

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 antiperossidasi 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-secernente. (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)

