque più ricchi di iodio del tradizionale cloruro di sodio.

L'aspetto e le caratteristiche organolettiche del sale iodato sono del tutto simili alla controparte tradizionale.

Allegato 3: elenco delle patologie tiroidee esenti

Esecuzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria per malattie croniche ed invalidanti (decreto 329/99 e succ.)

035 Morbo di Basedow, altre forme di ipertiroidismo

242.0 gozzo tossico diffuso

242.1 gozzo tossico uni nodulare

242.2 gozzo tossico multi nodulare

242.3 gozzo tossico nodulare non specificato

056 242.2 Tiroidite di Hashimoto

027 Ipotiroidismo congenito, ipotiroidismo acquisito (grave)

243 ipotiroidismo congenito

244 ipotiroidismo acquisito

Allegato 4: raccomandazioni per pazienti da sottoporre ad indagini con mezzo di contrasto iodato

Possono essere sottoposti ad esami con uso di mezzi di contrasto iodati:

- gli ipotiroidei
- gli ipertiroidei già in trattamento
- i sospetti ipertiroidei purchè controllati nei 3 mesi successivi per il rischio di tireotossicosi (indotta dalla iodio) ed eventualmente trattati con β -bloccanti

Allegato 5: Istruzioni per il paziente dopo trattamento con Iodio radioattivo *(tradotto e modificato da linee guida AACE)*

- Non baciare, scambiare saliva o dividere cibo o utensili da cucina per 5 giorni. I piatti usati da te dovrebbero essere lavati in lavastoviglie se possibile.
- Evitare uno stretto contatto con neonati, bambini (sotto gli 8 anni) o donne gravide per 5 giorni (puoi stare nella stessa stanza con loro).
- Se hai un neonato, non puoi allattarlo.
- Fai scorrere lo sciacquone 2 volte dopo avere urinato e lava le tue mani a fondo.
- Se compare mal di gola o dolore al collo prendi una tachipirina o un'aspirina.
- Se noti un aumento di nervosismo/ansia, tremori o palpitazioni, chiama il medico.

Allegato 6: interferenze farmacologiche

Linee guida nazionali > Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee

Appendice 1

Effetti di alcuni trattamenti di frequente impiego, sui dati di funzionalità tiroidea.

Considerazioni pratiche

Le interferenze farmacologiche possono complicare notevolmente la diagnostica tiroidea.

I farmaci possono indurre:

- anomalie interpretative dei risultati dei test diagnostici (con possibili conclusioni diagnostiche errate);
- reali quadri di disfunzione tiroidea (con possibili stati patologici secondari ai farmaci impiegati).

L'interesse e la vastità di questo argomento sono tali da non poter essere affrontati esaurientemente in questo documento, ma risulta importante almeno esporre le più frequenti problematiche diagnostiche, che è utile conoscere per un medico non specialista. L'impiego di farmaci dotati di azioni antagoniste sui ricettori D2 della Dopamina è molto diffuso (metoclopramide, l-sulpride, domperidone, fenotiazine): e può – soprattutto nelle fasi iniziali della terapia- indurre un aumento dei livelli del TSH senza che sia presente ipotiroidismo. Al contrario, i farmaci dopamino-agonisti (es. levodopa e tutti gli ergot-derivati impiegati nella terapia dei disturbi extrapiramidali) sono in grado di ridurre i livelli del TSH senza che vi sia una condizione di tireotossicosi.

Gli effetti clinici delle benzidazepine sarebbero irrilevanti, pur potendosi riscontrare transitori incrementi della frazione libera.

Non sono state descritte interferenze da parte di clozapina, risperidone, aloperidolo.

La somministrazione di eparina calcica, sodica e di eparina frazionata in dosi di comune impiego terapeutico, è in grado di indurre un lieve decremento degli ormoni totali ed incremento dei livelli degli ormoni liberi, normalmente privo di significato clinico, ma potenziale fonte di confusione diagnostica.

Per un effetto combinato di spiazzamento delle proteine plasmatiche ed aumento della clearance degli ormoni tiroidei, il trattamento con anticonvulsivanti- in particolare difenilidantoina- è in grado di abbassare i livelli di T4 totale incrementandone la frazione libera ma senza comunque indurre un ipotiroidismo clinicamente rilevante. Nessun effetto viene indotto nell'adulto dalla somministrazione di valproato sodico, mentre nel bambino sia valproato che carbamazepina sembrano in grado di indurre ipotiroidismo subclinico. Gli effetti descritti a carico dei farmaci antiepilettici si esprimono quindi con anomalie dei dati di laboratorio senza tradursi in anomalie clinicamente rilevanti.

L'impiego acuto di farmaci ad elevata affinità di legame con le proteine plasmatiche (ASA, diclofenac, penicilline etc.) può spiazzare l'ormone legato rendendone improvvisamente disponibili quote libere. Questi effetti raramente assumono rilevanza clinica.

Tabella Riassuntiva delle principali interferenze farmacologiche segnalate

Legenda:

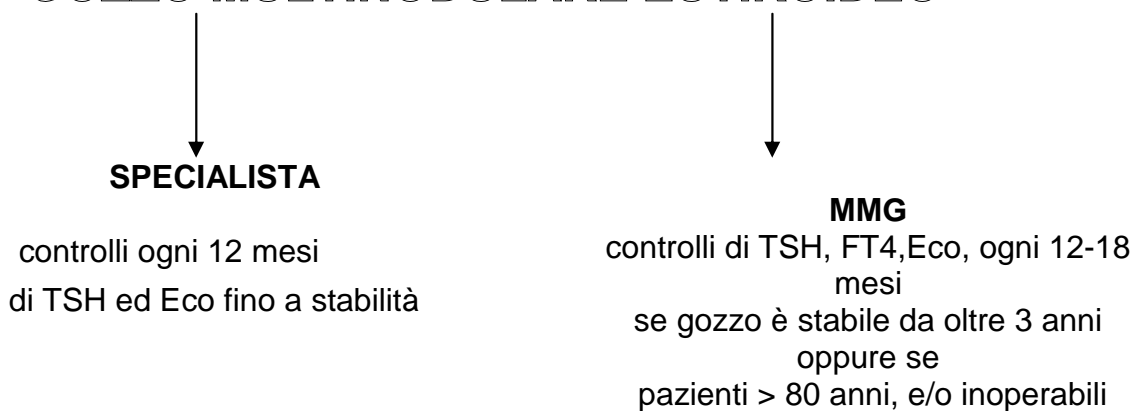
- ↑↑ grande aumento della concentrazione plasmatica
- ↑ aumento della concentrazione plasmatica
- = concentrazione plasmatica invariata
- ↓ diminuzione della concentrazione plasmatica

Farmaco	Parametri interessati	Effetti	Rilevanza clinica
Al idrossido	↑ TSH ↓ fT3 ↓ fT4	Riduzione dell'assorbimento della tiroxina	Potenzialmente rilevante
Amiodarone	<ul style="list-style-type: none"> • TSH ↑ fT3 = fT4 ↑ • TSH ↑ ↑ fT3 ↓ fT4 ↓ • TSH ↓ fT3 ↑ fT4 ↑ ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Molto frequente all'inizio: significa esposizione • Ipotiroidismo: relativamente frequente • Tireotossicosi, molto grave: rischio più elevato nella ipertrofia tiroidea 	<p>Nessuna Rilevante</p> <p>Molto rilevante</p>
ASA e FANS(solo alte dosi acute)	<ul style="list-style-type: none"> • T3 Tot ↓ T4 tot ↓ • FT3 ↑ fT4 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione quota ormoni legati alle proteine • Dismissione di ormoni dalle proteine che divengono liberi 	Nessuna Raramente rilevante
Calcio carbonato	↑ TSH ↓ fT3 ↓ fT4	Riduzione dell'assorbimento della tiroxina	Potenzialmente rilevante
Carbamazepina diazepam	T3 Tot ↓ T4 tot ↓ FT3 ↑ fT4 ↑	Riduzione quota ormoni legati alle proteine	Nessuna
Colestiramina	↑ TSH ↓ fT3 ↓ fT4	Riduzione dell'assorbimento della tiroxina	Potenzialmente rilevante
Contraccettivi (gravidanza)	FT3 fT4 TSH = T3 tot T4 Tot ↑	Incremento proteine leganti e quota ormone totale	Nessuna
Corticosteroidi (alte dosi)	<ul style="list-style-type: none"> • TSH ↓ • ↓ fT3 ↓ fT4 	<ul style="list-style-type: none"> • Blocco a livello ipofisario • Blocco della dismissione degli ormoni tiroidei e della conversione T4 → T3 	Nessuna Utile negli stati di iperfunzione
Difenilidantoina	<ul style="list-style-type: none"> • TSH ↓ • ↓ fT3 ↓ fT4 	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione quota ormoni legati alle proteine • Aumento della clearance ormonale 	Nessuna
Dopamina, Dopamino agonisti in genere	TSH ↓	Riduzione della secrezione di TSH da stimolo del recettore D1 ipofisario inibitore	Nessuna
Eparine	T3 Tot ↓ T4 tot ↓ FT3 ↑ fT4 ↑	Transitoria e modesta riduzione quota ormoni legati alle proteine	Nessuna

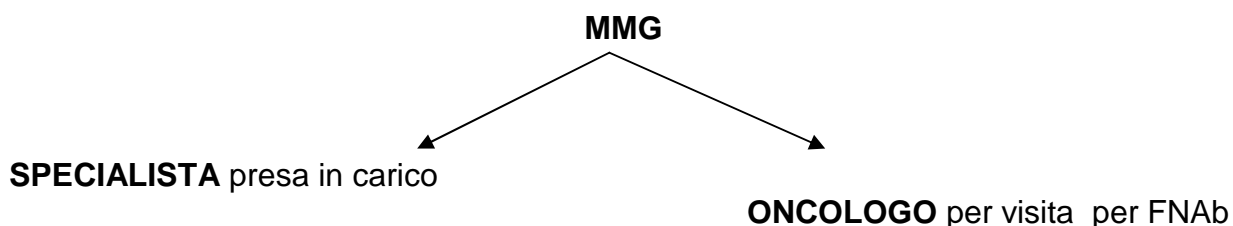
Furosemide(solo alte dosi acute)	<ul style="list-style-type: none"> · T3 Tot ↓ T4 tot ↓ · FT3 ↑ fT4↑ 	<ul style="list-style-type: none"> · Riduzione quota ormoni legati alle proteine · Dismissione di ormoni dalle proteine che divengono liberi 	Nessuna Raramente rilevante
Interferone alfa	<ul style="list-style-type: none"> · TSH ↑ fT3↓ fT4↓ · TSH ↓ fT3 ↑ fT4↑ 	<ul style="list-style-type: none"> · Ipotiroidismo, relativamente frequente · Iperitiroidismo, meno frequente 	Rilevante Molto rilevante
Iodofori	<ul style="list-style-type: none"> · TSH ↑ fT3 ↓ fT4 ↓ · TSH ↓ fT3 ↑ fT4 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> · Ipotiroidismo: relativamente frequente · Tireotossicosi, con rischio più elevato nei pazienti con gozzo 	Rilevante Rilevante
Litio	↑ TSH ↓ fT3 ↓ fT4	Riduzione della dismissione degli ormoni tiroidei - gozzo	Poco rilevante
Metoclopramide, anti-dopaminergici in genere	TSH ↑	Incremento del TSH mediante blocco del recettore ipofisario inibitore	Nessuna
Penicillina(solo alte dosi acute)	<ul style="list-style-type: none"> · T3 Tot ↓ T4 tot ↓ · FT3 ↑ fT4 ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> · Riduzione quota ormoni legati alle proteine · Dismissione di ormoni dalle proteine che divengono liberi 	Nessuna Raramente rilevante
Soia	↑ TSH ↓ fT3 ↓ fT4	Riduzione dell'assorbimento della tiroxina	Potenzialmente rilevante
Sucralfato	↑ TSH ↓ fT3 ↓ fT4	Riduzione dell'assorbimento della tiroxina	Potenzialmente rilevante

Allegato 7: Gestione differenziata

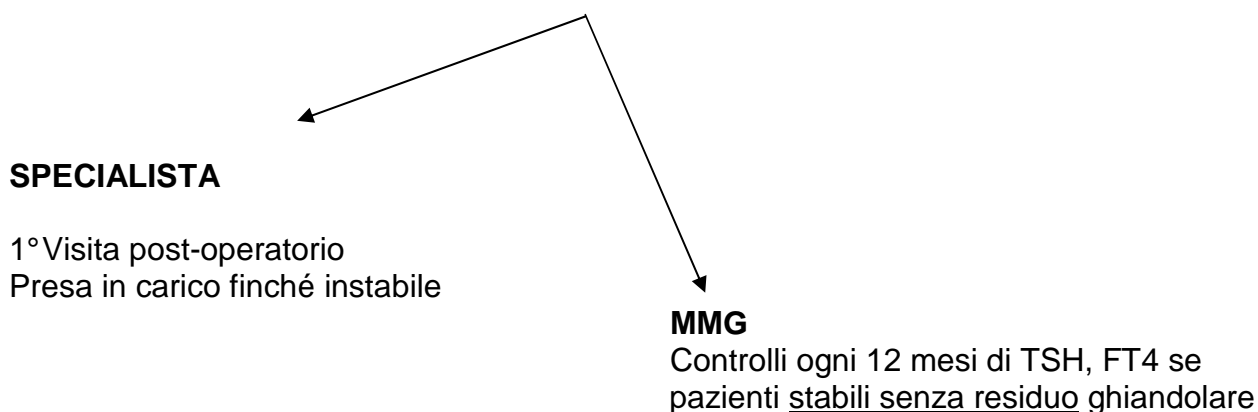
GOZZO MULTINODULARE EUTIROIDEO



TUMEFUZIONE DEL COLLO DI SOSPETTA NATURA TIROIDEA DI RECENTE RISCONTRO O IN ACCRESCIMENTO



POST-OPERATORIO DI TIROIDECTOMIA PER PATOLOGIA BENIGNA



POST-OPERATORIO DI TIROIDECTOMIA PER PATOLOGIA MALIGNA



SPECIALISTA
1° Visita post-operatorio
Preso in carico per FOLLOW-UP

1° RILIEVO DI IPOTIROIDISMO



SPECIALISTA
Preso in carico per diagnosi, terapia, esenzione fino a stabilità

IPOTIROIDISMO GIÀ NOTO/COMPENSATO



MMG: se compensato: controllo di FT4, TSH ogni
6-12 mesi ed eco ogni 3-5 anni



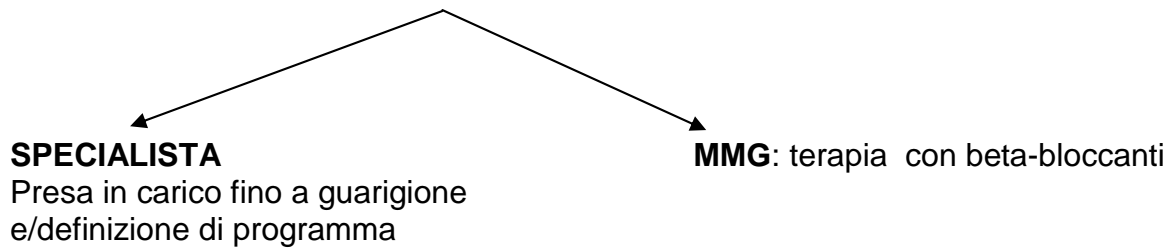
SPECIALISTA: preso in carico se instabile fino a stabilità

IPOTIROIDISMO SECONDARIO

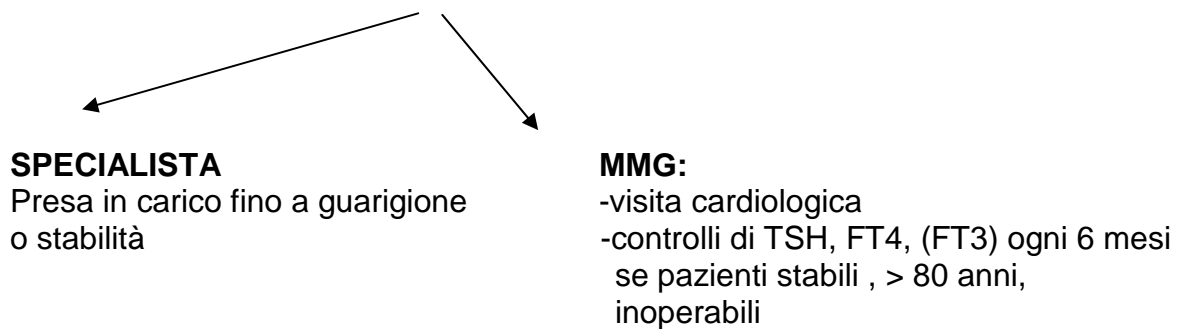


SPECIALISTA: preso in carico

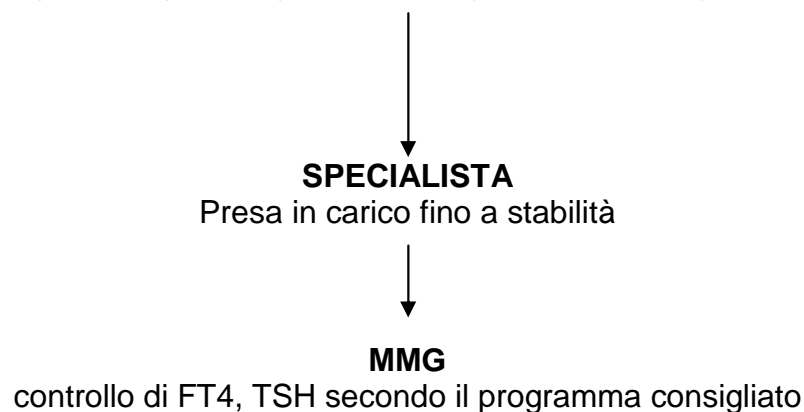
IPERTIROIDISMO ALL'ESORDIO



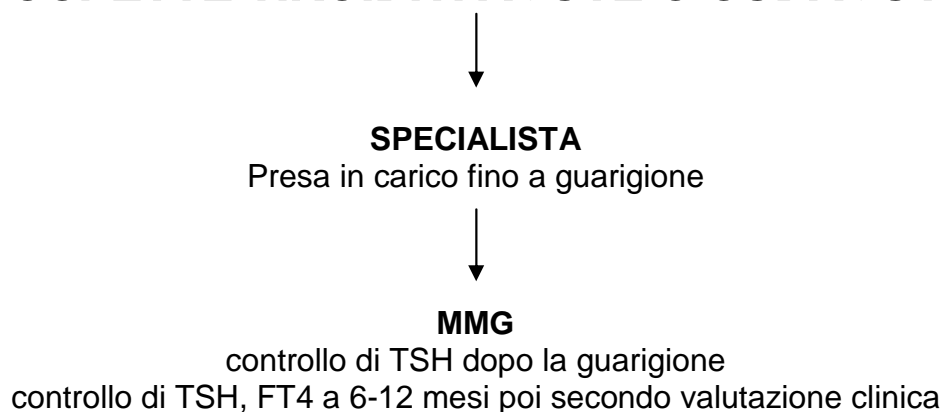
PATOLOGIA TIROIDEA AMIODARONE-INDOTTA



ALTERAZIONI FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA



SOSPETTE TIROIDITI ACUTE O SUBACUTE



7. DOCUMENTI ORIENTATI AL PAZIENTE

Allegato 1: informazioni per i pazienti che sono sottoposti a tiroidectomia

Dopo la tiroidectomia è necessario assumere per tutta la vita sotto forma di compresse o gocce l'ormone tiroideo (T4 o tiroxina) che non è più presente nell'organismo. Questa terapia va controllata con prelievo del sangue ogni 6-12 mesi, una volta raggiunto l'equilibrio, per poter aggiustare il dosaggio del farmaco in modo da assumere la quantità di ormone che permette di condurre una vita normale e mantenere il benessere.

A volte, insieme alla tiroide, vengono rimosse o danneggiate, per la legatura dei vasi che irrorano la tiroide durante l'intervento, anche le paratiroidi, piccole ghiandole di dimensione inferiore al centimetro, collocate sulla superficie posteriore della tiroide. Le paratiroidi regolano il livello del calcio nel sangue, che è fondamentale per molte funzioni dell'organismo, attraverso la produzione di un ormone, il paratormone.

Se vengono asportate o danneggiate, il valore del calcio nel sangue cala bruscamente e possono comparire formicolii a mani, piedi e viso, nonché contratture e spasmi muscolari.

Assumendo calcio e vitamina D per bocca questi disturbi vengono corretti, ma è necessario controllare periodicamente la calcemia per verificare se la dose di farmaci è adeguata.

Spesso, nei mesi dopo l'intervento, i valori di calcio risalgono e quindi la terapia può essere ridotta o addirittura sospesa.

Se durante la terapia ricompaiono crampi e formicolii occorre rivolgersi al medico e controllare la calcemia perché il dosaggio potrebbe non essere sufficiente.

8. RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione grado A basata su evidenze omogenee di più studi di buona qualità

Raccomandazione grado B basata su evidenze di almeno uno studio di buona qualità

Raccomandazione grado C basata solo su consenso di esperti e/o studi descrittivi

- Lo screening della funzione tiroidea nella popolazione generale non è raccomandato (Racc. grado A)
- Il dosaggio del TSH è l'esame più sensibile per rilevare alterazioni della funzione tiroidea in fase precoce e preclinica e per il monitoraggio delle terapie (Racc. grado A)
- Non è raccomandata la monitorizzazione degli anticorpi antitiroide nella tiroidite di Hashimoto (Racc. grado B)
- Non ci sono al momento evidenze di qualità e numerosità elevata sulla necessità di terapia con T4 terapia in ipotiroidismo preclinico (Racc.grado B)
- In tutti i pazienti con noduli tiroidei sospetti o noti dovrebbe essere richiesta l'ecografia tiroidea (Racc. grado A)
- L'ecografia tiroidea non è consigliata come esame di screening sulla popolazione generale (Racc. grado C)
- Il dosaggio della tireoglobulina non è raccomandato nella valutazione iniziale routinaria dei noduli tiroidei e dovrebbe essere limitato al follow up dei tumori tiroidei differenziati o per diagnosi differenziale della tireotossicosi factizia (Racc. grado B)
- La terapia soppressiva con T4 nel gozzo nodulare dovrebbe essere riservata a casi selezionati (Racc. grado C)

9. BIBLIOGRAFIA

AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologist and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guideline for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 12:63, 2006

American College of Obstetrics and Gynecology ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37. Obstet Gynaecol; 100:387-396, 2002

Linee Guida Nazionali Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee www.snlg-iss.it

Medullary Thyroid Cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid; vol.19(6): 565-612, 2009

Nation Guidelines Clearinghouse: Subclinical Thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. 2004 www.guideline.gov

Pacini F et al, The European Thyroid Cancer taskforce. European consensus for the management of patient with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 154:787-803, 2006

Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid; Vol.19(11):1167-1214, 2009

The diagnosis and management of primary Hypothyroidism. British Medical Association 19 Nov 2008

Thyroid function disorders - Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine Journal of Medicine; Vol.66 (3):134- 142, March 2008

Basaria S. and Cooper D. Amiodarone and the thyroid. Am J med; 118: 706-714, 2005

Bugalho MJ et al. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol. 91:56-60, 2005

Clinical Evidence 2010 Primary Hypothyroidism 01: 605

Cooper D.S et al. Clinical review 66: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. J Clin Endocrinol Metab. 80: 331- 334, 1995.

Elisei R et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid disorders. JCEM. 89:163-8, 2004

Gharib Het al. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. Ann Intern Med. 128:386-394,1998

Grilli R. et al. Practice guidelines developed by speciality societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*; 355(9198):103-106, Jan 8, 2000

Mandel S et al. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Journal Annals of Internal Medicine*. 119: 492-502, 1993

Nananda F. Col et al. Subclinical Thyroid Disease: Clinical Applications. *JAMA*. 14, 291:239-243, 2004.

Papini E et al. Long term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:780,1998

Ridgway EC et al. Medical treatment of benign thyroid nodules: have we defined a benefit? *Ann Inter Med*. 128:403-405, 1998

Villar HCCE et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic reviews*. Issue 3, 2007

Zelmanovitz F et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: A double-blind controlled clinical study and cumulative metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:3881, 1998