

## Un'emergenza endocrina: la tempesta tiroidea

### INTRODUZIONE

La **tempesta tiroidea** è una rara, ma pericolosa emergenza endocrinologica, con una mortalità tra il 10 e il 30% (1). Si manifesta con l'accentuazione dei sintomi classici dell'ipertiroidismo: tachicardia, agitazione, tremori, iperidrosi, diarrea, calo ponderale, fino a quadri gravi con iperpiressia, fibrillazione atriale (FA), scompenso cardiaco, compromissione del sistema nervoso centrale, danno multi-organo e *shock* (2).

La diagnosi può essere complessa. È stato proposto il **Burch and Wartofsky's score**, basato su 6 aspetti (termoregolazione, ritmo cardiaco, scompenso cardiaco, disfunzione gastro-intestinale, sintomi neurologici ed eventi precipitanti): il punteggio > 45 è molto suggestivo di tempesta tiroidea, mentre la diagnosi è poco probabile se è < 25 (3).

Gli **obiettivi della terapia** sono:

1. bloccare produzione e rilascio di ormoni tiroidei;
2. ridurre la conversione periferica di T4 in T3;
3. controllare i sintomi sistemici e i possibili danni d'organo;
4. identificare e trattare la causa scatenante.

Il **trattamento** prevede l'uso combinato di diversi farmaci per stabilizzare le condizioni del paziente e trattare la tireotossicosi: riempimento volemico, anti-tiroidei, corticosteroidi,  $\beta$ -bloccanti, anti-piretici e ansiolitici. In seconda linea, se il paziente è resistente o sviluppa complicanze/controindicazioni alla terapia medica o se presenta un peggioramento delle sue condizioni cliniche, va considerato l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale. In questi casi, in base al quadro sottostante la tireotossicosi, il paziente può essere preparato somministrando alte dosi di iodio (sfruttando l'effetto Wolff-Chaikoff) o nei casi più gravi e refrattari eseguendo cicli di plasmateresi, per ottenere un temporaneo eutiroidismo prima dell'intervento (1).

### PRESENTAZIONE DEL CASO

Nell'ottobre 2021 un uomo di 52 anni accedeva in PS per dispnea per sforzi lievi e cardiopalmo ricorrenti. In anamnesi si segnalavano FA in terapia con amiodarone dal 2017, sottoposta a 2 pregresse cardio-versioni elettriche, ipertensione arteriosa e obesità (BMI 35).

Obiettivamente si presentava apiretico, emodinamicamente stabile (FC 100 bpm aritmica, PAO 140/90 mmHg), eupnoico in aria ambiente, senza altri segni di rilievo.

All'ECG non si evidenziavano alterazioni della ripolarizzazione.

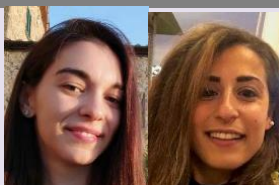
Agli esami in PS erano nei limiti di norma emocromo, indici di funzione epatica e renale, di flogosi e di miocardiocitolisi; emergeva solo il riscontro di TSH soppresso.

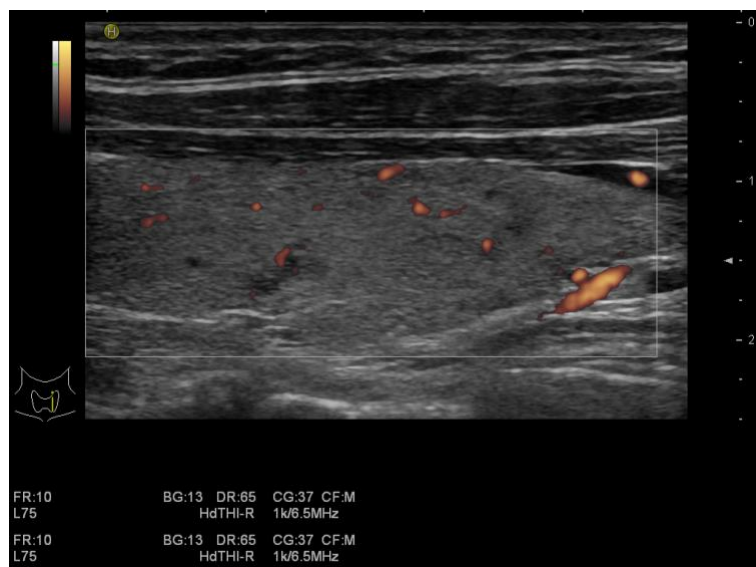
Il paziente veniva, quindi, ricoverato presso il reparto di Endocrinologia per impostare adeguato *iter* diagnostico-terapeutico.

### INDAGINI DIAGNOSTICHE

Agli **esami bioumorali** emergeva un franco ipertiroidismo clinico, con TSH soppresso e frazioni libere nettamente aumentate, in particolare i livelli di FT4 erano al valore massimo dosato dal *kit* del laboratorio (100 pMol/L). A completamento si richiedeva il dosaggio degli auto-anticorpi: risultavano negativi gli anti-recettore del TSH (TRAb), anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina.

Veniva eseguita **ecografia del collo**, che mostrava tiroide globosa, ipoecogena, disomogenea, con vascolarizzazione di fondo non aumentata, priva di formazioni nodulari, suggestiva di tiroidite distruttiva (figura).





**Ecografia del collo**

Dato il quadro ecografico e l'assenza di TRAb, si poneva diagnosi di **tireotossicosi indotta da amiodarone**, in prima ipotesi **di forma mista**, visti i valori comunque discretamente elevati di FT3 (tabella 1).

<b>Tabella 1</b>		
<b>Diagnosi differenziale delle tireotossicosi da amiodarone (AIT) (4)</b>		
	<b>AIT tipo 1</b>	<b>AIT tipo 2</b>
<b>Patogenesi</b>	Eccessiva sintesi ormonale indotta dal carico di iodio	Effetto citotossico diretto con eccessiva dismissione di ormoni preformati
<b>Patologia tiroidea pre-esistente</b>	Presente (gozzo, nodi tiroidei, morbo di Graves)	Assente
<b>Tempo di insorgenza dall'inizio della terapia con amiodarone</b>	Breve (3 mesi)	Lungo (30 mesi)
<b>Rapporto FT4/FT3</b>	< 4	Spesso > 4
<b>Positività auto-anticorpale</b>	Di solito presente	Di solito assente
<b>Pattern color-doppler</b>	Vascularizzazione aumentata	Vascularizzazione assente
<b>Captazione iodio-131</b>	Normale/aumentata	Ridotta/assente
<b>Risposta a tionamidi e/o perclorato</b>	Sì	No
<b>Risposta a glucocorticoidi</b>	No	Sì
<b>Prosecuzione della terapia con amiodarone</b>	No	Possibile
<b>Remissione spontanea</b>	No	Possibile
<b>Ipotiroidismo post remissione</b>	No	Possibile

Veniva sospesa la terapia con amiodarone e avviato trattamento con metimazolo (10 mg/die), prednisone (25 mg/die) e propranololo (40 mg x 4/die).

Il paziente veniva dimesso in terza giornata, con indicazione a controlli cardiologici ed endocrinologici programmati in post-degenza entro 30 giorni.

Circa 20 giorni dopo la dimissione, il paziente accedeva nuovamente in PS lamentando cardiopalmo. Obiettivamente si presentava molto agitato, apiretico, con FC 140-150 bpm aritmici, PAO 150/90 mmHg, tachipnoico, con SpO<sub>2</sub> 97% in aria ambiente, cute calda e sudata, fini tremori agli arti superiori. Per la persistenza di grave tireotossicosi, il paziente veniva nuovamente ricoverato presso il reparto di Endocrinologia.

Agli **esami biumorali di controllo** emergeva un quadro di tireotossicosi peggiorata rispetto al controllo precedente (tabella 2).

Tabella 2				
Andamento della funzione tiroidea dalla diagnosi				
Giorno dalla diagnosi	TSH (v.n. 0.2-4 mIU/L)	FT4 (v.n. 9-22 pmol/L)	FT3 (v.n. 3.6-6.8 pmol/L)	Trattamento
1	0.01	100	20.9	MTM 10 mg/die, prednisone 25 mg/die, propranololo 40 mg x 4/die, stop amiodarone
20	0.01	100	41.0	PTU 100 mg x 2/die, DST 4 mg x 2/die, perclorato di sodio 10 gtt x 2/die, digossina 0.2 mg/die, propranololo 40 mg x 4/die
25	0.01	100	6.9	Dopo 2 sedute di plasmateresi
27	0.01	100	3.9	Dopo 3 sedute di plasmateresi
32	0.01	23	1.8	Dopo 4 giorni dalla tiroidectomia totale

MTM = metimazolo; PTU = propiltiouracile; DST = desametasone

### TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Si modificava, pertanto, la terapia medica per ottenere un maggior controllo della tireotossicosi (5):

- si aumentava il dosaggio del tireostatico, sostituendo metimazolo con propiltiouracile (200 mg/die), per ottenere maggiore inibizione non solo della sintesi di ormoni tiroidei, ma anche della desiodazione da T4 a T3;
- si aumentava il dosaggio di steroide, sostituendo prednisone con desametasone (8 mg/die), per un effetto anti-infiammatorio più potente e prolungato e ulteriore inibizione della conversione da T4 a T3;
- si iniziava perclorato di sodio (10 gtt, pari a 200 mg, x 3/die), per ottenere una più rapida, seppur transitoria, riduzione del rilascio di ormoni tiroidei;
- su indicazione cardiologica, per il controllo della frequenza cardiaca (data la necessità di mantenere sospesa la terapia con amiodarone) si aggiungeva digossina alla terapia con propranololo al massimo dosaggio.

Nonostante la terapia medica massimale, il paziente si manteneva sintomatico per FA ad elevata risposta, dispnea, astenia ingravescente e tremori diffusi. Inoltre, dopo quasi una settimana di trattamento, non si registrava alcun miglioramento biumorale della tireotossicosi. Pertanto, si discuteva il caso con l'endocrino-chirurgo per indirizzare il paziente a tiroidectomia totale.

Nonostante la giovane età, alla luce del quadro cardiologico instabile, in previsione dell'intervento, si discuteva il caso con il medico trasfusionale e si poneva indicazione a ciclo di **plasmateresi in ambiente protetto**, previo posizionamento di accesso venoso centrale tipo *Quinton*. Il paziente si sottoponeva a tre sedute di plasmateresi a distanza di tre giorni, con progressivo miglioramento dei livelli ormonali (tabella 1).

Pochi giorni dopo il paziente veniva sottoposto a tiroidectomia totale, condotta senza complicanze e con risparmio delle paratiroidi. Dopo l'intervento chirurgico si sospendeva la terapia tireostatica e dopo alcuni giorni si iniziava terapia ormonale sostitutiva con levo-tiroxina; la terapia steroidea veniva progressivamente scalata e sospesa; proseguiva la terapia anti-aritmica con digossina, mentre il propranololo veniva progressivamente scalato e sospeso.

## DISCUSSIONE

La tempesta tiroidea è un'emergenza endocrina, che necessita di tempestivo inquadramento diagnostico e terapeutico, al fine di individuare e correggere la causa e/o i fattori precipitanti e impostare una terapia farmacologica combinata, mirata a ridurre l'entità e gli effetti dell'ipertiroidismo.

Nelle situazioni in cui la sola terapia medica non sia sufficiente, come in questo caso, o ci siano controindicazioni o effetti collaterali gravi (agranulocitosi da anti-tiroidei o grave instabilità clinica), può essere considerato l'uso di sistemi extra-corporei, tra cui la plasmateresi è il più affermato.

Gli **obiettivi della plasmateresi** sono:

1. ridurre gli ormoni tiroidei legati alle proteine: poiché il 99% della T4 e T3 sieriche sono legati alle proteine plasmatiche, dopo un solo trattamento si ottiene la rapida riduzione delle quote ormonali;
2. ridurre gli auto-anticorpi anti-tiroide e le citochine circolanti, utile soprattutto nei pazienti con ipertiroidismo su base autoimmune;
3. rimuovere la 5'-monodesiodasi che converte T4 in T3.

## TAKE HOME MESSAGES

Gli effetti della plasmateresi sono transitori (durano 24-48 ore) e vi è un potenziale rischio di tireotossicosi di rimbalzo. La procedura costituisce, pertanto, una strategia di trattamento non convenzionale in preparazione all'intervento chirurgico definitivo nei casi di tireotossicosi più gravi, refrattari o con controindicazioni al trattamento medico, e va concordata in modo multi-disciplinare con chirurgo, anestesista e medico trasfusionale esperto (1).

**CONFLITTO DI INTERESSI:** gli autori non hanno conflitti di interessi.

**CONSENSO INFORMATO:** è stato ottenuto dal paziente il consenso informato scritto per la pubblicazione di questo articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lim SL, Wang K, Lui PL, et al. Crash landing of thyroid storm: a case report and review of the role of extra-corporeal systems. *Front Endocrinol* [2021, 12: 725559](#).
2. Upadhyaya VD, Douedi S, Akula M, et al. Amiodarone-induced thyroid storm causing sustained monomorphic ventricular tachycardia treated with plasmapheresis: a challenging clinical case. *J Med Cases* [2020, 11: 79-81](#).
3. Takemoto K, Takada S. Thyroid storm associated with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis due to long-term administration: a case report. *Acute Med Surg* [2020, 7: e616](#).
4. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 226-36](#).
5. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* [2016, 388: 906-18](#).