

RECENSIONE E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI DELLA LINEA-GUIDA ATA-AACE PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO

Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN.

Thyroid [2011, 21: 593-646](#).

Endocr Pract [2011, 17: 456-520](#)

Pochi mesi fa è stata pubblicata la linea-guida sul trattamento dell'ipertiroidismo prodotta dalla collaborazione fra ATA (American Thyroid Association) e AACE (American Association of Clinical Endocrinologists).

Oltre al valore e alla rilevanza che ricopre, il documento contiene alcune novità che meritano di essere conosciute e valutate.

Il documento è di 65 pagine, articolato in 23 punti e 100 raccomandazioni.

Riportiamo una sintesi di alcune delle raccomandazioni rilasciate dalla linea-guida, associate ad un commento, rimandando al testo originale per lo studio completo del documento. Quando è stata introdotta una variazione rispetto al testo originale questa è segnalata in corsivo come Nota degli Autori (NdA).

Quando si esamina un documento prodotto in realtà sanitarie, sociali e assistenziali diverse e lontane dalla nostra, alcune affermazioni appaiono inutili, ovvie, ridondanti o banali. È possibile e necessario adattare le raccomandazioni alla nostra realtà locale, per aumentarne applicabilità e valore pratico, senza peraltro snaturarne i contenuti.

C. QUALE È LA GESTIONE DELL'IPERTIROIDISMO DA M. DI GRAVES?

Raccomandazione 4

I pazienti con ipertiroidismo da m. di Graves devono essere trattati con una delle seguenti modalità: radioiodio, farmaci anti-tiroidei, tiroidectomia.

Il paziente e il medico devono scegliere insieme quale di queste tre modalità di trattamento è più appropriata in ciascuna singola circostanza. Negli Stati Uniti la terapia preferita dai medici è il radioiodio. In Europa e in Giappone c'è maggiore preferenza per i farmaci anti-tiroidei e la chirurgia. Per ciascun tipo di trattamento devono essere presi in considerazione i benefici, gli svantaggi, i rischi, gli effetti collaterali, gli aspetti logistici, il tempo stimato per la guarigione, i costi.

	Radioiodio	Anti-tiroidei	Chirurgia
Fattori a favore	<p>Donne che desiderano gravidanza, ma non a breve termine (più di 4-6 mesi dopo la terapia con radioiodio).</p> <p>Pazienti con copatologie che aumentano il rischio chirurgico o anestesiológico.</p> <p>Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.</p> <p>Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.</p> <p>Controindicazione ai farmaci anti-tiroidei (o loro tossicità, <i>NdA</i>).</p>	<p>Pazienti con buona probabilità di remissione della malattia (soprattutto femmine, con malattia lieve, gozzo di dimensioni contenute, TRAb negativi o positivi a basso titolo).</p> <p>Pazienti anziani o con copatologie che aumentano il rischio chirurgico.</p> <p>Pazienti con ridotta aspettanza di vita.</p> <p>Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.</p> <p>Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.</p> <p>Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.</p>	<p>Presenza di sintomi compressivi o gozzo voluminoso.</p> <p>Captazione di radioiodio relativamente bassa.</p> <p>Coesistenza di noduli voluminosi.</p> <p>Donne che desiderano gravidanza a breve termine, soprattutto con alto titolo di TRAb.</p> <p>Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.</p>
Contro-indicazioni	<p>Gravidanza in atto o programmata a breve termine.</p> <p>Allattamento.</p> <p>Lesioni maligne diagnosticate o sospette.</p>	<p>Pregresse significative reazioni avverse ai farmaci anti-tiroidei.</p>	<p>Significative copatologie (malattie cardiopolmonari, neoplasie maligne in fase avanzata).</p> <p>Patologie croniche debilitanti.</p>

<p>Preferenze pazienti</p>	<p>Desiderio di risoluzione definitiva dell'ipertiroidismo.</p> <p>Richiesta di evitare la chirurgia.</p> <p>Timore di effetti collaterali dei farmaci.</p> <p>Disponibilità ad assumere terapia con tiroxina per tutta la vita.</p>	<p>Ottimismo riguardo la remissione dell'ipertiroidismo.</p> <p>Desiderio di evitare la terapia con tiroxina per tutta la vita.</p> <p>Timore della radioattività.</p> <p>Disponibilità a sottoporsi a frequenti controlli di laboratorio.</p>	<p>Desiderio di rapida risoluzione dell'ipertiroidismo.</p> <p>Timore della radioattività o degli effetti collaterali dei farmaci.</p> <p>Scarsa preoccupazione riguardo le procedure chirurgiche ed anestesiolgiche.</p>
-----------------------------------	--	--	---

D. GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA DI GRAVES A CUI VIENE INDICATO IL TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO

Raccomandazioni 5-7

I pazienti affetti da malattia di Graves che presentano un aumentato rischio di complicanze dovuto al peggioramento dell'ipertiroidismo (ad esempio, coloro che sono sintomatici o che hanno concentrazioni delle frazioni libere degli ormoni tiroidei maggiori di 2-3 volte rispetto al limite superiore della norma) devono essere trattati con bloccanti beta-adrenergici prima del trattamento con radioiodio. In questi pazienti, deve essere preso in considerazione anche il pre-trattamento con metimazolo.

Il parere della task force non è unanime in merito all'ultima affermazione. Un membro della task force ha sostenuto che l'uso del metimazolo non è necessario come preparazione al trattamento e che non ci sono sufficienti prove che testimoniano il peggioramento del quadro clinico e/o biochimico dell'ipertiroidismo dovuto al solo radioiodio. Inoltre, ci sono evidenze che il pretrattamento con metimazolo può ridurre l'efficacia del radioiodio.

L'uso di metimazolo prima e dopo il trattamento con radioiodio deve essere preso in considerazione nei pazienti:

- con tireotossicosi grave (sintomatici o che hanno concentrazioni delle frazioni libere degli ormoni tiroidei maggiori di 2-3 volte rispetto al limite superiore della norma);
- anziani;
- con comorbilità che potrebbero risentire del peggioramento dell'ipertiroidismo. Queste comprendono condizioni morbose di natura cardiovascolare (fibrillazione atriale e/o scompenso cardiaco), renale, polmonare, cerebrovascolare ed anche infezioni, traumi e diabete mellito non compensato.

Va peraltro ricordato che nella maggior parte dei Centri italiani è uso corrente il ripristino di una normale funzione tiroidea con metimazolo prima della somministrazione di radioiodio, così come prima dell'intervento chirurgico di tiroidectomia (NdA).

Il trattamento è ben tollerato e le complicanze sono rare, ad eccezione di quelle legate all'oftalmopatia (vedi sezione relativa). Solo raramente questo tipo di trattamento causa la "tempesta tiroidea", mentre non è stato evidenziato alcun peggioramento del quadro clinico in uno studio realizzato su pazienti con malattia cardiaca da tireotossicosi, sottoposti a radioiodio come unico trattamento.

In confronto agli USA, in Europa c'è una maggiore tendenza all'utilizzo dei farmaci anti-tiroidei rispetto al radioiodio, soprattutto nella malattia di Graves.

Il radioiodio può provocare un temporaneo peggioramento della tireotossicosi, probabilmente per il rapido rilascio in circolo dell'ormone tiroideo, determinato dal danno indotto dalle radiazioni sulle cellule follicolari tiroidee. Tale effetto può essere prevenuto dalla somministrazione prima del radioiodio di anti-tiroidei di sintesi, che determinano una riduzione degli ormoni tiroidei sia circolanti che intra-tiroidei. È però altrettanto possibile che il pretrattamento con tireostatici determini una riduzione dell'efficacia della terapia con radioiodio, per la riduzione della captazione e dell'emivita biologica del radioiodio. Peraltro, ciò non è dimostrato per il metimazolo.

La linea-guida del 2005 dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare – Società Italiana di Medicina Nucleare consigliava di somministrare il radioiodio senza pretrattamento con tireostatici solo:

- nei pazienti con ipertiroidismo subclinico;
 - nei pazienti giovani, non affetti da patologie cardiovascolari e con ipertiroidismo lieve.
- In tutti gli altri casi era raccomandato il pretrattamento con anti-tiroidei, soprattutto nei pazienti con grave ipertiroidismo, negli anziani ed in quelli con malattie cardiovascolari. Nel morbo di Basedow, nel caso in cui fosse eseguito un pretrattamento con tireostatici, è necessario sospendere quest'ultimo almeno 3 giorni prima della terapia radiometabolica (NdA).*

Raccomandazione 8

Il trattamento del paziente con malattia di Graves deve prevedere una singola dose di radioiodio sufficiente a renderlo ipotiroideo (generalmente pari a 10-15 mCi).

Raccomandazione 11

È opportuno effettuare un controllo entro i primi 30-60 giorni dal trattamento con radioiodio valutando fT4 e fT3 (può essere usato il TSH reflex - NdA). Se il paziente rimane in stato di ipertiroidismo, il monitoraggio biochimico dovrebbe continuare ad intervalli di 4-6 settimane.

La maggior parte dei pazienti risponde alla terapia con iodio radioattivo con la normalizzazione entro 4-8 settimane dei test di funzionalità tiroidea e della sintomatologia clinica. Già a partire dalla 4^a settimana post-trattamento può insorgere l'ipotiroidismo, che compare più comunemente tra il 2^o ed il 6^o mese. Raramente può verificarsi un ipotiroidismo transitorio post-trattamento, con successivo recupero completo della funzione tiroidea. Nel momento in cui è necessario intraprendere terapia sostitutiva con tiroxina, è opportuno effettuare le modifiche posologiche in relazione ai valori di fT4 (anche qui è utilizzabile il TSH reflex, NdA). Poiché la dose di tiroxina richiesta può essere inferiore rispetto a quella necessaria per un "classico" regime sostitutivo, bisogna prestare attenzione nella ricerca dell'adeguato dosaggio del farmaco. Dovrebbe essere evitato l'ipotiroidismo conclamato, soprattutto nei pazienti con oftalmopatia basedowiana allo stato attivo. Una volta ottenuto l'eutiroidismo, la funzionalità tiroidea andrà valutata annualmente.

Raccomandazione 12

È consigliato un nuovo trattamento radiometabolico nei casi in cui l'ipertiroidismo persista oltre i 6 mesi dal trattamento con radioiodio o in cui dopo 3 mesi dalla terapia ci sia solamente una risposta minima.

L'obiettivo del nuovo trattamento è il controllo dell'ipertiroidismo attraverso l'induzione dell'ipotiroidismo.

I pazienti che hanno un persistente quadro di ipertiroidismo subclinico non necessitano di un immediato ritrattamento, ma devono essere attentamente monitorati per la possibile insorgenza di recidiva o di sviluppo di ipotiroidismo. In quella piccola percentuale di pazienti resistenti a varie applicazioni di radioiodio, deve essere presa in considerazione la chirurgia.

E. SE VIENE SCELTA LA TERAPIA FARMACOLOGICA PER LA M. DI GRAVES, COME DEVE ESSERE GESTITA?

Raccomandazione 13

In ogni paziente con malattia di Graves che sceglie la terapia farmacologica anti-tiroidea deve essere utilizzato il metimazolo, tranne nel primo trimestre di gravidanza (in cui è preferibile il propiltiouracile, PTU) e nei pazienti con reazioni lievi al metimazolo che rifiutano la terapia radiometabolica o l'intervento chirurgico.

Negli Stati Uniti sono disponibili metimazolo e PTU e in alcuni paesi è ampiamente utilizzato il carbimazolo, un precursore del metimazolo. Metimazolo e carbimazolo agiscono nello stesso modo ed entrambi sono efficaci in una singola dose giornaliera. All'inizio della terapia con metimazolo, si consiglia l'utilizzo di 10-20 mg/die per ripristinare l'eutiroidismo; in seguito la dose può essere portata a un livello di mantenimento (in genere 5-10 mg/die). Il metimazolo comporta un rischio inferiore di effetti collaterali rispetto al PTU. PTU può raramente causare agranulocitosi, meno probabile per basse dosi di metimazolo. PTU molto raramente può causare una vasculite, il cui rischio sembra aumentare con il tempo, a differenza di altri effetti avversi dei farmaci anti-tiroidei che si verificano in genere nelle prime fasi della terapia. PTU può provocare necrosi epatica fulminante che può essere fatale; in alcuni pazienti che assumevano PTU è stato necessario il trapianto di fegato. In seguito alla segnalazione di 32 casi (22 adulti e 10 pediatrici) di danno epatico grave associato all'utilizzo di PTU, la FDA ha emesso recentemente un avviso di sicurezza riguardo all'utilizzo di tale farmaco. L'epatotossicità del metimazolo è tipicamente colestatica, ma raramente si può osservare un danno epato-cellulare. Raramente nei bambini nati da madri in trattamento con metimazolo si osserva aplasia cutis del cuoio capelluto. L'assunzione di metimazolo nel primo trimestre di gravidanza è anche associata a un'embriopatia, sindrome da metimazolo, che comprende atresia delle coane e dell'esofago. In corso di terapia con metimazolo o PTU si possono raramente verificare artropatia e una sindrome lupoide.

Osservazioni tecniche: prima di iniziare la terapia con farmaci anti-tiroidei devono essere eseguiti esami ematici di routine per facilitare l'interpretazione dei successivi esami di laboratorio. Nei pazienti con tireotossicosi, infatti, si osservano frequentemente bassi valori di globuli bianchi (come è comune nei pazienti con malattie autoimmuni e negli afro-americani) e alterazioni degli enzimi epatici. Però, un valore basale di neutrofili $< 500/\text{mm}^3$ o di transaminasi aumentato di cinque volte rispetto al limite superiore della norma, costituiscono controindicazioni all'inizio della terapia.

Raccomandazioni 15-16-17

Prima di iniziare la terapia con farmaci anti-tiroidei per malattia di Graves, suggeriamo che i pazienti eseguano esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e dosaggio di bilirubina e transaminasi.

In tutti i pazienti in trattamento con farmaci anti-tiroidei bisogna eseguire una conta dei globuli bianchi con formula in caso di malattia febbrile e se compare faringite. Non è raccomandato il monitoraggio di routine dei leucociti.

Nei pazienti che assumono PTU, valutare la funzionalità epatica e l'integrità epato-cellulare in caso di eruzione cutanea pruriginosa, ittero, feci di colore chiaro o urine scure, artralgie, dolore o gonfiore addominale, anoressia, nausea o astenia.

Nei pazienti che assumono farmaci anti-tiroidei è necessario eseguire periodiche valutazioni cliniche e biochimiche dello stato tiroideo. Dosare FT4 circa 4 settimane dopo l'inizio della terapia, regolando di conseguenza la dose del farmaco. Gli intervalli di tempo per un adeguato controllo sono di 4-8 settimane, fino a quando non si ottiene una condizione di eutiroidismo con la minima dose di farmaco. Una volta che il paziente è eutiroidico, i test biochimici e la valutazione clinica possono essere eseguiti ad intervalli di 2-3 mesi. I livelli sierici di TSH possono rimanere soppressi per diversi mesi dopo l'inizio della terapia e non costituiscono quindi un buon parametro per monitorare la terapia nelle sue prime fasi.

Non c'è consenso sull'utilità del periodico monitoraggio della conta leucocitaria e dei test di funzionalità epatica nel predire l'insorgenza precoce di reazioni avverse al farmaco. I pazienti sono in genere sintomatici, e l'approccio standard per il monitoraggio è la conta dei leucociti durante malattia febbrile e al momento della comparsa di faringite. Nel paziente che presenti agranulocitosi o altri gravi effetti collaterali durante l'assunzione di metimazolo o di PTU, è assolutamente controindicato l'uso dell'altro farmaco a causa dei rischi di cross-reattività.

PTU può causare incrementi transitori delle transaminasi in più di un terzo dei pazienti, ma anche l'ipertiroidismo stesso può causare lievi alterazioni dei test di funzionalità epatica. Nel 4% dei pazienti trattati con PTU (prevalenza superiore a quella del metimazolo) è stato osservato un significativo (tre volte maggiore del limite superiore della norma) incremento delle transaminasi. È difficile distinguere se queste alterazioni dipendano dall'effetto del farmaco o dalla tireotossicosi persistente, a meno che non siano progressivamente controllati. La comparsa dell'epatotossicità PTU-indotta può essere acuta, difficile da valutare clinicamente e rapidamente progressiva.

Osservazioni tecniche: PTU deve essere interrotto se i livelli di transaminasi superano di 2-3 volte il limite superiore della norma (sia come reperto occasionale che valutati su indicazione clinica) e non migliorano entro 1 settimana con la ripetizione del test. Dopo aver sospeso il farmaco, monitorare settimanalmente la funzionalità epatica fino alla normalizzazione.

Raccomandazioni 19 e 21

Il metimazolo utilizzato come prima terapia per la malattia di Graves deve essere proseguito per circa 12-18 mesi, poi va ridotto o sospeso se in quel momento il TSH è normale.

Se un paziente con malattia di Graves diventa ipertiroidico dopo aver completato un ciclo di metimazolo, occorre prendere in considerazione il trattamento radio-metabolico o la tiroidectomia. Nei pazienti non in remissione che lo preferiscano, può essere preso in considerazione il trattamento per più di 12-18 mesi con basse dosi di metimazolo.

Un paziente è considerato in remissione se TSH, fT4 e fT3 rimangono nella norma per 1 anno dopo la sospensione della terapia con farmaci anti-tiroidei. Il tasso di remissione varia notevolmente tra aree geografiche. Negli Stati Uniti, circa il 20-30% dei pazienti presenta una remissione duratura dopo 12-18 mesi di terapia. Il tasso di remissione sembra essere maggiore in Europa e in Giappone: uno studio europeo a lungo termine ha indicato un tasso di remissione del 50-60% dopo 5-6 anni di trattamento. Una meta-analisi mostra come il prolungamento del ciclo di farmaci anti-tiroidei oltre i 18 mesi non aumenti il tasso di remissione nei soggetti adulti. Un tasso di remissione minore è stato descritto nei maschi, nei fumatori (soprattutto maschi) e nei pazienti con gozzo di grandi dimensioni (≥ 80 g). Tassi più elevati di recidiva sono stati associati anche a livelli persistentemente elevati di TRAb e a elevati valori flussimetrici tiroidei valutati con ecocolor-doppler; questi pazienti dovrebbero essere valutati più frequentemente e ad intervalli più brevi dopo la sospensione dei farmaci anti-tiroidei. Al contrario, pazienti con malattia lieve, gozzi piccoli e TRAb negativi hanno un tasso di remissione superiore al 50%, rendendo l'uso di farmaci anti-tiroidei potenzialmente più favorevole/efficace in questo gruppo di pazienti.

Osservazioni tecniche: dopo la sospensione del metimazolo, bisogna monitorare la funzionalità tiroidea ad intervalli di 1-3 mesi per 6-12 mesi, al fine di diagnosticare precocemente una recidiva.

F. SE VIENE SCELTA LA TIROIDECTOMIA COME TRATTAMENTO PER LA M. DI GRAVES, COME DEVE ESSERE REALIZZATA?

Raccomandazione 22

I pazienti con ipertiroidismo da m. di Graves candidati a chirurgia devono essere resi eutiroidici con il metimazolo. Nell'immediato pre-operatorio deve essere somministrato ioduro di potassio.

La manipolazione chirurgica della tiroide o la narcosi possono precipitare una crisi tireotossica. Il raggiungimento dell'eutiroidismo protegge da questo rischio.

L'uso pre-operatorio di ioduro di potassio nei 10 giorni precedenti l'intervento riduce la vascolarizzazione della tiroide, l'afflusso di sangue e la perdita di sangue durante l'intervento. Le dosi da utilizzare sono 5-7 gocce di soluzione di Lugol (contenenti 8 mg di ioduro per goccia) o 1-2 gocce di SSKI (soluzione satura di ioduro di potassio contenente 50 mg di ioduro per goccia) per tre volte al giorno.

Raccomandazione 24

La procedura chirurgica di scelta per il m. di Graves è la tiroidectomia totale o quasi-totale.

La tiroidectomia totale ha virtualmente il 100% di efficacia, mentre la tiroidectomia parziale è associata fino all'8% di persistenza o recidiva di malattia.

I. QUALE È LA GESTIONE DELL'IPERTIROIDISMO DA GOZZO MULTINODULARE TOSSICO O DA ADENOMA TOSSICO?

Raccomandazione 31

Si suggerisce che i pazienti con gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico siano trattati con radioiodio o con tiroidectomia. In specifiche situazioni, può essere indicato trattamento con metimazolo a bassa dose.

	Radioiodio	Chirurgia
Fattori a favore	<p>Pazienti in età avanzata.</p> <p>Presenza di significative copatologie.</p> <p>Pregressi interventi sulla tiroide.</p> <p>Gozzo di dimensioni contenute.</p> <p>Buona iodocaptazione.</p>	<p>Sintomi o segni compressivi sul collo.</p> <p>Preoccupazione riguardo la possibile presenza di carcinoma occulto.</p> <p>Gozzo voluminoso (> 80 grammi).</p> <p>Estensione retro-sternale.</p> <p>Scarsa iodocaptazione.</p> <p>Necessità di rapida correzione dell'ipertiroidismo.</p>
Contro-indicazioni	<p>Gravidanza in atto o programmata a breve termine.</p> <p>Allattamento.</p> <p>Impossibilità o incapacità di rispettare le norme di sicurezza per le sostanze radioattive.</p>	<p>Significative copatologie (severe malattie cardiopolmonari, neoplasie in fase avanzata, patologie croniche debilitanti).</p> <p>In gravidanza: chirurgia indicata in casi selezionati, evitando il primo (per il possibile effetto teratogeno degli anestetici e per il rischio di aborto) e il terzo (rischio di parto prematuro) trimestre.</p>
Preferenze pazienti	<p>Evitare l'intervento chirurgico e le sue possibili complicanze.</p> <p>Possibilità di raggiungere l'eutiroidismo evitando l'ipotiroidismo.</p>	<p>Soluzione rapida e definitiva dell'ipertiroidismo</p> <p>Evitare l'esposizione a sostanze radioattive.</p> <p>Nei casi di lobectomia tiroidea per adenoma tossico: possibilità di raggiungere l'eutiroidismo senza necessità di successivo trattamento.</p> <p>Timore di possibile presenza di carcinoma tiroideo non riconosciuto.</p>

J. SE VIENE SCELTA LA TERAPIA CON RADIOIODIO PER IL GOZZO MULTINODULARE TOSSICO O PER L'ADENOMA TOSSICO, COME DEVE ESSERE REALIZZATA?

Raccomandazione 32

I pazienti affetti da gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico che presentano un aumentato rischio di complicanze legate al peggioramento dell'ipertiroidismo (soggetti anziani o affetti da malattie cardiovascolari) dovrebbero essere trattati con beta-bloccanti prima dell'inizio della terapia con radioiodio e fino al raggiungimento di uno stato di eutiroidismo.

La preparazione al trattamento con radioiodio dovrebbe essere adattata alla gravità dell'ipertiroidismo, all'età del paziente e alle sue comorbilità. In pazienti trattati con radioiodio per gozzo multinodulare tossico sono possibili peggioramento biochimico e/o clinico dell'ipertiroidismo e casi di aritmia ipercinetica. Nei pazienti suscettibili (quali quelli con preesistente malattia cardiaca o gli anziani), il trattamento con radioiodio può produrre significativo peggioramento clinico. Pertanto, in tutti i pazienti con gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico con:

- età superiore ai 60 anni e/o
- patologie cardiovascolari e/o
- ipertiroidismo grave

dovrebbe essere preso in considerazione l'uso di beta-bloccanti al fine di prevenire le aritmie post-trattamento.

Raccomandazione 33

Nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico il trattamento con metimazolo pre-radioiodio va preso in considerazione in quei pazienti che presentano un aumentato rischio di complicanze legate al peggioramento dell'ipertiroidismo (soggetti anziani e/o affetti da malattie cardiovascolari e/o con ipertiroidismo severo)

Il parere della Task force non è unanime (vedi sopra).

Solitamente pazienti giovani o adulti affetti da gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico non richiedono pre-trattamento con anti-tiroidei, ma possono beneficiare di un trattamento con beta-bloccanti in caso di evidente sintomatologia (anche in considerazione dell'assenza di controindicazioni).

Raccomandazione 35

Per il trattamento del gozzo multinodulare tossico deve essere somministrato un quantitativo di radiazione in un'unica dose tale da controllare l'ipertiroidismo.

Dosaggi più elevati di radioiodio, opportunamente calcolati per il volume specifico o massa di tessuto iperfunzionante, comportano una più rapida risoluzione dell'ipertiroidismo e una minore necessità di ulteriore trattamento, ma si associano a più alto rischio di ipotiroidismo precoce. Inoltre, l'ipotiroidismo seguente la iodioterapia si verifica maggiormente in quei soggetti con normalizzazione o elevazione del TSH al momento del trattamento (dovuto all'utilizzo di anti-tiroidei). I valori di iodocaptazione per il gozzo multinodulare tossico possono essere inferiori rispetto al m. di Graves, richiedendo un aumento della dose totale del radioiodio. L'uso di TSH ricombinante umano non è indicato nel gozzo multinodulare tossico a causa del rischio di esacerbare l'ipertiroidismo.

Considerazioni tecniche: l'aumento di volume della tiroide è raro dopo il trattamento con radioiodio. Comunque, i pazienti devono riportare al medico eventuali fastidi comparsi dopo il trattamento con radioiodio (vanno monitorati, ricorrendo se necessario all'uso di corticosteroidi), quali:

- sensazione di ingombro a carico della regione anteriore del collo;
- difficoltà nella respirazione;
- stridore.

Raccomandazione 36

Per il trattamento dell'adenoma tossico deve essere somministrato un quantitativo di radiazione in un'unica dose tale da controllare l'ipertiroidismo.

Il radioiodio per il trattamento di adenoma tossico può essere dato sia come attività fissa (circa 10-20 mCi) che come attività calcolata sulla base delle dimensioni dei noduli corretta per la iodocaptazione. Gli studi di follow-up a lungo termine su pazienti affetti da adenoma tossico suggeriscono che l'ipotiroidismo tende a svilupparsi nel tempo indipendentemente dalla regolazione della dose in base alle dimensioni.

La stima della dose di radioiodio assorbita prevede la valutazione:

- della massa del volume bersaglio;
- della captazione massima;
- dell'emiperiodo effettivo del radioiodio a livello del bersaglio ($T_{1/2\text{ eff}}$).

Per quanto riguarda il volume bersaglio, considerando una densità pari a 1 g/mL, essa corrisponde alla somma dei volumi dei 2 lobi (compreso l'istmo) o del singolo nodulo o dei noduli multipli iperfunzionanti. Tali volumi possono essere misurati tramite indagine ecografica o tramite indagine scintigrafica. Quest'ultimo metodo sembra essere più accurato ai fini dosimetrici, in quanto in grado di stimare il volume funzionale (non sempre coincidente con il volume morfologico).

Raccomandazione 37

Entro due mesi dal trattamento radiometabolico si deve effettuare un controllo, che deve comprendere la valutazione di FT3, FT4 e TSH. Il controllo dovrebbe essere ripetuto a intervalli di 1-2 mesi fino a quando i valori risultano stabili e, successivamente, ogni anno o secondo tempistiche dettate da particolari indicazioni cliniche.

La terapia con radioiodio per il gozzo multinodulare tossico consente la risoluzione dell'ipertiroidismo in circa il 55% dei casi a 3 mesi e nell'80% a 6 mesi, con un tasso di fallimento medio di circa il 15%. Il volume tiroideo si riduce entro 3 mesi, con ulteriore calo volumetrico nell'arco dei 24 mesi, per una riduzione totale del 40%.

Per quanto concerne l'adenoma tossico, circa il 75% dei pazienti non è più ipertiroideo a 3 mesi, con una riduzione del volume nodulare del 35% a 3 mesi e del 45% a 2 anni. Il rischio di persistenza dell'ipertiroidismo o di eventuale recidiva a distanza va da 0 a 30%, a seconda delle casistiche. Studi a lungo termine mostrano un progressivo rischio di insorgenza di ipotiroidismo clinico o subclinico: per l'adenoma tossico circa l'8% a un anno e 60% entro i 20 anni; per il gozzo multinodulare tossico del 3% a un anno e del 64% a 24 anni.

Considerazioni tecniche: se dovesse essere necessario intraprendere una terapia ormonale sostitutiva, la dose richiesta potrebbe essere inferiore rispetto a quella di un vero regime sostitutivo. Probabilmente ciò è dovuto a una parziale attività funzionale residua del parenchima tiroideo.

Se disponibile, l'algoritmo reflex del TSH consente una precisa identificazione delle modificazioni funzionali tiroidee e può sostituire i dosaggi di fT3 e fT4 (NdA).

Raccomandazione 38

Se l'ipertiroidismo persiste oltre i 6 mesi dopo il trattamento radiometabolico, viene consigliato un nuovo trattamento con radioiodio.

Considerazioni tecniche: oltre al ritrattamento con radioiodio, nei casi di ipertiroidismo severo o refrattario può essere presa in considerazione la soluzione chirurgica. Poiché alcuni pazienti con ipertiroidismo lieve post-radioiodio continueranno a migliorare nel tempo, può essere preso in considerazione l'uso del metimazolo per consentire il controllo della funzionalità tiroidea fino al manifestarsi dell'effetto del radioiodio.

K. SE VIENE SCELTA LA CHIRURGIA COME TRATTAMENTO DEL GOZZO MULTINODULARE TOSSICO O DELL'ADENOMA TOSSICO, COME DEVE ESSERE REALIZZATA?

Raccomandazione 39

Prima dell'intervento i pazienti devono essere resi eutiroidei con metimazolo, associando se necessario un beta-bloccante. Non è necessario l'uso preoperatorio di iodio.

Il rischio chirurgico è aumentato in corso di ipertiroidismo, che deve essere stabilmente controllato prima dell'intervento.

Raccomandazione 40

Per il gozzo multinodulare tossico, l'intervento chirurgico consiste in tiroidectomia totale o quasi-totale.

La tiroidectomia totale evita le recidive, tenuto anche conto che il rischio di complicanze chirurgiche aumenta di 3-10 volte in caso di reintervento.

Raccomandazione 42

Per l'adenoma tossico la chirurgia consiste in lobectomia tiroidea (o in istmectomia se l'adenoma è collocato all'istmo).

Se all'ecografia il lobo controlaterale all'adenoma risulta privo di lesioni nodulari, la sola lobectomia ipsilaterale all'adenoma consente nella maggior parte dei casi una normale funzione tiroidea post-operatoria.

Se invece l'esplorazione ecografica del lobo controlaterale all'adenoma dimostra la presenza di noduli, è indicata la tiroidectomia totale.

Raccomandazione 47

Dopo lobectomia per adenoma tossico, si esegue controllo funzionale tiroideo a distanza di 4-6 mesi dall'intervento, istituendo il trattamento con tiroxina se c'è persistente aumento dei livelli di TSH.

Non è necessario trattamento di routine con tiroxina dopo la sola lobectomia tiroidea.

L. QUALE È IL RUOLO DELLA TERAPIA CON FARMACI ANTI-TIROIDEI NEI PAZIENTI CON GOZZO MULTINODULARE TOSSICO O CON ADENOMA TOSSICO?

Raccomandazione 49

Si consiglia di evitare il trattamento a lungo termine con metimazolo in caso di gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico, tranne in alcuni anziani o in altri con prospettiva di vita limitata e nei pazienti che preferiscono questa opzione.

Il trattamento con farmaci anti-tiroidei non determina la remissione nei pazienti con patologia nodulare della tiroide. Pertanto, l'interruzione del trattamento provoca una recidiva. Tuttavia, la terapia con farmaci anti-tiroidei prolungata (a vita) può essere la scelta migliore per alcuni soggetti, con prospettiva di vita limitata e aumento del rischio chirurgico.

Nota. Una quota di pazienti rimane in condizioni di eutiroidismo stabile con basse dosi di metimazolo. In questi casi, ricorrere alla chirurgia o al radioiodio potrebbe comportare un maggior disagio rispetto al mantenimento del trattamento con farmaci, oltre ad esporre il paziente al rischio di fasi di ipo- o ipertiroidismo. In talune situazioni appare, quindi, giustificato protrarre il trattamento farmacologico fino a quando questo si dimostra in grado di assicurare un controllo stabile della situazione.

R. QUALE È LA GESTIONE DELL'IPERTIROIDISMO SUBCLINICO?

Epidemiologia ed eziologia dell'ipertiroidismo subclinico.

L'ipertiroidismo subclinico ha una prevalenza di circa l'1% nella popolazione generale. Nelle persone anziane, il gozzo multinodulare tossico ne è probabilmente la causa più comune. Tra le altre cause endogene si annoverano malattia di Graves, noduli solitari autonomi e varie forme di tiroiditi.

Dato che un ipertiroidismo subclinico può regredire spontaneamente, specialmente se i livelli di TSH sono > 0.05 mU/L, quando si riscontra una riduzione dei valori del TSH è importante ottenerne una conferma ripetendo il dosaggio dopo 3-6 mesi. I pazienti con gozzo multinodulare tossico vanno incontro a remissione spontanea più difficilmente, rispetto a quelli con malattia di Graves.

Per quanto riguarda le complicanze cardiache, due studi hanno dimostrato che soggetti affetti da ipertiroidismo subclinico con età $> 60-65$ anni hanno un rischio quasi triplo di sviluppare fibrillazione atriale. Altri studi hanno mostrato un miglioramento degli outcomes cardiaci con il ripristino dell'eutiroidismo o con l'utilizzo di beta-bloccanti.

Nelle donne in menopausa affette da ipertiroidismo subclinico c'è un lieve aumento del rischio di frattura, anche per valori di TSH lievemente ridotti, così come è evidente un miglioramento della densità minerale ossea nei soggetti affetti da ipertiroidismo subclinico che intraprendono terapia con farmaci anti-tiroidei o con radioiodio. Altra condizione da valutare è il potenziale rischio di evoluzione spontanea dall'ipertiroidismo subclinico non trattato all'ipertiroidismo franco, stimato intorno allo 0.5-1% per anno. Anche i dati relativi alla mortalità nei pazienti con ipertiroidismo subclinico sono contrastanti. È stata evidenziata un'associazione tra mortalità (per tutte le cause e per cause cardiovascolari) e soggetti anziani (≥ 60 anni) affetti da ipertiroidismo subclinico ad 1, 2 e 5 anni di follow-up, ma questo dato non è stato confermato. Una recente meta-analisi ha suggerito che la mortalità per tutte le cause nei soggetti affetti da ipertiroidismo subclinico cresce progressivamente con l'avanzare dell'età.

Raccomandazione 65

Quando il TSH è persistentemente < 0.1 mU/L, il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico dovrebbe essere consigliato in:

- **soggetti di età ≥ 65 anni;**
- **donne in menopausa che non assumono bisfosfonati o estrogeni;**
- **pazienti affetti da osteoporosi;**
- **pazienti con fattori di rischio e patologie cardiovascolari;**
- **pazienti con sintomi da ipertiroidismo.**

Il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico è un punto molto controverso, dal momento che non è presente in letteratura nessuno studio di intervento randomizzato e controllato che ne dimostri i reali vantaggi. È dimostrato un aumento del tasso di fibrillazione atriale e una diminuzione della densità minerale ossea in soggetti con TSH sierico soppresso, ma non ci sono dati sufficienti per indicare il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico in soggetti giovani o in donne in pre-menopausa. Tuttavia, la task force ha stabilito di raccomandare il trattamento in tutti i pazienti con età < 65 anni e TSH persistentemente < 0.1 mU/L in presenza di sintomatologia.

Considerazioni tecniche: un TSH < 0.1 mU/L viene definito persistente quando si conferma in più ripetizioni nell'arco di 3-6 mesi.

Raccomandazione 66

Quando il TSH è stabilmente inferiore alla norma ma ≥ 0.1 mU/L, il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico deve essere preso in considerazione nei pazienti di età ≥ 65 anni e nei pazienti con cardiopatie o sintomi di ipertiroidismo.

Per evitare di trattare inutilmente pazienti con condizioni transitorie, quali quelle iatrogene o malattie acute, è importante diagnosticare la causa che determina un ipertiroidismo subclinico con questi valori di TSH. Subito sotto, è riportata una tabella che può essere d'aiuto nella scelta o meno del trattamento in relazione ad alcune variabili finora considerate.

Criteri generali per il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico			
Età		TSH < 0.1 mU/L	TSH 0.1-0.5 mU/L
> 65 anni		sì	da considerare
< 65 anni	con copatologie:		
	cardiopatie	sì	da considerare
	osteoporosi	sì	no
	post-menopausa	da considerare	da considerare
	sintomi di ipertiroidismo	sì	da considerare
	senza sintomi	da considerare	no

Dall'analisi di queste raccomandazioni emerge in maniera più forte rispetto al passato l'attenzione posta nei confronti della relazione tra funzione tiroidea e metabolismo osseo. In particolare, l'osteoporosi è diventata una discriminante fondamentale per decidere se trattare o meno lo stato di ipertiroidismo subclinico (NdA).

Raccomandazione 67

Se sussiste l'indicazione al trattamento dell'ipertiroidismo subclinico, la terapia si basa sulla causa della disfunzione tiroidea e segue gli stessi criteri descritti per l'ipertiroidismo franco.

Una volta stabilita la necessità di trattare l'ipertiroidismo subclinico, è opportuno cercare di individuare l'eziologia e, se possibile, rimuoverla. Il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico è simile a quello dell'ipertiroidismo franco. Lo iodio radioattivo è appropriato per la maggior parte dei pazienti, specialmente nei più anziani. Il trattamento a lungo termine con farmaci anti-tiroidei rappresenta una ragionevole alternativa al radioiodio in pazienti con malattia di Graves e ipertiroidismo subclinico, anche in quelli più giovani, dal momento che i tassi di remissione sono più alti nelle persone con malattia di grado lieve. Alcuni pazienti con ipertiroidismo subclinico da malattia di Graves possono spontaneamente andare in remissione in assenza di terapia. Pertanto, nei pazienti più giovani con ipertiroidismo subclinico dovuto a malattia di Graves può essere appropriato anche limitarsi alla sola osservazione. Un piccolo sottogruppo di pazienti anziani con TSH persistentemente basso e senza nessuna evidenza di patologia tiroidea può essere seguito senza trattamento medico, soprattutto se i valori di fT4 e di fT3 sono nella metà inferiore del range di normalità. Un trattamento con beta-bloccanti può essere sufficiente per controllare la morbilità cardiovascolare correlata all'ipertiroidismo subclinico.

T. COME DEVE ESSERE GESTITO L'IPERTIROIDISMO NEI PAZIENTI CON OFTALMOPATIA BASEDOWIANA?

Il grado di **attività** clinica dell'oftalmopatia basedowiana viene definito mediante il Clinical Activity Score (CAS), un punteggio che tiene conto di 2 sintomi e 5 segni di interessamento dei tessuti molli peri-orbitari, assegnando a ciascuno un punto sulla base della presenza/assenza (l'oftalmopatia basedowiana viene considerata attiva in pazienti con $CAS \geq 3$):

- dolore in posizione primaria di sguardo;
- dolore ai movimenti oculari;
- chemosi;
- edema palpebrale;
- iperemia palpebrale;
- iperemia congiuntivale;
- edema della caruncola.

La valutazione della **severità** dell'oftalmopatia basedowiana prevede una classificazione in 3 gradi: lieve, moderato-severa, con compromissione della vista.

Il fumo rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza e il peggioramento dell'oftalmopatia associata al Graves.

Identificare la fase della malattia è importante per il management, per la scelta terapeutica della patologia oculare e dell'ipertiroidismo.

Raccomandazione 81

Nei pazienti con ipertiroidismo da malattia di Graves non fumatori e che non presentano oftalmopatia clinicamente evidente, possono considerarsi opzioni terapeutiche ugualmente accettabili la terapia con radioiodio non associata a terapia corticosteroidea, il metimazolo o la tiroidectomia.

Il più alto rischio di peggioramento dell'oftalmopatia basedowiana dopo la terapia con iodio radioattivo sembra essere legato all'incremento dei livelli di anticorpi anti-recettore per il TSH, che sembrano direttamente coinvolti nella patogenesi dell'oftalmopatia basedowiana. È provato che i corticosteroidi somministrati contemporaneamente alla terapia con radioiodio possono prevenire il peggioramento dell'oftalmopatia basedowiana in pazienti con patologia oculare di grado lieve in fase di attività clinica. Tuttavia, non vi sono prove sufficienti per raccomandare il trattamento profilattico con corticosteroidi nei pazienti non fumatori che non hanno oftalmopatia basedowiana clinicamente evidente.

Raccomandazioni 83 e 84

Nei pazienti con ipertiroidismo di Graves che hanno oftalmopatia lieve attiva e senza fattori di rischio per il peggioramento della loro malattia oculare, radioiodio, metimazolo e tiroidectomia devono essere considerate opzioni terapeutiche ugualmente accettabili.

Nei pazienti con ipertiroidismo da m. di Graves e oftalmopatia lieve attiva che scelgono la terapia radiometabolica, in assenza di altri fattori di rischio per il peggioramento della malattia oculare, deve essere preso in considerazione il trattamento concomitante con corticosteroidi.

La decisione di somministrare o meno glucocorticoidi in un particolare paziente che abbia scelto la terapia con radioiodio dovrebbe esser presa alla luce del rapporto rischi/benefici (ad esempio, il rischio individuale di peggioramento dell'oftalmopatia basedowiana, contro il rischio individuale di sviluppare gli effetti collaterali legati ai glucocorticoidi). Nei fumatori, in cui il rapporto rischio-beneficio per l'uso concomitante con corticosteroidi è alto, il trattamento con metimazolo o l'intervento chirurgico rappresentano opzioni migliori. Oltre al fumo, altri fattori di rischio di peggioramento dell'oftalmopatia basedowiana dopo terapia con radioiodio sono: valori alti di T3 pre-trattamento, oftalmopatia basedowiana attiva e progressiva negli ultimi 3 mesi, presenza di alto titolo di anticorpi anti-recettore per il TSH e sviluppo di ipotiroidismo dopo terapia. La dose raccomandata di corticosteroidi per la profilassi dell'oftalmopatia basedowiana è l'equivalente di 0.4-0.5 mg/kg/die di prednisone, iniziata 1-3 giorni dopo il trattamento con iodio radioattivo, continuato per 1 mese, e poi ridotto nel corso di 2 mesi.

Raccomandazione 86

I pazienti con ipertiroidismo di Graves e oftalmopatia attiva moderata-severa o pericolosa per la vista devono essere trattati con metimazolo o con intervento chirurgico.

Non sono disponibili studi clinici su pazienti con malattia oculare moderata-severa attiva che confrontino l'impatto delle terapie per l'ipertiroidismo sull'oftalmopatia basedowiana. Tuttavia, un confronto tra due diversi approcci chirurgici (tiroidectomia totale vs tiroidectomia subtotale) nei pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata-severa ha mostrato in tutti i pazienti un miglioramento della patologia oculare nei 3 anni di

follow-up. In un altro gruppo di 42 pazienti con oftalmopatia basedowiana progressiva trattati con tiroidectomia totale, l'esoftalmo è rimasto stabile nel 60% dei casi e migliorato negli altri, suggerendo che la chirurgia non è dannosa e in alcuni pazienti può essere associata ad un miglioramento dell'oftalmopatia. In questi pazienti l'opzione radiometabolica è meno opportuna, da utilizzare, nel caso, in associazione a corticosteroidi.

Raccomandazione 87

Nei pazienti con ipertiroidismo di Graves e oftalmopatia inattiva, sono opzioni ugualmente accettabili la terapia con radioiodio senza l'associazione con corticosteroidi, il metimazolo e la tiroidectomia.

Quando l'oftalmopatia basedowiana è in fase di inattività clinica, i trattamenti per l'ipertiroidismo sono ininfluenti sul suo decorso. L'inattività clinica corrisponde ad uno spegnimento del processo patogenetico che porta alla malattia, ma non necessariamente ad un miglioramento clinico di questa, che anzi può rimanere grave ed invalidante.

BIBLIOGRAFIA CORRELATA

- Daniels GH. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: an appraisal. *Endocr Pract* [2011, 17: 325-33](#).
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid* [2011, 21: 585-91](#).
- Medeiros-Neto G, Romaldini JH, Abalovich M. Highlights of the guidelines on the management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2011, 21: 581-4](#).
- Pearce EN, Hennessey JV, McDermott MT. New American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for thyrotoxicosis and other forms of hyperthyroidism: significant progress for the clinician and a guide to future research. *Thyroid* [2011, 21: 573-6](#).