

LINEE GUIDA ATA 2016: DIAGNOSI E TRATTAMENTO IPERTIROIDISMO E ALTRE CAUSE DI TIREOTOSSICOSI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

TRATTAMENTO DEL GRAVES (GD) NEI BAMBINI E ADOLESCENTI (raccomandazioni 58-72)

I bambini possono essere trattati con metimazolo (MMI), radioiodio (RAI) (se di età > 5 anni) o tiroidectomia.

Tireostatici

Il **MMI** è considerato il trattamento di **prima linea per la maggior parte dei bambini**, mentre il **propiltiouracile (PTU) non deve essere usato** (*warning* emesso dall'FDA nel 2010), per il rischio di insufficienza epatica (1 su 2000-4000 bambini) a insorgenza rapidamente progressiva fino alla necrosi epatica fulminante, con necessità di trapianto epatico.

La **remissione** si ottiene solo in una minoranza dei pazienti pediatrici, anche dopo trattamenti per molti anni: dopo 2 anni il tasso di remissione è del 20-30%, minore in caso di gozzo voluminoso e TRAb persistentemente elevati.

Il 30% dei pazienti in remissione va incontro a **recidive**: può essere ripresa la terapia con MMI a lungo termine o fino a che il paziente raggiunga l'età in cui può essere trattato con RAI oppure avviato a chirurgia.

I possibili **effetti avversi** di MMI e le raccomandazioni in merito sono sovrapponibili a quanto già riportato per l'adulto. Come nell'adulto, gli effetti avversi del farmaco sono dose-correlati e prevalenti nei primi 3 mesi di terapia. È frequente un aumento di peso, specie nei primi 6 mesi di trattamento, per cui va considerato un appropriato *counseling* nutrizionale.

Chirurgia

Nei gozzi voluminosi è preferibile la tiroidectomia.

I pazienti avviati a tiroidectomia (totale o *near-total*) vanno **prima resi eutiroidei** con il MMI. In caso di impossibilità a usare MMI (es. per intolleranza), il paziente va trattato con β -bloccante e soluzione satura di ioduro di potassio nei 10 giorni prima della chirurgia, al fine di normalizzare il più possibile FT₄ e T₃ prima dell'intervento. In casi di assoluta necessità, può essere utilizzato per un breve periodo PTU nel pre-operatorio, monitorando il quadro clinico e la funzionalità epatica.

Il **rischio di ipoparatiroidismo** transitorio post-chirurgico è maggiore nei bambini che negli adulti e va opportunamente monitorato e trattato. Viene sottolineata l'importanza fondamentale di avere a disposizione un chirurgo esperto in questo tipo di chirurgia e un *team* multidisciplinare dedicato.

Radioiodio

I pazienti pediatrici indirizzati a trattamento con RAI (che va comunque evitato nei bambini < 5 anni) devono essere **pretrattati** con MMI e β -bloccanti, essendo descritti rari casi di tempesta tiroidea dopo RAI. MMI va sospeso 2-3 giorni prima del trattamento.

L'**attività**, data come singola somministrazione, deve essere sufficiente a provocare l'ipotiroidismo. Vanno evitate le dosi di attività troppo basse, perché con il tessuto tiroideo parzialmente irradiato si ottengono una riduzione dei tassi di remissione e un maggior rischio di sviluppare neoplasie tiroidee.

I livelli di ormoni tiroidei nei bambini iniziano a scendere nella prima settimana dopo il RAI: FT₄ e T₃ vanno dosati mensilmente, mentre il TSH è meno utile nel periodo immediatamente dopo il RAI, perché può restare soppresso per diversi mesi.

GESTIONE DELL'IPERTIROIDISMO SUBCLINICO (SH) (raccomandazioni 73-77)

Negli Stati Uniti la percentuale di soggetti senza malattia tiroidea nota che presentano un TSH < 0.1 mU/L è intorno allo 0.7%, mentre quella dei soggetti con TSH < 0.4 mU/L è dell'1.8%. Analoghi dati sono riportati da studi europei, con una maggiore **prevalenza** nelle donne e nei soggetti anziani.



Patrizia Del Monte (patrizia.del.monte@galliera.it)
SSD Endocrinologia, EO Ospedali Galliera, Genova

L'**evoluzione** è variabile:

- progressione annuale a ipertiroidismo nello 0.5-7%;
- normalizzazione spontanea del TSH nel 5-12%.

Pertanto, il TSH (con gli ormoni tiroidei) va ricontrattato a 3-6 mesi per verificare se si tratta di una condizione permanente o meno. Nei pazienti ad alto rischio di complicazioni, si consiglia un controllo della funzionalità tiroidea dopo 2-6 settimane.

La **causa** più comune è il gozzo multinodulare (TMNG), specie nelle persone anziane, seguita dal GD, specie nei giovani; altre cause sono rappresentate dall'adenoma tossico (TA) e dalle tiroiditi. Nelle forme associate a tiroiditi, il SH è transitorio e solitamente si esaurisce entro 3-6 mesi.

SH si associa ad aumentato **rischio cardiovascolare** (CV), specie nei soggetti con livelli di TSH < 0.1 mU/L. Questi soggetti, specie se anziani, sono a maggior rischio di scompenso cardiaco e di fibrillazione atriale. SH si associa a riduzione della **densità minerale ossea** nelle donne in post-menopausa e il rischio di frattura aumenta con la durata del SH nel tempo.

Quando il TSH è persistentemente < 0.1 mU/L, il trattamento è raccomandato:

- in tutti i soggetti di età > 65 anni;
- nei pazienti con fattori di rischio CV, malattie cardiache o osteoporosi;
- nelle donne in post-menopausa;
- negli individui con sintomi di ipertiroidismo.

Il trattamento con RAI è appropriato per molti pazienti, specie anziani con TMNG. Il trattamento con tireostatici (ATD) è una ragionevole alternativa nei pazienti con GD, particolarmente nei giovani, dal momento che ci possono essere tassi di remissione favorevoli. In caso di TMNG voluminoso o se c'è un sospetto di neoplasia, va considerato il trattamento chirurgico.

GESTIONE DELL'IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA (raccomandazioni 78-98)

In queste linee guida (LG) l'ipertiroidismo in gravidanza viene trattato nei suoi aspetti essenziali, rimandando per una trattazione più estesa alla revisione in corso delle LG dell'ATA sulla patologia tiroidea in gravidanza.

Diagnosi

La diagnosi richiede la determinazione sia del TSH che di T₃ e T₄ (con limite superiore di normalità per questi ultimi che va aumentato di 1 volta e mezzo rispetto a quello al di fuori della gravidanza) o di FT₃ e FT₄, posto che siano stati stabiliti *range* di normalità trimestre-specifici a seconda del metodo usato.

Nel I trimestre di gravidanza il TSH può essere **frequentemente al di sotto del limite inferiore di normalità**, per effetto degli elevati livelli di hCG, in grado di stimolare direttamente la funzionalità tiroidea. Come conseguenza, gli ormoni tiroidei possono essere ai limiti superiori della norma o leggermente aumentati. Questa condizione, che non si accompagna alla sintomatologia del GD e in cui i TRAb sono negativi, non necessita di trattamento e si risolve spontaneamente dopo il primo trimestre. Può essere più accentuata quando associata a iperemesi e quando è sintomatica, possono essere utilizzate basse dosi di β-bloccanti (propranololo o metoprololo, non atenololo).

Terapia

Quando una donna in età riproduttiva sviluppa ipertiroidismo, si preferisce normalizzare la funzionalità tiroidea prima di intraprendere una gravidanza. Nelle pazienti con GD che richiedono elevate dosi di ATD, si consiglia trattamento definitivo prima di iniziare la gravidanza.

In caso di GD, la terapia si basa sull'uso di **ATD**: nel primo trimestre deve essere usato PTU, mentre MMI deve essere usato quando la terapia è iniziata dopo il primo trimestre. Sia ATD che TRAb attraversano la placenta, mentre T₄ e T₃ la attraversano solo in quantità limitata, a causa della degradazione a opera della desiodasi placentare di tipo 3. MMI è stato associato a effetti **teratogeni** nel 2-3% dei bambini (aplasia *cutis*, atresia delle coane, dell'esofago, ecc). Recentemente è stato osservato che anche il PTU nel I trimestre si può associare a malformazioni (2.3%), che però sono meno gravi rispetto a quelle indotte da MMI. I periodi di maggior rischio

sono le settimane di gestazione tra la 6° e la 10°. In considerazione del rischio raro, ma potenzialmente fatale, dell'epatotossicità da PTU, **la FDA raccomanda che l'uso del PTU sia ristretto al I trimestre di gravidanza o alla presenza di allergia/intolleranza a MMI.**

Se la paziente è già in terapia con MMI, deve passare al PTU appena nota la gravidanza (discusso l'eventuale passaggio prima del concepimento oppure raccomandare alla paziente di riconoscere la gravidanza molto precocemente). Dal II trimestre si può sostituire PTU con MMI, ma non vengono formulate in merito raccomandazioni per insufficiente evidenza di benefici e rischi. Le pazienti che continuano PTU devono controllare la funzionalità epatica insieme agli esami di funzionalità tiroidea.

Se la paziente è stata trattata con MMI per 12-18 mesi, è ben compensata con basse dosi di farmaco al momento del riscontro della gravidanza, e in particolare se i TRAb si sono negativizzati, si può anche valutare la **sospensione** del farmaco in gravidanza, con monitoraggio inizialmente settimanale della funzionalità tiroidea durante il I trimestre, e poi mensile. In caso di recidiva di ipertiroidismo, se questa si manifesta nel I trimestre, viene iniziata la terapia con PTU, mentre se si manifesta al II trimestre viene ripreso MMI.

Il **dosaggio** di ATD durante la gravidanza deve essere il minimo possibile per mantenere i valori di FT₃ e T₄ ai limiti superiori o leggermente sopra la norma, senza perseguire la normalizzazione del TSH. Gli esami tiroidei vanno controllati mensilmente. Durante la seconda parte della gravidanza molte pazienti (ma non tutte) possono entrare in remissione grazie all'effetto immunosoppressivo della gravidanza, permettendo una riduzione della dose o anche la sospensione del farmaco, continuando a monitorare gli esami.

La **funzionalità della tiroide fetale** può essere determinata con metodiche non invasive: frequenza cardiaca fetale, maturazione ossea, valutazione ecografica della tiroide fetale.

Qualora sia indispensabile (per intolleranza ad ATD), la **tiroidectomia** può essere praticata nella seconda metà del II trimestre. La tiroide fetale è particolarmente sensibile all'effetto inibitorio dell'eccesso di iodio, per cui questo va considerato nel decidere se utilizzare le soluzioni di iodio per ridurre la vascolarizzazione della tiroide materna prima dell'intervento.

Dopo il parto, con il venir meno dell'effetto immunosoppressivo, è possibile la ripresa dell'ipertiroidismo.

Entrambi i farmaci passano nel latte in piccole concentrazioni. In considerazione dei rischi di epatotossicità grave di PTU, sia per la mamma che per il bambino, durante l'**allattamento** è preferito l'uso di MMI.

La tiroidectomia è spesso seguita dalla scomparsa dei **TRAb**, che possono invece transitoriamente aumentare dopo RAI. Inoltre la tiroidectomia trova particolare indicazione nel caso la donna desideri intraprendere una gravidanza entro 6 mesi (previa stabilizzazione della terapia sostitutiva), mentre il RAI può essere utilizzato quando la donna desidera iniziare la gravidanza dopo almeno 6 mesi, anche in questo caso dopo normalizzazione degli ormoni tiroidei in terapia sostitutiva. Nelle pazienti trattate con RAI o tiroidectomia prima dell'inizio della gravidanza, i TRAb devono essere determinati durante il I trimestre e, se positivi, nuovamente tra la 18° e la 22° settimana. Siccome la *clearance* delle IgG materne dalla circolazione fetale è lenta, la stimolazione sulla tiroide fetale può durare per diversi mesi dopo la nascita.

TIROIDITE POST-PARTO

La **prevalenza** delle disfunzioni tiroidee post-parto negli Stati Uniti è del 10%.

La tiroidite post-parto è una forma **autoimmune** legata al *rebound* che segue il venir meno dell'effetto immunosoppressivo della gravidanza. Le donne con AbTPO positivi nel I trimestre di gravidanza hanno un rischio molto maggiore di sviluppare tiroidite post-parto rispetto alle donne AbTPO-negative.

La forma classica ha un **andamento** trifasico, con una fase di ipertiroidismo da 1 a 6 mesi dopo il parto, seguita da ipotiroidismo e dal ritorno in eutiroidismo tra 9 e 12 mesi dopo il parto, ma il 43% delle pazienti va in ipotiroidismo senza una precedente fase di tireotossicosi, mentre il 32% ha una tireotossicosi senza evoluzione in ipotiroidismo.

Anche l'incidenza di GD aumenta, con un picco tra 3 e 12 mesi dopo il parto. La presentazione clinica e il dosaggio dei TRAb aiutano nel distinguere la fase tireotossica della tiroidite post-parto dal GD, anche evitando il ricorso alla scintigrafia. Inoltre, nel GD T₃ è spesso relativamente più alta di T₄, mentre nella tiroidite distruttiva T₄ è relativamente più elevata rispetto a T₃. Anche l'ecocolor-doppler può aiutare a differenziare le due forme.

Nella fase tireotossica della tiroidite post-parto possono essere usati i β -bloccanti (propranololo o metoprololo). L'atenololo non va usato in allattamento, perché si lega solo in piccola parte alle proteine plasmatiche materne e si accumula nel latte; inoltre la sua escrezione renale può essere ridotta nel neonato, con funzionalità renale immatura. Il propranololo è invece secreto solo in minima quantità nel latte.

L'ipertiroidismo da TMNG o TA è più raro in gravidanza rispetto al GD, poiché solitamente interessa fasce di età più avanzate. Non essendoci positività dei TRAb, la tiroide fetale non viene stimolata e il bambino non sviluppa ipertiroidismo; al contrario, è più esposto al rischio di ipotiroidismo da ATD, per cui questi devono essere usati al dosaggio minimo possibile.

TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO NEL PAZIENTE CON OFTALMOPATIA DI GRAVES (raccomandazioni 99-108)

Il 90% dei casi di oftalmopatia tiroidea (GO) è associato a GD. Un terzo dei pazienti con GD ha segni o sintomi di GO, moderato-grave solo nel 5% dei casi. Questa condizione incide sulla qualità della vita. Nelle scelte terapeutiche, che richiedono un *team* multidisciplinare dedicato, devono essere valutati considerati sia il grado di attività che la gravità della GO, valutati secondo quanto descritto dall'EUGOGO (4).

Prevenzione di GO

Fattori di rischio: ipertiroidismo non trattato, fumo, alti livelli di TRAb, trattamento con RAI, ritardo nel trattamento dell'ipotiroidismo dopo la terapia definitiva per l'ipertiroidismo.

Nei pazienti con GO o fattori di rischio per il suo sviluppo, l'eutiroidismo deve essere raggiunto rapidamente e mantenuto stabilmente (raccomandazione forte-qualità moderata). Il fumo è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo e il peggioramento di GO: ai pazienti fumatori deve essere consigliato di smettere di fumare.

Terapia

Nei pazienti non fumatori senza evidenza di GO, sono ugualmente accettabili come opzioni terapeutiche riguardo al rischio di GO la terapia con RAI (senza copertura steroidea), ATD o tiroidectomia.

Il peggioramento di GO dopo **RAI** osservato in molti studi può essere correlato all'aumento dei TRAb, direttamente coinvolti nella sua patogenesi, osservato dopo questo tipo di terapia.

- Nei pazienti **senza GO** che vengono sottoposti a RAI, non ci sono evidenze sufficienti per quanto riguarda la profilassi corticosteroidica.
- Nei pazienti **con GO lieve** esistono evidenze che il trattamento con **corticosteroidi** somministrati in concomitanza con il RAI prevenga il peggioramento, pertanto il trattamento corticosteroidico viene consigliato, anche in assenza di fattori di rischio per il peggioramento della GO. A maggior ragione, la copertura steroidea viene raccomandata nei pazienti con GO lieve e concomitanti fattori di rischio di peggioramento (fumo, progressione della GO nei 3 mesi precedenti, TRAb elevati).

La copertura corticosteroidica prevede la somministrazione orale di prednisone, con dosaggi a scalare fino a sospensione nell'arco di 2-3 mesi.

I fattori di rischio per effetti collaterali dei corticosteroidi includono il diabete scarsamente controllato, l'ipertensione, l'osteoporosi, le malattie psichiatriche e la predisposizione alle infezioni. In presenza di queste condizioni, va considerata la chirurgia.

La *task force* si esprime contro il trattamento con RAI nei pazienti con **GO attiva moderata-severa**, in cui sono preferibili la chirurgia o la terapia con ATD e la chirurgia potrebbe indurre un più rapido miglioramento.

TIREOTOSSICOSI IODIO-INDOTTA E AMIODARONE-INDOTTA (raccomandazioni 109-116)

Il trattamento della tireotossicosi iodio-indotta si basa sull'uso di β -bloccanti, da soli o in associazione a MMI, in base alla gravità della condizione. Ci può essere una relativa resistenza all'ATD.

Nei pazienti in trattamento con amiodarone, la funzionalità tiroidea deve essere controllata prima dell'inizio della terapia, poi entro 3 mesi dall'inizio e quindi ogni 3-6 mesi. La tireotossicosi da amiodarone (AIT) si manifesta nel 6% dei pazienti nelle aree iodo-sufficienti e fino al 10% nelle aree iodo-carenti, come molte zone dell'Europa.

La **patogenesi** è collegata all'elevato contenuto di iodio dell'amiodarone (AIT tipo 1) e alla tiroidite distruttiva dovuta alla tossicità diretta dell'amiodarone sulle cellule follicolari (AIT tipo 2). L'inizio della tireotossicosi è più precoce nel tipo 1 che nel tipo 2. L'ecocolor-doppler può aiutare nel distinguere tra i due tipi, evidenziando un'aumentata vascolarizzazione della ghiandola nella AIT tipo 1, ma non nel tipo 2. Per distinguere tra le due forme di AIT, recentemente è stata utilizzata la captazione del sestaMIBI, che è ridotta nelle tiroiditi.

La decisione di sospendere l'amiodarone va valutata su base individuale in accordo con il cardiologo. È una decisione controversa, perché il farmaco può essere l'unico in grado di controllare l'aritmia e l'effetto del farmaco sulla tiroide comunque persiste per molti mesi dopo la sospensione (fino a un anno). Nell'AIT di tipo 1 deve essere usato MMI, mentre nell'AIT tipo 2 vengono utilizzati i corticosteroidi. MMI e corticosteroidi sono usati in combinazione nella tireotossicosi severa o nei pazienti in cui non si ha adeguata risposta alla monoterapia, anche perché la distinzione tra le due forme non è così netta e rappresenta forse un eccesso di semplificazione.

Per i pazienti non responsivi alla terapia medica, va presa in considerazione la tiroidectomia.

TIREOTOSSICOSI DA TIROIDITI (raccomandazioni 117-119)

Tiroidite subacuta

La fase iniziale tireotossica della tiroidite subacuta va trattata con β -bloccanti e FANS (o corticosteroidi nelle forme più severe o poco responsive ai FANS).

Tiroiditi silenti

Fanno parte di questo gruppo la tiroidite post-parto (vedi capitolo sulla gravidanza) e alcune forme indotte da farmaci (citochine, litio, inibitori delle tirosin-chinasi).

Nella fase tireotossica vengono utilizzati i β -bloccanti e nelle forme più severe i corticosteroidi.

Va periodicamente controllata la funzionalità tiroidea nei pazienti in trattamento con:

- interferone- α , IL-2: aumentato rischio di tireotossicosi, specialmente quando pre-esiste autoimmunità tiroidea;
- sunitinib, sorafenib, nilotinib: possono presentare tireotossicosi da tiroidite distruttiva, che può essere seguita da ipotiroidismo;
- litio: possono presentare tireotossicosi nello 0.6-3% dei casi.

CAUSE PIÙ RARE DI IPERTIROIDISMO (raccomandazioni 120-124)

Adenomi ipofisari TSH-secernenti

Vengono ricordati gli elementi diagnostici differenziali verso la resistenza agli ormoni tiroidei (RTH): aumento delle α -subunità (non utilizzabile nelle donne in menopausa), mancata risposta del TSH al TRH, aumento di SHBG, evidenza clinica di tireotossicosi, adenoma ipofisario alla RM, necessità di determinare anche PRL e GH per possibile co-secrezione da parte dell'adenoma, risposta positiva dell'ipertiroidismo alla terapia con analogo della somatostatina. Si sottolinea la disponibilità di un test genetico commerciale per la RTH nei casi dubbi. L'asportazione chirurgica dell'adenoma ipofisario è la terapia di scelta, previo trattamento con analogo della somatostatina per normalizzare gli ormoni tiroidei. Se persiste un residuo di malattia dopo l'intervento, questo va trattato con analogo *long-acting* della somatostatina, riservando la radiochirurgia ai casi poco responsivi.

Struma ovarii

Il 5-10% delle pazienti presenta tireotossicosi o per funzionalità autonoma del tessuto tiroideo ectopico o per GD. Il trattamento è chirurgico, previo trattamento con β -bloccante e ATD per normalizzare il livello di ormoni tiroidei.

Coriocarcinoma

I pazienti con coriocarcinoma, inclusa la gravidanza molare e il carcinoma testicolare, possono presentare tireotossicosi, specie nelle forme metastatiche, per effetto degli elevati livelli di hCG che stimolano direttamente la tiroide. Il trattamento è diretto sia al tumore primitivo che al controllo dell'ipertiroidismo.

Tireotossicosi *factitia*

Si caratterizza per soppressione della tireoglobulina (in assenza di interferenza da parte di anticorpi anti-Tg) e della captazione di RAI, in assenza di alterazioni ecografiche suggestive di tiroidite distruttiva. Il dosaggio fecale della L-tiroxina può aiutare a identificare l'assunzione surrettizia di ormoni tiroidei.

Metastasi funzionanti di tumore tiroideo

L'ipertiroidismo viene trattato con ATD e RAI; in questi pazienti va evitato l'uso del TSH ricombinante.

BIBLIOGRAFIA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
2. Guyatt GH, et al, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [2008, 336: 924-6](#).
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* [2016, 22 suppl 1: 1-60](#).
4. Bartalena L, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* [2008, 18: 333-46](#).
5. Autori vari. Ipertiroidismo. [Endowiki.it](#).