

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE DELLA TIROIDE

**a cura della Unità Operativa di Endocrinologia,
Ospedale Niguarda, Milano**

INDICE

Introduzione.....pag	3
Ipertiroidismo.....	6
Indagini di laboratorio.....	8
Terapia.....	10
Crisi tireotossica	14
Ipotiroidismo	16
Terapia.....	17
Diagnostica del nodulo.....	19
Noduli benigni	21
Tumori.....	27
Terapia	28
Algoritmo interpretazione TSH/FT4	34
Bibliografia	35

PREMESSA

Le tireopatie rappresentano le affezioni endocrine più frequenti. L'impatto delle affezioni tiroidee sulla popolazione generale è enorme. Circa il 50% dei soggetti apparentemente sani sono portatori di alterazioni micronodulari tiroidee, il 15% hanno uno struma palpabile, il 10 % hanno una qualche alterazione della funzione tiroidea, il 5% delle donne sono affette da iper- o ipotiroidismo clinicamente manifesto.

Il 5% circa dei noduli tiroidei è costituito da tumori maligni, la cui prevalenza è pari a quella del mieloma multiplo, del carcinoma del laringe, dell'esofago, del cavo orale e della cervice uterina, e doppia rispetto a quella della malattia di Hodgkin. L'incidenza annuale di carcinomi tiroidei varia tra 0.5 e 10 casi ogni 100.000 soggetti nelle diverse parti del mondo. Molte di queste neoplasie possono essere efficacemente trattate se diagnosticate in tempo.

Sono oggi disponibili numerose modalità di indagine di laboratorio e strumentale, nonché diverse opzioni terapeutiche nel campo delle tireopatie. L'impiego corretto e non indiscriminato delle risorse diagnostiche e la definizione delle strategie terapeutiche sono necessari per migliorare l'outcome clinico e ridurre i costi di gestione di questi pazienti.

Linee Guida Disponibili

Dalle ampie ricerche da noi effettuate sia sulle pubblicazioni a stampa, sia nei siti Internet delle principali Società Internazionali di Endocrinologia e sul sito governativo americano di distribuzione delle linee guida (LG) non sono rintracciabili LG del tutto conformi alle metodologie di lavoro della Evidence Based Medicine. Ciò è probabilmente attribuibile anche alla relativa scarsità di studi controllati e randomizzati (RCT) e di metanalisi di più RCTs sull'argomento. Tuttavia associazioni mediche di riconosciuto prestigio come la American College of Physicians (ACP), la American Thyroid Association (ATA), la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) hanno redatto negli ultimi anni diverse LG (1, 2, 3, 22, 29) di particolare valore che costituiscono la base principale lavoro per la produzione delle presenti LG. Queste sono quindi realizzate traducendo ed adattando alla situazione italiana e locale le suddette LG. Inoltre sono stati ricercati ed utilizzati i risultati dei più rilevanti RCTs, e quelli di studi controllati anche se non randomizzati ma di buona qualità, recuperati attraverso la banca dati Medline con una strategia di ricerca per la selezione degli RCT dal 1980 al Giugno 1999.

Revisione

La presente versione di LG sarà sottoposta a revisione entro due anni dalla data della attuale versione (entro dicembre 2001)

Gruppo di lavoro

Composizione del Gruppo di Lavoro: il gruppo era costituito da tre endocrinologi (G. Verde, G. Oppizzi, P.Loli) dell'Unità Operativa di Endocrinologia, una biologa (Dr.ssa N. Da Re) del Servizio di Biochimica, e da una CapoSala (Sig.ra S.. Trionfini) dell'Unità Operativa di Endocrinologia.

SCOPO

Queste Linee Guida non hanno lo scopo di servire da standard di cure mediche che invece sono definite sulla base di tutti i dati clinici a disposizione per ogni singolo caso e sono soggette a cambiamenti con l'evolvere delle conoscenze scientifiche e tecnologiche. L'osservanza delle linee-guida non garantirà un successo in ogni caso né devono essere formulate con l'intento di includere tutti i metodi di cura o di escludere altri accettabili metodi che raggiungono gli stessi risultati. La decisione ultima su una particolare procedura o piano di trattamento deve essere presa dal medico alla luce del quadro clinico del paziente e dei metodi diagnostici e terapeutici a disposizione. Comunque, deviazioni sostanziali dalle linee-guida dovrebbero essere documentate e motivate sulla cartella del paziente al momento della decisione diagnostica e/o terapeutica.

Lo scopo delle presenti LG è quello di fornire una serie di indicazioni cliniche, strumentali e di laboratorio che permettano al clinico un approccio razionale alla diagnosi delle principali malattie tiroidee e che offrano gli strumenti per una comprensione delle scelte terapeutiche e del follow-up di tali affezioni, il cui inquadramento e le cui scelte terapeutiche spettano comunque allo specialista endocrinologo.

Gradazione di forza delle raccomandazioni (basata sullo schema di Scottish Intercollegiate Guideline Network

	TIPO DI EVIDENZA
Ia	Evidenza supportata da una meta-analisi di ricerche randomizzate e controllate
Ib	Evidenza supportata da almeno una ricerca randomizzata e controllata
Ila	Evidenza supportata da almeno uno studio ben impostato e controllato senza randomizzazione
Ilb	Evidenza supportata da almeno un altro tipo di studio ben impostato e quasi sperimentale
III	Evidenza supportata da studi descrittivi ben impostati non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione e studi di casi
IV	Evidenza supportata da relazioni od opinioni di commissioni di esperti e/o da esperienze cliniche di riconosciute autorità

GRADO	RACCOMANDAZIONE
A	E' richiesta almeno una ricerca controllata e randomizzata, all'interno di referenze bibliografiche di comprovata qualità, che esprima tale raccomandazione (livello di evidenza Ia, Ib)
B	E' richiesto il supporto di studi clinici ben impostati anche se non randomizzati relativi all'argomento della raccomandazione (livello di evidenza Ila, Ilb, III)
C	E' richiesta una evidenza supportata da relazioni od opinioni di commissioni di esperti e/o da esperienze cliniche di riconosciute autorità. Indica l'assenza di studi clinici di buona qualità direttamente applicabili. (livello di evidenza IV)



IPERTIROIDISMO

Sindrome clinica causata da un eccesso di ormoni tiroidei in circolo.

L'entità dei segni e dei sintomi è correlabile alla durata della malattia, ai livelli di ormoni tiroidei circolanti e alle condizioni cliniche del paziente.

Tab. 1. **Cause principali di ipertiroidismo**

TIPO	PATOGENESI	FREQUENZA
Morbo di Basedow (struma diffuso iperfunzionante)	Autoimmune	Molto frequente
Struma nodulare iperfunzionante	Autonomia funzionale	Frequente
Tiroidite (subacuta, silente, del postpartum)	Liberazione di ormoni tiroidei secondaria a flogosi	Non frequente
Iatrogeno	Da prescrizione di ormoni tiroidei in eccesso	Comune
Somministrazione di iodio	Aumentata sintesi di ormoni tiroidei	Rara
Tireotossicosi fattizia	Assunzione di ormoni tiroidei	Rara
Adenomi ipofisari TSH-secernenti	Secrezione autonoma di TSH	Assai rara
Resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei	Mutazioni recettoriali	Assai rara
Tumori secernenti ormoni tiroidei	Sintesi neoplastica di ormoni tiroidei	Assai rara
Tireotossicosi gestazionale transitoria	Stimolazione della tiroide da parte della hCG	Non frequente
Ipertiroidismo neonatale	Passaggio transplacentare di recettori stimolanti i recettori del TSH	Assai rara



DIAGNOSI

Una accurata raccolta anamnestica ed un attento esame clinico sono irrinunciabili nella diagnosi di ipertiroidismo (1)

Racc.B livello IIa

I principali segni ed i sintomi guida di sospetto ipertiroidismo sono:

- eretismo psichico
- cardiopalmo, tachicardia, aritmie
- dispnea
- calo ponderale
- intolleranza al caldo e sudorazione eccessiva
- fini tremori muscolari
- aumento della frequenza dell'alvo
- astenia, facile esauribilità muscolare
- alterazioni oculari (oftalmopatia basedowiana)

PROBLEMI :

Questi segni e sintomi non sono necessariamente presenti tutti nel singolo paziente, sono aspecifici, possono essere ridotti nei pazienti giovani e negli anziani, possono essere mascherati da trattamenti farmacologici concomitanti.

La diagnosi di ipertiroidismo si basa sui dati di laboratorio (2, 3)

Racc. C livello IV



PRINCIPALI INDAGINI DI LABORATORIO

TSH

Il TSH ipofisario stimola la tiroide a produrre T4 e, in minor misura, T3. Nel siero lo 0.05% della T4 non è legata alle proteine di trasporto; questa frazione detta 'libera' (FT₄) viene assorbita dai tessuti ove è convertita in T3. La T3 e la T4 regolano a livello centrale la secrezione di TSH tramite un feed-back negativo.

Il dosaggio ultrasensibile di TSH (terza generazione) rappresenta il miglior singolo test di screening per l'ipertiroidismo. (3) Racc B livello IIa

Livelli di TSH <0.01 µU/mL ("soppressi") sono diagnostici di tale patologia, livelli di TSH ridotti, cioè compresi tra il limite inferiore del range di normalità (0.4) e 0.01, sono meritevoli di ulteriori indagini.

N.B. Alcune situazioni particolari sono rappresentate da:

- patologie acute gravi extratiroidee
- farmaci in grado di ridurre i valori di TSH (dopamina, steroidi ad alte dosi).
- sospetta patologia ipofisaria.

In questi casi il significato di ridotti valori di TSH deve essere interpretato, può essere necessario ripetere a distanza il dosaggio del TSH, valutare le concentrazioni delle frazioni libere degli ormoni tiroidei, valutare la funzione ipofisaria. (2)

FT₄

Valori elevati di tale ormone sono riscontrabili nell'ipertiroidismo da struma diffuso (m. di Basedow) e nelle forme secondarie ad assunzione di composti iodati o di tiroxina.

L'associazione di TSH "soppresso" (<0.1 µU/ml) ed elevati livelli di FT₄ consente di stabilire con sicurezza la diagnosi di ipertiroidismo (2) Racc B livello IIa

FT₃

Il dosaggio della FT₃ può essere necessario per confermare la diagnosi di ipertiroidismo in condizioni caratterizzate da prevalente ipersecrezione di questo ormone tiroideo (struma nodulare, tireotossicosi da assunzione di T3). (1, 2) Racc B Livello IIa



Anticorpi stimolanti il recettore del TSH

Valori elevati confermano la diagnosi di morbo di Basedow, nel quale svolgono un ruolo patogenetico. (4)

Anticorpi antitireoglobulina e antiperoxidasi tiroidea

Livelli elevati confermano la presenza di una patologia tiroidea autoimmune.(4)

Tireoglobulina

Utile solo per la diagnosi di **tireotossicosi factitia** (da assunzione di ormoni tiroidei) ove risulta indosabile. (5) Racc B livello IIb

Le indagini morfologiche e morfo-funzionali possono essere utili nella precisazione del tipo di ipertiroidismo (2)

Racc B livello IIa

Ecografia tiroidea

Consente di definire la sede, le dimensioni, la struttura della tiroide, nonché l'esistenza di patologia nodulare.

La sua esecuzione può permettere di precisare le cause dell' ipertiroidismo, dimostrando ad esempio ipoecogenicità diffusa nel morbo di Basedow o ipoecogenicità disomogenea nei casi di tiroidite subacuta.(6)

Ecografia color-Doppler

Consente di evidenziare la vascolarizzazione tiroidea, fornendo indicazioni sul grado e sul tipo di iperfunzione tiroidea.

Si ha ipervascolarizzazione diffusa nel morbo di Basedow, localizzata peri- e intranodulare nel caso di tessuto nodulare iperfunzionante; (6)

Scintigrafia tiroidea

Fornisce informazioni morfo-funzionali.

Può essere utile per evidenziare noduli iperfunzionanti ('caldi') in pazienti ipertiroidi con patologia nodulare dimostrata dall'indagine ecografica.(6)

Da non utilizzare indiscriminatamente per la diagnosi di ipertiroidismo in tutti i pazienti.

Captazione tiroidea del radioiodio

Può essere utilizzata per differenziare le forme di ipertiroidismo associate a bassa captazione (ipertiroidismo da assunzione di iodio, da amiodarone, tireotossicosi fattizia, tiroidite subacuta) da quelle con alta captazione (morbo di Basedow, struma uni- o plurinodulare iperfunzionante). (2)



Risonanza magnetica ipofisaria

Trova impiego solo nei rarissimi casi di ipertiroidismo centrale da adenoma ipofisario TSH-secerne. (7)

TERAPIA

Morbo di Basedow

Sono possibili tre opzioni terapeutiche:

A) TERAPIA FARMACOLOGICA

Da utilizzare sempre in prima istanza per normalizzare rapidamente le concentrazioni di ormoni tiroidei.

Racc. B, livello IIa

Si avvale di antitiroidei di sintesi quali metimazolo o propiltiouracile. E' in grado di indurre una **remissione stabile** dell'ipertiroidismo nel 30-50% circa dei pazienti, dopo un periodo adeguato di trattamento (12-24 mesi). (8)

Effetti collaterali:

maggiori (<1%): agranulocitosi (0.3% dei casi trattati), ittero colostatico, epatite tossica, anemia aplastica, trombocitopenia)

minori (1-5%): manifestazioni cutanee (rash, prurito, orticaria), disturbi gastrointestinali, granulocitopenia transitoria.

Segnalati casi di aplasia cutis in neonati di madri trattate con metimazolo.(1)

B) TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ¹³¹I

Utilizzabile con successo nella maggior parte dei pazienti con m. di Basedow e struma di moderate dimensioni. (1, 8)

Racc. B livello IIa

Determina la guarigione dall'ipertiroidismo nel 90% dei casi (1, 8)

Prevede una unica somministrazione orale del radioisotopo ¹³¹I.

Rappresenta la terapia di prima scelta nell'80% dei casi negli U.S.A. (9). In Europa viene utilizzata prevalentemente in caso di insuccesso della terapia farmacologica e nei pazienti con rischio operatorio elevato perché il suo impiego è stato finora limitato da timori di natura non scientifica (10).

Effetti collaterali: ipotiroidismo primario: a 5 anni il 30% dei pazienti trattati risulta ipotiroidico, a 10 anni oltre il 50%. (11,12). L'ipotiroidismo anche in questo caso come nel caso della terapia chirurgica, non è da considerarsi un effetto



avverso ma parte dell'azione terapeutica a garanzia dell'assenza di recidive di ipertiroidismo; inoltre è una condizione di facile trattamento con terapia sostitutiva con ormone tiroideo di sintesi (vedi trattamento dell'ipotiroidismo).

Effetti negativi: possibile comparsa o peggioramento di oftalmopatia basedowiana: può essere prevenuta dalla somministrazione di steroidi per os a dosi medie come dimostrato da studi clinici controllati. (13). Non vi è tuttavia accordo in letteratura sull'impiego di ^{131}I in pazienti con oftalmopatia in fase attiva (14) ; secondo alcuni autori la presenza di oftalmopatia basedowiana può rappresentare una indicazione alla terapia radiometabolica tenuto conto degli effetti negativi del protrarsi dell' ipertiroidismo o delle sue recidive a livello oculare (13). La scelta deve esser fatta caso per caso dall'endocrinologo tenuto conto della valutazione oftalmologica.

Non vi è evidenza di un aumentata incidenza di tumori tiroidei, di leucemie, di malformazioni congenite dopo radioiodio. Il radioiodio non deve essere somministrato a donne con gravidanza in corso, eventuali gravidanze devono essere iniziate almeno 6 mesi dopo la somministrazione del radiofarmaco. L' impiego del radiofarmaco nei pazienti sotto i 20 anni è controverso; in Italia non viene somministrato in genere in pazienti giovani, mentre negli U.S.A. il suo impiego in età giovanile è comune(1).

C) TERAPIA CHIRURGICA (tiroidectomia totale)

E' da utilizzare solo in casi selezionati (1):

- in pazienti con gozzo di notevoli dimensioni,
- in caso di contemporanea presenza di noduli tiroidei di natura indeterminata
- in pazienti con scarsa compliance al trattamento medico e che rifiutino la radioterapia

Racc B, livello IIa

Effetti collaterali:

ipoparatiroidismo, transitorio o permanente; lesione dei nervi ricorrenti. L'incidenza di tali effetti collaterali è principalmente legata all'esperienza del chirurgo. L'ipotiroidismo è un effetto atteso. (1).



Gozzo multinodulare tossico

a) TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I

Rappresenta la terapia di prima scelta. Valgono le considerazioni già espresse per i pazienti con m. di Basedow. (1)

Racc C livello IV

b) TERAPIA FARMACOLOGICA CON ANTITIROIDEI

Gli antitiroidei (metimazolo, propiltiouracile) vengono utilizzati come preparazione, per ottenere la normalizzazione degli ormoni tiroidei, in attesa della soluzione radiometabolica o chirurgica. (1)

Racc B livello IIa

c) TERAPIA CHIRURGICA (tiroidectomia totale)

Indicata (1) nei pazienti con

- struma di notevoli dimensioni,
- con noduli di natura incerta,
- in caso di rifiuto della terapia radiometabolica.

Racc B livello IIa

Adenoma autonomo tossico

a) TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I

Rappresenta la terapia di prima scelta.

Racc B livello IIa

L'incidenza di ipotiroidismo è nettamente inferiore che nel caso di struma diffuso o multinodulare iperfunzionante. (1)

b) TERAPIA CHIRURGICA (lobectomia)

Nel caso di adenomi di notevoli dimensioni, in caso di controindicazioni o rifiuto del paziente all'impiego del radioiodio. (1)



c) ALCOOLIZZAZIONE PERCUTANEA ECOGUIDATA

ha una efficacia sovrapponibile a quella del radioiodio nel caso di noduli di diametro massimo non superiore a 30 mm.

Racc. B livello IIa

Metodica ecografica interventistica messa a punto in Italia all'inizio degli anni '90; si basa sull'effetto di necrosi cellulare dell'etanolo iniettato per via percutanea ecoguidata nel tessuto tiroideo adenomatoso. Da impiegarsi in casi selezionati;. Si deve sottolineare che i risultati terapeutici e la sicurezza di impiego di questa metodica sono strettamente operatore-dipendenti. (15-17)

Iper-tiroidismo indotto da amiodarone

La terapia prevede:

- Sospensione della somministrazione di amiodarone.
- Somministrazione di antitiroidei di sintesi e perclorato di potassio.
- Glucocorticoidi per os (18)

Iper-tiroidismo in corso di tiroidite subacuta

Condizione transitoria, autolimitantesi. Essendo dovuta alla dismissione in circolo di ormoni tiroidei preformati da parte delle cellule tiroidee danneggiate dal processo flogistico **non si avvale** della somministrazione di antitiroidei di sintesi. Utile la terapia sintomatica con steroidi e betabloccanti. (19)

Iper-tiroidismo in gravidanza

Il trattamento deve essere rivolto alla normalizzazione degli ormoni tiroidei utilizzando le dosi minime efficaci di antitiroidei di sintesi. (1)

Racc C livello IV

Nel terzo trimestre di gravidanza si assiste spesso ad un miglioramento spontaneo dell'ipertiroidismo che permette una riduzione e talora una sospensione della terapia tireostatica (1).

E' possibile un ri-aggravamento dell'ipertiroidismo dopo il parto, pertanto:

E' necessario rivalutare le pazienti 6 settimane dopo il parto.(1)

Racc C, livello IV



Per la possibile comparsa di ipertiroidismo neonatale da passaggio transplacentare di anticorpi tireostimolanti:

I nati da madri con m. di Basedow devono essere tenuti sotto osservazione (1)

Racc C, livello IV

Crisi tireotossica

Condizione minacciosa per la **sopravvivenza** del paziente.

- Può richiedere il trasferimento del paziente in strutture di cure intensive .
- Richiede la stretta collaborazione tra endocrinologo e specialisti di cure intensive.

Il trattamento si avvale di :

- misure di supporto
- trattamento delle cause precipitanti la crisi
- somministrazione di farmaci che :
inibiscono la sintesi di ormoni tiroidei
riducono la dismissione degli ormoni tiroidei dalla tiroide
riducono gli effetti degli ormoni tiroidei al livello periferico.

Si impiegano pertanto (1, 20):

- idratazione e.v.
- misure per la correzione della ipertermia e delle affezioni non tiroidee associate
- antitiroidei di sintesi
- ioduro
- beta-bloccanti
- glucocorticoidi e.v.

Racc B livello IIb

Ipertiroidismo Subclinico

Definizione: Condizione caratterizzata da valori persistentemente ridotti di TSH ma con concentrazioni normali di ormoni tiroidei.

Prevalenza: Varia in letteratura tra 0.2% nei maschi e 11.8% nelle femmine in funzione dell'età, sesso, tipo di popolazione studiata, dosaggio di TSH utilizzato, introito di iodio, ecc. (21)

Cause: Possono essere le stesse dell'ipertiroidismo franco.

Evoluzione: I pazienti con struma nodulare hanno un rischio maggiore di evolvere verso l'ipertiroidismo franco, ma la maggior parte dei pazienti in cui la condizione è stata diagnosticata incidentalmente non compaiono segni o sintomi di ipertiroidismo a successive valutazioni. Negli studi di screening della funzione tiroidea applicati alla popolazione generale la percentuale di progressione



dall'ipertiroidismo subclinico a quello clinico è 0% nei maschi e 1.5% nelle femmine. (22)

Problemi:

Significato clinico: nei pazienti anziani l'ipertiroidismo subclinico rappresenta un fattore di rischio per la fibrillazione atriale; nelle donne in età menopausale può aggravare l'osteoporosi(8).

Non è indicato intervento terapeutico: Da una ricerca MEDLINE condotta dal 1970 al 1996 risulta che non esistono RCTS che dimostrino che il trattamento precoce dell'ipertiroidismo subclinico prevenga queste complicazioni nè che migliori lo stato funzionale o la qualità di vita di questi pazienti. (22)

Allo stato attuale i benefici derivanti dal trattamento dei pazienti con ipertiroidismo subclinico sono pertanto solo teorici e la scelta di effettuarlo o meno deve essere individualizzata tenendo conto dell'età del paziente, sesso, fattori di rischio coronarici, stato di mineralizzazione ossea, ecc.

Racc.C livello IV

Raccomandazioni:

Controllo a distanza della funzione tiroidea (talora la riduzione del TSH è transitoria). In caso di conferma di ipertiroidismo subclinico nella maggior parte dei casi è sufficiente il follow-up, per evidenziare l'eventuale comparsa di ipertiroidismo franco.

In casi selezionati (pazienti a rischio per età avanzata, grave osteoporosi, tachiaritmie pregresse o in atto) può essere indicato un intervento terapeutico (tireostatici, radioiodio) a seconda della patologia tiroidea di base. (21,22)



IPOTIROIDISMO

Sindrome clinica causata dalla carenza di ormoni tiroidei.

L'entità dei segni e dei sintomi è correlabile alla durata della malattia, ai livelli di ormoni tiroidei circolanti e alle condizioni cliniche del paziente.

Si distingue un **ipotiroidismo primario**, da deficit primitivo a livello tiroideo, (assai frequente) ed un **ipotiroidismo secondario** (molto raro) dovuto a deficit nella secrezione di TSH ipofisario (Tab.2).

La **causa più comune** di ipotiroidismo è la tiroidite autoimmune (23)

Tabella 2 Cause principali di ipotiroidismo.

IPOTIROIDISMO PRIMARIO	FREQUENZA
Tiroidite autoimmune (di Hashimoto)	Il più comune
Per ablazione del tessuto tiroideo: da tiroidectomia da radioterapia metabolica da radioterapia esterna	Frequente
Da farmaci: tireostatici litio composti iodati (amiodarone)	Abbastanza frequente
Da disormogenesi	Raro
Da tiroidite subacuta (transitorio)	Frequente
Da deficit endemico di iodio	Raro in Italia
IPOTIROIDISMO SECONDARIO	
Da patologia espansiva diencefalo-ipofisario, interventi neurochirurgici, radioterapia	Abbastanza frequente
DA RESISTENZA PERIFERICA AGLI ORMONI TIROIDEI	Raro



DIAGNOSI

Una accurata raccolta anamnestica ed un attento esame clinico sono fondamentali nella diagnosi di ipotiroidismo (1)

Racc.B livello IIa

I segni e sintomi guida di sospetto ipotiroidismo sono:

- astenia e adinamia
- secchezza della cute
- sonnolenza
- eloquio rallentato
- edema palpebrale
- intolleranza al freddo
- disturbi della memoria
- stipsi

PROBLEMI:

Questi segni e sintomi sono aspecifici, non sono necessariamente presenti tutti nel singolo paziente.

La diagnosi di ipotiroidismo si basa sui dati di laboratorio (2, 3)

Racc. B livello IIa

Le indagini di laboratorio sono:

Dosaggio del **TSH** serico:

Nell'ipotiroidismo primario i livelli del TSH (che risulteranno aumentati) costituiscono l'indicatore più sensibile dello stato di ipofunzione tiroidea. (2, 3)

Racc B livello IIa

N.B. Nelle forme di ipotiroidismo secondario (centrale) il TSH può essere basso, inappropriatamente normale o insufficientemente elevato a fronte di valori ridotti di FT₄ (1, 2).

FT₄:

Inferiore alla norma in tutte le condizioni di ipotiroidismo



FT3:

In genere ridotta, ma **può essere normale** nelle forme moderate di ipotiroidismo (1-3).

Anticorpi antitireoglobulina e antiperossidasi tiroidea:

Se elevati indicano l'origine autoimmune dell'ipotiroidismo. La ricerca di altri autoanticorpi organo-specifici evidenzia eventuali associazioni con altre malattie autoimmuni (23).

TRH test

Il TRH è il releasing hormone ipotalamico del TSH; la sua somministrazione e.v. (200µg) permette di valutare la secrezione ipofisaria di TSH; utilizzabile nelle forme di ipotiroidismo centrale in cui evidenzia risposte anomale del TSH (24).

Le indagini morfologiche possono essere utili nella precisazione del tipo di ipotiroidismo (6).

Racc C livello IV

Ecografia tiroidea

Fornisce indicazioni sulla presenza, dimensioni e struttura ghiandolare; caratteristico il pattern di ipoecogenicità nel caso di tiroiditi croniche autoimmuni.

RMN e TAC della regione ipofisaria

Utili nella valutazione diagnostica delle forme di ipotiroidismo di origine centrale

Scintigrafia tiroidea

Non deve essere utilizzata per la diagnosi di ipotiroidismo.

TERAPIA

Il farmaco di prima scelta è la L-tiroxina sintetica (LT₄) (1).

I prodotti a base di ormoni tiroidei estrattivi non dovrebbero essere utilizzati.

Racc C livello IV

La LT₄ garantisce una precisa determinazione della quantità di ormone somministrato, non presenta variazioni del contenuto ormonale da lotto a lotto, ed assicura pertanto una stabilità dei livelli di ormoni circolanti.

La LT₄ somministrata per os viene trasformata dall'organismo nell'ormone metabolicamente attivo, la T₃, ripristinando così i processi fisiologici di trasformazione da pro-ormone (T₄) in ormone (T₃).



La somministrazione di LT_4 avviene in dose unica, al mattino. Il fabbisogno di un adulto è di circa $2.1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$. In età pediatrica le dosi possono essere sino a $4 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$; nei pazienti anziani le dosi possono essere ridotte a $1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$

Nei **soggetti anziani e nei cardiopatici** la terapia sostitutiva con LT_4 deve essere avviata con gradualità, iniziando con dosi ridotte gradualmente incrementate nell'arco di alcune settimane.

Nelle **donne ipotiroidiche che entrano in gravidanza** può essere necessario aumentare la dose di LT_4 per mantenere livelli normali di TSH (66). I danni neonatali (ridotto sviluppo psicomotorio) legati ad un inadeguato trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo materno rendono necessario un attento monitoraggio della funzione tiroidea in gravidanza (67).

L'impiego, per periodi limitati di tempo, di T_3 sintetica viene riservato a casi particolari in cui risultino utili la sua prontezza d'azione e la ridotta emivita. (wash-out di terapia TSH soppressiva prima della valutazione scintigrafica e nella ripresa della terapia TSH-soppressiva in pazienti con tumori tiroidei).

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

- Il monitoraggio della terapia sostitutiva con LT_4 si basa sul dosaggio del TSH (1), (ad eccezione delle forme di ipotiroidismo secondario in cui è necessario il dosaggio della FT_4).
- La determinazione di TSH deve essere eseguita dopo 6-8 settimane dall'inizio della terapia (o dalla modificazione posologica); raggiunti livelli normali di TSH è sufficiente valutare i livelli di TSH ogni 12 mesi (1).
- Occorre tenere presente la possibilità che altri farmaci quali colestiramina, ferro solfato, sucralfato, antiacidi contenenti sali di alluminio possano ridurre l'assorbimento della LT_4 ; la fenitoina e la carbamazepina possono accelerare il metabolismo della T_4 , rendendo necessario un aumento della posologia (1).



DIAGNOSTICA DEL NODULO TIROIDEO

PREVALENZA

La prevalenza dei noduli tiroidei dipende dalla popolazione studiata e dalla sensibilità del metodo di rilevazione; noduli palpabili erano stati riscontrati nell'1.5% degli uomini e nel 6.4% delle donne di età compresa tra 30 e 59 anni nello studio di Framingham. All'esame autoptico noduli tiroidei sono riscontrabili fino al 50% dei casi, di cui il 35% con un diametro maggiore di 2 cm. All'ecografia sono stati riportate percentuali di noduli tiroidei in soggetti apparentemente eutiroidei in percentuali comprese tra il 18% e il 67% dei casi esaminati. La prevalenza dei noduli aumenta notevolmente con l'aumentare dell'età. (25, 26).

PROBLEMI

Necessità di diagnosticare i pazienti con carcinoma tiroideo, che rappresentano il 5-6% di tutti i noduli tiroidei senza sottoporre tutti i pazienti con riscontro clinico o strumentale (ecografico) di nodulo tiroideo ad esami costosi, inutili, invasivi, potenzialmente dannosi.

N.B.:L'avvio iniziale dei pazienti con noduli tiroidei allo specialista endocrinologo prima di effettuare indagini diagnostiche permette una riduzione dei costi e una diagnosi migliore.

L'incidenza di carcinomi tiroidei in pazienti con noduli tiroidei è più elevata in

- età pediatrica
- soggetti di età <30 anni o > 60 anni, soprattutto se di sesso maschile. (27)

Costituiscono **elementi sospetti per la presenza di carcinoma tiroideo** (27):

- Anamnesi positiva per irradiazione sul collo
- Linfadenopatia laterocervicale
- Rapida crescita dimensionale
- Disfonia, disfagia
- Aumentata consistenza del nodulo
- Familiarità positiva per ca. tiroideo.

INDAGINI DI LABORATORIO

- **FT₃, FT₄, TSH**: indicano se il nodulo è associato a ipotiroidismo, eutiroidismo o ipotiroidismo.
-
- **Calcitonina**: dimostra o esclude la diagnosi di carcinoma midollare (28)
-
- **Anticorpi antitireoglobulina e antiperossidasi**: indicano la presenza di una tiroidite di Hashimoto (23)



INDAGINI RADIOLOGICHE E SCINTIGRAFICHE

- **Ecografia tiroidea:** evidenzia se il nodulo è singolo o nel contesto di struma multinodulare; evidenzia le dimensioni del nodulo e la sua struttura (solida, a contenuto cistico, mista); evidenzia le caratteristiche strutturali del parenchima extanodulare; evidenzia linfadenopatie locoregionali; valuta le modificazioni dimensionali del nodulo nel tempo; evidenzia caratteristiche morfologiche sospette (margini irregolari, sfumati, ipoecogenicità, microcalcificazioni) (27, 29, 30, 31).

N.B: Non esistono aspetti ecografici che possano essere considerati specifici per la diagnosi di carcinoma tiroideo; l'unica indicazione ecografica attendibile di malignità è data dalla evidenza di invasione nelle strutture contigue, e di metastasi ai linfonodi cervicali (31).

- **Eco-Color-Doppler:** fornisce informazioni sulla vascolarizzazione del nodulo; una intensa vascolarizzazione intranodulare può essere sospetta per la natura maligna del nodulo ma può essere presente anche in noduli di natura benigna quali gli adenomi autonomi iperfunzionanti (31, 32.)
- **Radiografia del collo:** evidenzia deviazioni e compressioni tracheale causati dalla presenza di struma.
- **TAC e RMN del collo:** visualizzano gli strumi retrosternali e i loro rapporti con i grossi vasi definendo quegli aspetti morfologici che non possono essere visualizzati dagli ultrasuoni.
- **Scintigrafia tiroidea:** indica se il nodulo è 'autonomamente funzionante' (nodulo 'caldo'), 'non funzionante' (nodulo 'freddo'), o isocaptante rispetto al parenchima extranodulare.

AGOASPIRATO TIROIDEO

E' il metodo di indagine preoperatorio più efficace per la diagnosi differenziale tra noduli benigni e noduli maligni tiroidei (30).

Racc B Livello IIa

Nei diversi lavori in letteratura la sensibilità [veri positivi/(veri positivi + falsi negativi)] è compresa tra il 65% e il 98%, la specificità [veri negativi/(veri negativi + falsi positivi)] tra il 72% e il 100% (30). Tali variazioni derivano da come il citologo calcola i risultati 'sospetti'; se essi sono considerati positivi, la sensibilità aumenta e la specificità diminuisce; se sono considerati negativi la specificità aumenta e la sensibilità diminuisce. Globalmente su una serie di oltre 18.000 casi è stata calcolata una sensibilità dell'83% e una specificità del 92%, il che si traduce in una **accuratezza** diagnostica di oltre il 95% (30).

PROBLEMI:



- I risultati dell'indagine citologica sono condizionati dall'appropriatezza del campionamento e dall'esperienza del citologo.
- In una percentuale sensibile (compresa tra il 2% e il 21% nella letteratura) il campione cellulare risulta inadeguato ai fini della diagnosi citologica (scarsa cellularità, componente ematica).
- Nel caso di neoformazioni follicolari non è possibile la diagnosi differenziale tra forme benigne (adenomi) e forme maligne (carcinomi) che emerge solo a livello istologico (: sul pezzo operatorio) con la dimostrazione o meno di angioinvasività e invasione della capsula; in questi casi(dal 5% al 23% delle indagini) la diagnosi è di 'neoplasia follicolare non meglio precisata', o risultato 'indeterminato' (30).



NODULI TIROIDEI BENIGNI

Terapia TSH-soppressiva del nodulo tiroideo benigno

Si basa sull'assunto che la crescita del nodulo sia TSH-dipendente. La somministrazione di dosi TSH-soppressive di ormone tiroideo potrebbe essere efficace nel ridurre la crescita (o le dimensioni) del nodulo benigno tiroideo.

Tale effetto è controverso: La maggior parte degli studi condotti dal 1950 al 1980 soffrono di errori metodologici (eterogeneità dei noduli trattati, misurazione imprecisa delle dimensioni degli stessi, spesso non ecografica, definizione imprecisa di risposta terapeutica positiva, soppressione del TSH non documentata, ecc. Per tali motivi la percentuale di successo riportata varia tra lo 0 e il 60%. (63)). Risultati contrastanti sono stati riportati anche in studi più recenti condotti con maggior rigore; alcuni hanno evidenziato una riduzione del volume del nodulo > 50% del volume basale in una proporzione maggiore di pazienti trattati con LT₄ rispetto ai pazienti di controllo (33, 34) mentre altri non hanno documentato differenze significative (35-38).

Una metanalisi pubblicata nel 1998 (ricerca condotta su Medline nel periodo 1985-1997, i cui criteri di inclusione erano: studi clinici prospettici controllati con dosi TSH-soppressive di LT₄, follow up di almeno 6 mesi, valutazione ecografica del volume dei noduli tiroidei ha identificato 7 studi, per un totale di 242 pazienti (18 maschi, 224 femmine, età media 42 anni) trattati con LT₄ a dosi comprese tra 1.7 e 3 µg/Kg/die e 171 pazienti di controllo (13 maschi, 158 femmine, età media 42 anni), con follow up compreso tra 6 e 24 mesi. (39).

La percentuale di pazienti con riduzione del volume del nodulo > del 50% rispetto al basale dopo un anno era superiore nei pazienti trattati con LT₄ (media 26.5%; range 14.3-39.1) che nei pazienti di controllo (media 12.3%; range 0-20) in 6 dei 7 studi: la significatività statistica era raggiunta solo in due di questi studi.

La valutazione cumulativa dei risultati indicava che la terapia TSH soppressiva con LT₄ nel **ridurre il volume** dei noduli era efficace
Racc A livello la

In soli 4 studi era riportato il numero di pazienti in cui il volume del nodulo aumentava più del 50% dopo il follow up; la percentuale di pazienti in cui si aveva tale aumento era maggiore nei pazienti di controllo (media 17,3%; range 12-22%) che nei pazienti trattati con LT₄ (media 8.1%; range 0-13.7%).

La valutazione cumulativa indicava che la terapia con LT₄ è efficace nel **prevenire la crescita** dei noduli tiroidei (39)
Racc A livello la

Occorre tuttavia tenere presente che una riduzione spontanea delle dimensioni dei noduli tiroidei benigni è possibile nel 22-50% dei pazienti esaminati (63, 65).



N.B.: Nell'impiego di dosi relativamente elevate di LT_4 occorre tenere presente il rischio di effetti collaterali a livello cardiovascolare e, nelle pazienti in età postmenopausale, a livello osseo. Una metanalisi condotta nel 1996 in 409 donne in menopausa ha dimostrato una riduzione della densità ossea dopo una media di 9,6 anni di terapia TSH-soppressiva con LT_4 (40).

Per una migliore definizione del problema occorre inoltre meglio precisare le motivazioni del trattamento:

- riduzione delle dimensioni del nodulo di per sè
- riduzione delle dimensioni del nodulo allo scopo di ridurre la sintomatologia compressiva da esso causata
- prevenzione della trasformazione del nodulo da benigno a maligno
- verifica della natura benigna del nodulo
- prevenzione di un progressivo aumento delle dimensioni del nodulo
- prevenzione della comparsa di nuovi noduli.
- riduzione delle dimensioni del nodulo a scopo estetico.

La maggior parte dei noduli tiroidei è di dimensioni limitate e non determina sintomatologia compressiva né alterazioni estetiche di rilievo. In questi casi non è definibile quale sia il vantaggio atteso da una riduzione delle dimensioni del nodulo.

Non esiste nessuna dimostrazione che la terapia con LT_4 prevenga la trasformazione in senso neoplastico di un nodulo tiroideo citologicamente benigno (63).

La diagnosi citologica di natura di un nodulo tiroideo è un metodo affidabile, con una assai bassa percentuale di falsi negativi; per la possibile presenza di recettori per il TSH in tessuti neoplastici tiroidei la terapia TSH-soppressiva con LT_4 può ridurre le dimensioni del 15% dei noduli tiroidei di natura maligna (63); inoltre la mancata riduzione in corso di LT_4 non implica certo la natura maligna del nodulo. Pertanto la terapia TSH-soppressiva con LT_4 non deve essere utilizzata nella diagnosi di natura del nodulo tiroideo.

Studi prospettici a lungo termine hanno evidenziato una riduzione spontanea delle dimensioni dei noduli tiroidei benigni fino al 50% dei casi, il mantenimento di dimensioni invariate nel 20% dei casi ed un aumento delle dimensioni nel 30% dei casi (65).

CONCLUSIONI

Allo stato attuale delle conoscenze un tentativo limitato nel tempo (12 mesi) di terapia TSH-soppressiva con LT_4 (mantenendo i valori di TSH compresi tra 0.1 e 0.5 $\mu U/mL$) può essere proposto in pazienti selezionati:



- con noduli citologicamente benigni, di dimensioni tali da creare sintomi compressivi e/o problemi estetici, che abbiano dimostrato un incremento dimensionale nel tempo o una mancata riduzione spontanea
- privi di rischio cardiovascolare e in età premenopausale se di sesso femminile).

Il trattamento dovrebbe essere proseguito nei pazienti con dimostrazione ecografica 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 (63, 64).

NODULI TIROIDEI BENIGNI CISTICI

Le vere cisti tiroidee, caratterizzate da una parete di epitelio squamoso o colonnare, sono assai rare (41). I cosiddetti noduli cistici tiroidei rappresentano invece la degenerazione cistica di noduli colloidali o di iperplasia e costituiscono il 15-25% degli strumi uninodulari (25).

Problemi:

- La reale prevalenza di lesioni maligne tra i noduli cistici tiroidei è controversa, variando in letteratura dal 3% al 25% (42).
- La semplice agoaspirazione del liquido è seguita dalla recidiva della componente liquida in una percentuale sino al 90% dei casi (43).
- La terapia soppressiva con ormone tiroideo non risulta in genere efficace (44).

Nel caso di lesioni cistiche di dimensioni contenute, con paziente asintomatico e diagnosi citologica di benignità è consigliabile eseguire un semplice follow-up ecografico, tenuto anche conto che alcuni noduli cistici possono riassorbirsi spontaneamente (47).

Nel caso di lesioni di dimensioni tali da causare problemi estetici e/o compressivi, recidivate dopo uno o più agoaspirati pur in presenza di esame citologico di benignità può essere consigliata la soluzione chirurgica (lobectomia nel caso di nodulo unico o di struma multinodulare monolaterale, tiroidectomia subtotale nel caso di struma multinodulare bilaterale).



L' alcoolizzazione percutanea ecoguidata* è efficace nel ridurre in maniera stabile le dimensioni dei noduli cistici tiroidei nell'80-95% dei casi (42, 45, 46). Pertanto può essere considerata la soluzione terapeutica di prima scelta nel caso di lesioni cistiche con citologia di benignità e meritevoli di trattamento, nelle strutture ove tale metodica sia praticata con sufficiente esperienza.

Racc B livello IIa

*(aspirazione della componente liquida sotto guida ecografica ed iniezione di alcool etilico assoluto a scopo sclerotizzante)



TUMORI TIROIDEI

CLASSIFICAZIONE

TUMORI PRIMITIVI

- Carcinomi di origine follicolare:
ca. papillare
ca. follicolare
ca. anaplastico (indifferenziato)
- Carcinomi di origine parafollicolare (cellule C):
ca. midollare tiroideo

TUMORI METASTATICI

(rene, mammella, polmone, melanoma, colon, stomaco, pancreas, capo e collo, m. di Hodgkin, linfoma)

FATTORI PROGNOSTICI

Diversi sono gli schemi prognostici realizzati per definire i fattori di rischio nei pazienti con tumori tiroidei. La classificazione della American Joint Committee on Cancer (AJCC) è basata sul sistema TNM, che si basa sulla definizione di tre parametri: l'estensione del tumore (T), l'interessamento metastatico dei linfonodi regionali (N), le metastasi a distanza (M). T1 sono i tumori di diametro non superiore a 1 cm, T2 >1 cm e < 4 cm, T3 > 4 cm; T4 con invasione della capsula tiroidea. N0 in assenza di metastasi linfonodali, N1 con presenza di metastasi linfonodali, M0 senza metastasi a distanza, M1 con metastasi a distanza.

Sono così possibili 16 categorie TNM. L'AJCC ha raggruppato queste categorie in 4 stadi (Tab.3), tenendo presente anche la diagnosi istologica e l'età poichè indicatori prognostici di recidiva di malattia tumorale e di morte correlata (48).

Tabella 3. Stadiazione dei carcinomi tiroidei secondo l'American Joint Committee on Cancer.

Stadio	papillari o follicolari		midollari	anaplastici
	età < 45	età ≥ 45	tutte le età	tutte le età
I	M0	T1	T1	...
II	M1	T2-3	T2-4	...
III	...	T4 o N1	N1	...
IV	...	M1	M1	tutti

Tenendo presenti anche altri elementi quali i sottotipi istologici e la completezza della resezione chirurgica del tumore, negli ultimi 20 anni sono state realizzati diversi schemi per la definizione del gruppo di rischio (Tab. 4).



L'impiego di questi schemi facilita la classificazione del singolo paziente in una particolare categoria di rischio sulla base di dati disponibili già nella prima giornata del post-operatorio. E' così possibile attribuire la maggior parte (80-85%) dei pazienti con tumori differenziati della tiroidei di origine dalle cellule follicolari alla categoria a basso rischio di mortalità specifica. (27, 29). I pazienti ad alto rischio di recidiva di tumore (se non di morte correlata) sono i pazienti giovani (<16 anni), i pazienti di età > 45 anni, quelli con alcuni sottotipi istologici (tra i ca. papillari quelli con le varianti colonnari e sclerosanti; tra i follicolari le forme invasive e quelle poco differenziate, ed i carcinomi a cellule di Hurtle), quelli di maggiori dimensioni, quelli con estrinsecazione oltre la capsula tiroidea e con metastasi linfonodale). Sia il trattamento che il follow-up dovrebbero tenere conto degli indicatori prognostici (27)

Tabella 4. Variabili prognostiche utilizzate nei diversi schemi per la definizione delle categorie di rischio in pazienti con carcinomi tiroidei di origine dalle cellule follicolari. (modificata da ref. 29)

VARIABILI PROGNOSTICHE	Byar (49)	Hay (50)	Cady (51)	DeGroot (52)	Hay (53)	Mazzaferri (54)	Shaha (55)
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE							
età	X	X	X	...	X	...	X
sexo	X	...	X
CARATTERISTICHE DEL TUMORE							
dimensioni	...	X	X	X	X	X	X
multicentricità	X	...
grado istologico	...	X	X
tipo istologico	X	^	X	...	^	...	X
invasione extratiroidea	X	X	X	X	X	X	X
metastasi linfonodali	X	...	X	X
metastasi a distanza	X	X	X	X	X	X	X
CARATTERISTICHE CHIRURGICHE							
resezione incompleta	X

X : variabile utilizzata nella definizione di gruppo di rischio

...: variabile non utilizzata

^: schema messo a punto solo per i carcinomi papillari



TERAPIA DEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO

TERAPIA CHIRURGICA

Lo scopo dell'intervento chirurgico è quello di rimuovere tutto il tessuto tumorale ed i linfonodi cervicali interessati dalla neoplasia (27).

Racc C livello IV

Ca. papillifero

N.B. Spesso di origine multicentrica e bilaterale. Diffonde prevalentemente per via linfatica ai linfonodi locoregionali .

La scelta del tipo di chirurgia è controversa:

- lobectomia
- tiroidectomia totale
- tiroidectomia 'near-total'(asportazione totale del lobo contenente il tumore, asportazione del lobo controlaterale quasi totale, lasciando un sottile residuo di tessuto, 2-3 g., per garantire la vascolarizzazione delle paratiroidi).

Non vi sono prove definitive che la mortalità e le percentuali di recidive di ca. siano inferiori nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale rispetto a quelli sottoposti a tiroidectomia parziale (56).

Secondo la AACE la tiroidectomia 'near total' è probabilmente la procedura ottimale nel trattamento di base del ca. papillare tiroideo' (29). Sicuramente tale procedura facilita il follow-up (27).

Racc B livello IIb

Ca. follicolare

Nel caso di un nodulo tiroideo la cui diagnosi citologica sia di 'neoplasia' follicolare la probabilità che si tratti di un carcinoma è del 10-25%; pertanto la soluzione chirurgica in prima istanza è rappresentata dalla lobectomia; in caso di diagnosi istologica di carcinoma follicolare si procede in un secondo tempo ad un reintervento per completare la tiroidectomia (29).

Ca. midollare tiroideo

E' indicata la tiroidectomia totale ed asportazione dei linfonodi pericorrenziali, con il tessuto cellulo-adiposo sino al residuo timico superiore bilateralmente (29).



TERAPIA ADIUVANTE

Ablazione radiometabolica con ^{131}I del tessuto tiroideo residuo dopo la tiroidectomia, nel caso di tumori di origine dalle cellule follicolari.

Offre i seguenti vantaggi:

- distrugge eventuali foci occulti di microcarcinoma presenti nel tessuto tiroideo residuo;
- facilita l'identificazione scintigrafica di eventuali recidive di neoplasia;
- permette l'impiego della tireoglobulina come marker di tumorale (27).

L'utilità dell'impiego di tale procedura indiscriminatamente in tutti i pazienti è controversa; nei casi a basso rischio, non è dimostrato che migliori l'outcome (27, 29). Nei pazienti ad alto rischio determina una riduzione delle recidive e della mortalità (52, 54).

TERAPIA TSH SOPPRESSIVA

Si basa sulla somministrazione di dosi sovr fisiologiche di T_4 :

Razionale: la soppressione della secrezione di TSH depriva le cellule di origine follicolare di uno stimolo di crescita.

Nell'analisi univariata determina una riduzione della mortalità tumore-correlata in pazienti con forme papillari; in alcune casistiche tale effetto sembra limitato ai pazienti di età superiore ai 50 anni; in altri studi la sua efficacia non è significativa nei pazienti con ca, papillare stratificati in base ad altri fattori di rischio. In diversi studi è stata dimostrata una riduzione delle recidive sia in ca. papillare sia in ca. follicolare. (29, 57, 58).

La dose efficace negli adulti è compresa tra 2.2 e 2.8 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$; nei bambini sono necessarie dosi maggiori (27).

L'adeguatezza della dose di LT_4 viene verificata dosando i valori di TSH. Con i metodi più recenti di dosaggio ultrasensibile di TSH si può avere come obiettivo il mantenimento di valori compresi tra 0.1 e 0.4 $\mu\text{U}/\text{ml}$ nei pazienti a basso rischio e $< 0.1 \mu\text{U}/\text{ml}$ (vicini a 0.01 $\mu\text{U}/\text{ml}$) nei pazienti ad alto rischio, associati a valori normali di FT_3 (27).

Nei pazienti con ca. midollare la terapia TSH-soppressiva con LT_4 non è indicata.

RADIOTERAPIA ESTERNA

Raramente utilizzata nel trattamento iniziale.

Può essere utile in forme scarsamente differenziate non fissanti il radioiodio.

Di impiego diffuso nelle forme di ca. anaplastico e in pazienti con linfoma primitivo tiroideo (27, 29, 59).

CHEMIOTERAPIA

Nelle forme differenziate trova impiego solo in tumori non aggredibili chirurgicamente, non responsivi al radioiodio, non responsivi alla radioterapia



esterna. Nessuno schema ha dimostrato una particolare efficacia. Nelle forme anaplastiche si usa, con scarsissimi risultati, in associazione alla chirurgia e alla radioterapia esterna (29).

FOLLOW-UP

Tireoglobulina

La tireoglobulina è una glicoproteina prodotta solo dalle cellule follicolari tiroidee, sia normali sia neoplastiche.

Il riscontro in circolo di valori misurabili di tireoglobulina in pazienti operati (e sottoposti ad ablazione di eventuale residuo con ^{131}I) segnala la persistenza o la recidiva di malattia (27, 29, 60, 61).

E' consigliabile eseguire il dosaggio della tireoglobulina ogni 6 mesi per i primi tre anni, quindi ad intervalli annuali (62).

N. B.: Occorre tenere presente che il dosaggio di tireoglobulina può essere alterato dalla presenza di anticorpi antitireoglobulina, presenti sino al 15% dei pazienti con ca. tiroideo. Per tale motivo occorre dosare anche tali anticorpi e conoscere i loro effetti sul metodo di dosaggio di tireoglobulina impiegato. E' interessante notare che il titolo di questi autoanticorpi diminuisce nel tempo e dopo mesi o anni l'interferenza con il dosaggio di tireoglobulina viene meno (27).

Valutazione clinica ed ecografica

La palpazione del collo (regione tiroidea e linfonodi regionali) deve essere eseguita periodicamente.

La valutazione ecografica deve essere eseguita nei pazienti ad alto rischio e nel caso di sospetto clinico o laboratoristico (27, 29).

Racc C livello IV

Radiografia del torace

Non necessaria come esame di routine in assenza di valori dosabili di tireoglobulina; pressochè tutti i pazienti con radiografia anomala hanno livelli dosabili di tireoglobulina (27).

^{131}I total body scan



Dipende dalla capacità del tessuto neoplastico tiroideo di fissare il radioisotopo in presenza di alti valori di TSH, ottenuti dopo sospensione della somministrazione di LT4 per 4-6 settimane.

I pazienti devono essere istruiti a non assumere sostanze contenenti iodio che interferirebbe con il test.

Occorre escludere la presenza di gravidanza.

Si somministrano da 2 a 5 mCi (74-185 MBq) di ^{131}I ; dosi superiori potrebbero ridurre l'uptake e quindi l'effetto terapeutico di una successiva dose 'siderante' di ^{131}I (27, 29).

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Dal 5 al 20% dei pazienti con carcinomi differenziati tiroidei presentano recidive locali o regionali (27). Le opzioni terapeutiche possibili sono:

Reintervento

Proponibile nel caso di recidive nel collo o nel mediastino palpabili o visualizzabili con l'ecografia o la TAC.

Lesioni nelle ossa lunghe possono talora essere prese in considerazione per la asportazione chirurgica, come pure può essere considerato un intervento di decompressione e stabilizzazione nel caso di interessamento vertebrale. (29)

^{131}I

I pazienti con metastasi captanti il ^{131}I devono essere trattati con il radiofarmaco. Nel caso di metastasi linfonodali si somministrano da 100 a 175 mCi (3.700 –6475 MBq).

Racc C livello IV

Nel caso di recidive locali con invasione tissutale si somministrano da 150 a 200 mCi (5550 – 7400 MBq) o , nel caso di pazienti a basso rischio, 100 mCi (3700 MBq).

Nei pazienti con metastasi a distanza si somministrano 200 mCi (7400 MBq) (29).

Dosi inferiori (1 mCi = 37 MBq /Kg) si somministrano in età pediatrica (27).

Da 4 a 10 giorni dopo la dose di ^{131}I si deve effettuare un total body scan per documentare l'entità della fissazione del radiofarmaco (29).

In circa il 25% dei casi si visualizzano così anche lesioni non evidenziate nella scintigrafia diagnostica pre-terapia.

Dal 10 al 50% dei pazienti con total body scan diagnostico negativo e livelli di tireoglobulina elevati (10 ng/ml) la scintigrafia dopo dose terapeutica di ^{131}I evidenzia metastasi polmonari o ossee (29).



Radioterapia esterna

Indicata nel caso di:

- lesioni nel collo non suscettibili di terapia radiometabolica (per mancata fissazione del radioiodio) e la cui asportazione chirurgica sia considerata troppo a rischio (29).
- metastasi ossee, a scopo sintomatico (29).

Chemioterapia

In generale la chemioterapia non è efficace.

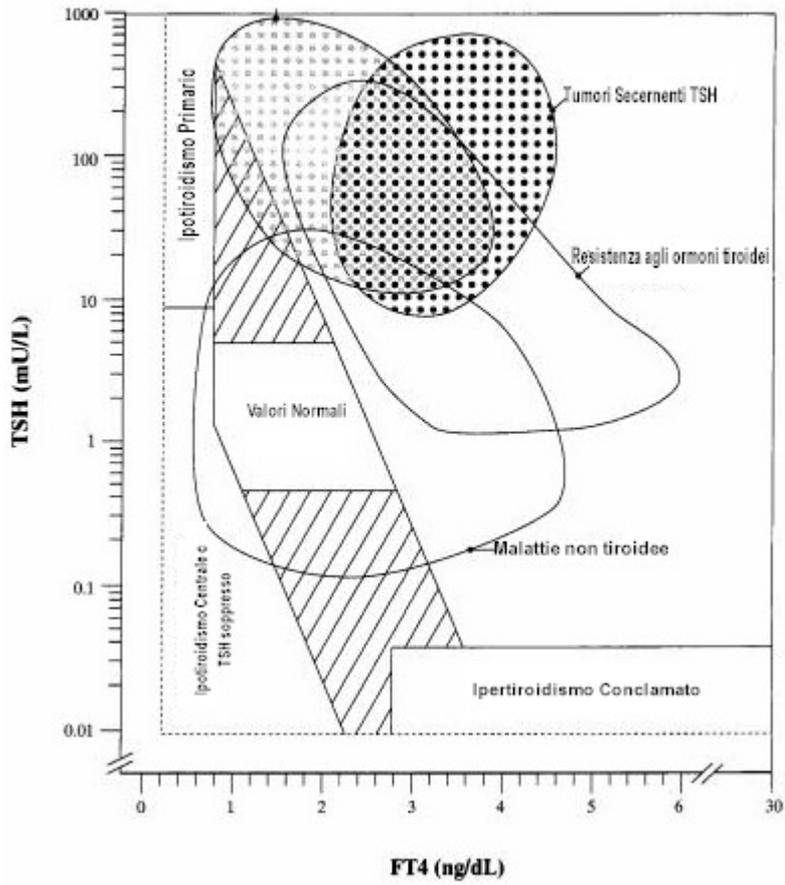
Tuttavia può essere considerata a scopo palliativo in pazienti con metastasi progressive non captanti il radioiodio.(29).

Sono state proposte varie combinazioni, con 5-fluouracile, streptozocina, ciclofosfamide vincristina, doxorubicina e cisplatino (27,

La sopravvivenza oltre 2 anni dopo l'inizio della chemioterapia è rara (29AACE).



Algoritmo Interpretativo



BIBLIOGRAFIA

1. **Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al.** Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-812.
2. **Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, et al.** American Thyroid Association Guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990;263:1529-1532.
3. **Garcia M, Baskin HJ, Feld S, et al.** AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 1995; 1:56-62.
4. **DeGroot LJ and Quintans J.** The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989; 10: 537-562.
5. **Mariotti S, Martino E, Cupinni C, et al.** Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med* 1982; 307: 410-412.
6. **Naik KS and Bury RF.** Imaging the thyroid. *Clin Radiol.* 1998; 53: 630-639.
7. **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996; 17: 610-638.
8. **Gittoes NJL and Franklyn JA.** Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 1998; 5:543-553.
9. **Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, et al.** Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70; 1518-1524.
10. **Glinoe D, Hesch D, Lagasse R, et al.** The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. The results of an international survey. *Acta Endocrinol.* 1987; 115: Suppl 285.
11. **Dunn JT and Chapman EM.** Rising incidence of hypothyroidism after radioactive iodine therapy in thyrotoxicosis. *N Engl J Med.* 1964; 271:1037-1042.
12. **Farrar JJ and Toft AD.** Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 1991; 35:207-212.
13. **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al.** Relationship between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 198; 338:73-78.
14. **Wiersinga WM.** Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998; 338 121-122.
15. **Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al.** Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. *Radiology* 1994; 190:529-533.
16. **Papini E, Pacella CM, and Verde G.** Percutaneous ethanol injection (PEI): what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? *Thyroid* 1995; 2:1147-150.
17. **Lippi F, Ferrari C, Maneti L, et al.** Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3261-3264.
18. **Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al.** Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2930-2933.



- 19. Larsen PR and Ingbar SH.** The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams Textbook of Endocrinology 8th ed. Philadelphia:W. B. Saunders Company; 1992:357-487.
- 20. Burch HB and Wartofsky L.** Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocr Metab Clin North Am* 1993; 22: 263-277.
- 21. Koutras DA.** Subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 311-315.
- 22. Helfand M and Redfern CC.** Clinical Guideline, Part 2. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998; 129:144-158.
- 23. Weetman AP and McGregor AM.** Autoimmune thyroid disease. Further development in our understanding. *Endocr Rev.* 1994; 15:788-830.
- 24. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabbello MM, et al.** Diagnostic value of thyrotrophin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic disease. *Ann Intern Med.* 1974; 81:751-757.
- 25. Mazzaferri EL.** Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993; 328:553-559.
- 26. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules.** *Endocr Pract.* 1996; 2:78-84.
- 27. Schlumberger MJ.** Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998; 338:297-306.
- 28. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al.** Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:826-829.
- 29. AACE Clinical Practice Guidelines for the Management of Thyroid Carcinoma.** *Endocr Pract.* 1997; 3:60-71.
- 30. Gharib H.** Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Metab Clin North Am.* 1997; 26:777-800.
- 31. Hegedus L and Karstrup S.** Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *Europ J Endocrinol.* 1998; 138:30-31.
- 32. Rago T, Vitti P, Chiovato L, et al.** Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold 'thyroid' nodules. *Europ J Endocrinol.* 1998; 138:41-46
- 33. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, et al.** Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med.* 1995; 122:1-8.
- 34. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, et al.** Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7:691-697.
- 35. Gharib H, James EM, Chaboneau JW, et al.** Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med.* 1987; 317:70-75.
- 36. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, et al.** Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 36:25-28.
- 37. Papini E, Bacci V, Pannunzi CM, et al.** A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 338:507-513.



- 38. Mainini E, Martinelli I, Morandi G, et al.** Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. *J Endocrinol Invest.* 1995; 18:796-799.
- 39. Zelmanovitz F, Genro S, and Gross JL.** Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocr Metab.* 1998; 83:3881-3885.
- 40. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al.** Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:4278-4289.
- 41. Myer CM, Cotton RT.** Congenital thyroid cysts and ectopic thyroid. In *Thyroid Disease.* Falk SA (ed), Raven Press, New York, 1990: 381-394..
- 42. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, et al.** Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid* 1999; 8:763-767.
- 43. Clark OH, Okerlund MD, Cavalieri RR, et al.** Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid and thyroglossal duct cysts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 48:983-988.
- 44. McCowen KD, Reed JW, Fariss BL.** The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. *Am J Med.* 1980; 68:853-855.
- 45. Verde G, Papini E, Pacella C, et al.** Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1994; 41:719-725.
- 46. Monzani F, Lippi F, Goletti O, et al.** Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:800-802.
- 47. Kuma K, Matsutuka F, Yokozawa T, et al.** Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term study. *World J Surg.* 1994; 18:495-499.
- 48. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al.** (American Joint Committee on Cancer). *Manual for Staging of Cancer.* 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 53-56.
- Simpson WJ, Pazarella T, Carruthers JJ, et al.** Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1,578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:1063-1075.
- 49. Byar DP, Green SB, Dor P, et al.** A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1979;15:1033-1041.
- 50. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al.** Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987;102: 1088-1095.
- 51. Cady B, Rossi R.** An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104: 947-953.
- 52. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al.** Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:414-424.
- 53. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al.** Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050-1058.
- 54. Mazzaferri EL, Jhiang SM.** Long-term impact of initial surgical and medical therapy of papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-428.



- 55. Shaha AR, Loree TR, Shah JP.** Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 1995;118:1131-1138. 23. Loree TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Semin Surg Oncol*. 1995;11:246-255.
- 56. Wanebo H, Coburn M, Teates D, et al.** Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg*. 1998; 227:912-921.
- 57. Dulgeroff AJ, Hershman JM.** Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev*. 1994;15:500-515.
- 58. Burman KD.** How serious are the risks of thyroid hormone over-replacement? *Thyroid Today*. 1995;18:1-9.
- 59. Brierley JD, Tsang RW.** External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:141-157.
- 60. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al.** Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:98-105.
- 61. Spencer CA, Wang CC.** Thyroglobulin reassessment: techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24:841-863.
- 62. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al.** Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med*. 1996;156:2165-2172.
- 63. Gharib H, Mazzaferri EL.** Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-394.
- 64. Ridgway EC.** Medical treatment of benign thyroid nodules: have we defined a benefit? *Ann Intern Med* 1998;128:403-405.
- 65. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, et al.** Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992;16:583-587.
- 66. Roti E, Minelli R, Salvi M.** Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1679-1682.
- 67. Pop VJ, Kuijpenst JL, van Baar L, et al.** Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:149-155.

