

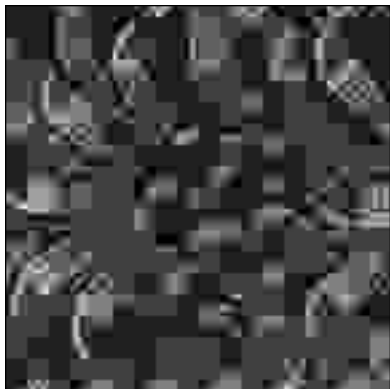
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 35 - Giugno 1988 - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Corriere I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

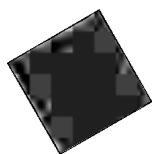
Caleidoscopio

Italiano



Filippo Runello
Maria Rita Garofalo
Carmela Sicurella
Sebastiano Filetti
Riccardo Vigneri

Il gozzo nodulare



Direttore Responsabile
Sergio Rasso

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1988

Caleidoscopio

Italiano



Filippo Runello
Maria Rita Garofalo
Carmela Sicurella
Sebastiano Filetti
Riccardo Vigneri

Cattedra di Endocrinologia e Patologia Costituzionale dell'Università di Catania

*Attuale indirizzo: Cattedra di Endocrinologia Università di Reggio Calabria, sede di Catanzaro

Il gozzo nodulare

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

35

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1988

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Questo numero del *Caleidoscopio* è dedicato ad una patologia endocrina, il gozzo nodulare, di notevole importanza sia epidemiologica che clinica.

Per sviluppare questo tema abbiamo invitato il Professor Riccardo Vigneri direttore della Cattedra di Endocrinologia e Patologia Costituzionale dell'Università di Catania, che ha ben volentieri accettato lo spirito di questa iniziativa, ed alcuni dei Suoi validissimi collaboratori.

Questa monografia chiara e lucida rappresenta la sintesi dell'esperienza, maturata in tantissimi anni di pratica clinica e di ricerca scientifica, nel campo della diagnosi e della terapia dei noduli tiroidei da parte di tutto il gruppo di Catania. La Scuola del Professor Vigneri si è interessata infatti dei problemi di fisiopatologia tiroidea sin dagli anni sessanta e, anche per la privilegiata posizione geografica, ha potuto studiare i meccanismi patogenetici della formazione del gozzo, inoltre ha condotto una indagine epidemiologica di estremo interesse per definire le caratteristiche di una vasta zona di endemia gozzigena presente nella Sicilia nord-orientale.

I risultati di questo e di altri impegnativi lavori sono stati pubblicati su numerose riviste di prestigio internazionale ed hanno portato ad un programma pilota di profilassi, mediante iodazione dell'acqua potabile cui ha collaborato il Professor Ermans dell'Università di Bruxelles ed il Professor Ingbar dell'Università di Harvard.

L'importanza del successo sociale e medico di questa profilassi può essere riassunta con la scomparsa del gozzo nella popolazione scolare di quella zona, parallela all'elemento alla correzione del deficit di iodio.

I contributi in campo tiroideo del gruppo dell'Endocrinologia di Catania si sono estesi anche agli aspetti epidemiologici, patogenetici, diagnostici e clinici dell'ipotiroidismo neonatale, dei noduli tiroidei e del carcinoma della tiroide e sono comunque tali da far ritenere questo prestigioso gruppo un sicuro punto di riferimento sia scientifico che clinico nel campo tiroideo sia a livello nazionale che internazionale.

Sergio Rassu

Introduzione

Le lesioni nodulari della tiroide sono fra le più frequenti endocrinopatie.

La prevalenza di noduli tiroidei rilevata clinicamente nella popolazione generale varia dal 2% al 5%; tale prevalenza è ancora più elevata nelle aree di endemia gozzigena in cui la mancanza di iodio causa un aumento di malattie della tiroide e specie di gozzo nodulare.

Oltre che per la sua elevata frequenza, la patologia nodulare tiroidea rappresenta un importante problema sanitario anche per la possibilità che il nodulo tiroideo sia espressione di una lesione maligna.

La prevalenza dei tumori nei noduli tiroidei è difficile da stabilire. Le casistiche chirurgiche indicano in genere che le neoplasie maligne rappresentano il 10-20% dei noduli singoli, mentre frequenze inferiori sono state osservate nei gozzi multinodulari. Queste cifre però risentono della selezione preoperatoria dei pazienti.

Possiamo comunque dire che le lesioni nodulari della tiroide sono nella massima parte dei casi di natura benigna. Le stesse lesioni neoplastiche solo infrequentemente hanno esito letale e la mortalità per carcinoma tiroideo è bassa (circa 0,5 casi per 100.000 abitanti per anno).

Considerato che nella massima parte dei casi il trattamento chirurgico dei noduli tiroidei non è giustificato per la natura benigna della lesione, e considerata anche l'incidenza non trascurabile di complicanze postoperatorie (ipoparatiroidismo, lesioni del nervo laringeo, ecc.), e tenendo conto infine della spesa finanziaria non indifferente legata alla chirurgia, si può affermare che il trattamento chirurgico sistematico dei noduli tiroidei non trova giustificazione sul piano del rapporto costo/beneficio.

In presenza di un nodulo tiroideo è necessario, pertanto, stabilire dei validi criteri che consentano di selezionare per il trattamento chirurgico i casi con rischio di malignità, riservando una terapia conservativa a tutti gli altri.

Discuteremo in questo articolo i principali criteri clinici e le indagini strumentali e di laboratorio che possono essere impiegati per una corretta valutazione diagnostica dei noduli tiroidei ed un adeguato procedimento terapeutico.

Definizione e classificazione

1. Definizione

Per gozzo in senso lato, secondo i vecchi patologi, si intendeva genericamente ogni aumento di volume della tiroide, e talvolta anche di altri organi del collo, sostenuto da qualsivoglia causa.

Successivamente, in modo più preciso, il termine di gozzo è stato riservato a condizioni più specifiche di aumento di volume della tiroide non sostenuto da affezioni infiammatorie o neoplastiche.

Il gozzo perciò si definisce come una condizione displastica della tiroide, caratterizzata da progressivo aumento di volume della ghiandola, non suscettibile di regressione spontanea, sostenuto da iperplasia, associato per lo più ad accumulo di colloide per involuzione macrofollicolare.

In pratica è difficile definire i limiti di aumento di volume qualificabili come gozzo anche perché l'aumento di volume può riguardare solo alcune aree della ghiandola.

2. Classificazione

Nella Tabella 1 è riportata una classificazione pratica del gozzo sulla base dei suoi aspetti morfologici, funzionali ed epidemiologici.

A) Da un punto di vista morfologico la tiroide aumentata di volume può conservare la sua morfologia (*gozzo diffuso*) oppure subire una trasformazione nodulare (*gozzo uninodulare e multinodulare*) quando fenomeni di iperplasia e di regressione involutiva interessano in modo non uniforme vane aree di parenchima tiroideo.

Il gozzo, diffuso o nodulare, può essere sostenuto da molteplici fattori o processi (carenza di iodio, fattori gozzigeni ed altri fattori etiopatogenetici tuttora in parte oscuri). Altre lesioni diffuse o nodulari della tiroide invece sono sostenute da cause più specificamente identificabili in processi neoplastici o infiammatori.

B) Sotto l'aspetto funzionale il gozzo, sia esso diffuso che nodulare, può essere associato a condizioni di eutiroidismo o a stati di iper- o ipofunzione tiroidea, configurando quadri clinici o sindromi ben definite o caratterizzate.

Si parla di *gozzo eutiroidico* o semplice o non tossico nel caso di aumento di volume della tiroide, diffuso o nodulare, indipendente da processi neoplastici o infiammatori, non associato a segni di iper- o ipofunzione.

<p>A. - Classificazione morfologica</p> <ul style="list-style-type: none">- gozzo diffuso- gozzo uninodulare- gozzo multinodulare <p>B. - Classificazione funzionale</p> <ul style="list-style-type: none">- gozzo eutiroideo o semplice o non tossico- gozzo tossico (iperfunzionante):<ul style="list-style-type: none">a) gozzo tossico diffuso a morbo di Basedowb) adenoma tossico a morbo di Plummerc) gozzo tossico multinodulare a sindrome di Marine-Lenhartd) tiroidite subacuta (fase tireotossica)e) Jod-Basedow- ipotiroidismo gozzigeno (gozzo ipofunzionante) <p>C. - Classificazione epidemiologica</p> <ul style="list-style-type: none">- gozzo endemico- gozzo sporadico

Tabella 1. Classificazione del gozzo.

Le condizioni di gozzo associate ad iperfunzione ghiandolare (gozzo tossico) comprendono principalmente tre forme:

- a) Gozzo tossico diffuso o morbo di Basedow
- b) Gozzo tossico uninodulare o adenoma tossico o morbo di Plummer, talvolta denominato anche nodulo solitario iperfunzionale o nodulo tossico
- c) Gozzo tossico multinodulare (sindrome di Marine-Lenhart)

Un'altra situazione, meno frequente, in cui il gozzo diffuso o nodulare può essere associato ad ipertiroidismo è la tiroidite subacuta nella sua fase tireotossica; ciò è legato ad una incontrollata dismissione in circolo di ormoni tiroidei conseguente al danneggiamento ghiandolare. Infine un gozzo nodulare eutiroideo può diventare iperfunzionante in seguito a contaminazione iodica (Jod-Basedow).

Quando invece il gozzo, diffuso o nodulare, si associa ad ipotiroidismo si configura un quadro di *ipotiroidismo gozzigeno*. Si tratta pressochè esclusivamente di forme di ipotiroidismo primario causato da un difetto congenito (gozzo familiare disormonogenetico) od acquisito (deficit di iodio, agenti tireostatici, eccesso di iodio) della biosintesi ormonale. Tale difetto comporta una diminuita concentrazione plasmatica di ormoni tiroidei, un incremento della secrezione ipofisaria di ormone tireotropo ed una iperplasia della ghiandola tiroidea quale espressione di un tentativo di compenso. Nelle forme di minore gravità l'iperplasia

tiroidea può compensare il deficit ormono-secretivo portando al quadro del gozzo semplice "compensatorio"; in caso di danno più rilevante tale meccanismo di compenso non è sufficiente e si ha un quadro di ipotiroidismo gozzigeno.

Un gozzo con presenza di ipotiroidismo può essere anche la conseguenza di una tiroidite subacuta nella fase ipotiroidica (ipotiroidismo solitamente transitorio) o può essere la conseguenza di un processo flogistico cronico che esita in deficit funzionale, quando la deposizione e l'infiltrazione connettivale del parenchima tiroideo predominano sulla involuzione atrofica della ghiandola.

- C) Sul piano epidemiologico si parla di *gozzo endemico* quando è colpita con alta prevalenza la popolazione di un'area (prevalenza superiore al 100/0 nella popolazione scolare). E' ormai accertato che la principale causa, anche se non l'unica, di questa forma è costituita dalla carenza alimentare di iodio.

Al contrario, condizioni di gozzo che insorgono in soggetti isolati, in regioni non particolarmente indiziate per fenomeni di endemia gozzigena, prendono la denominazione di *gozzo sporadico*.

- D) L'indagine scintigrafica in rapporto alla capacità dei noduli tiroidei di captare più o meno ^{131}I rispetto al tessuto circostante consente di distinguere:

a) *noduli "caldi"*: mostrano una ipercaptazione dello iodio rispetto al parenchima circostante; spesso corrispondono ai noduli tossici, autonomamente funzionanti (Fig. 1 a).

b) *noduli "freddi"* ed *"ipocaptanti"*: hanno una capacità di captare lo iodio assente o comunque inferiore al tessuto circostante. (Fig. 1b, 1c).

c) *noduli "isocaptanti"*: mostrano all'indagine scintigrafica una fissazione del tracciante simile a quella del parenchima circostante. Questo può essere dovuto al fatto che il nodulo mantiene una buona capacità di captare lo iodio oppure il nodulo, per lo più di piccole dimensioni, non risulta chiaramente evidente alla scintigrafia perché l'immagine si sovrappone a quella del tessuto sopra e sottostante.

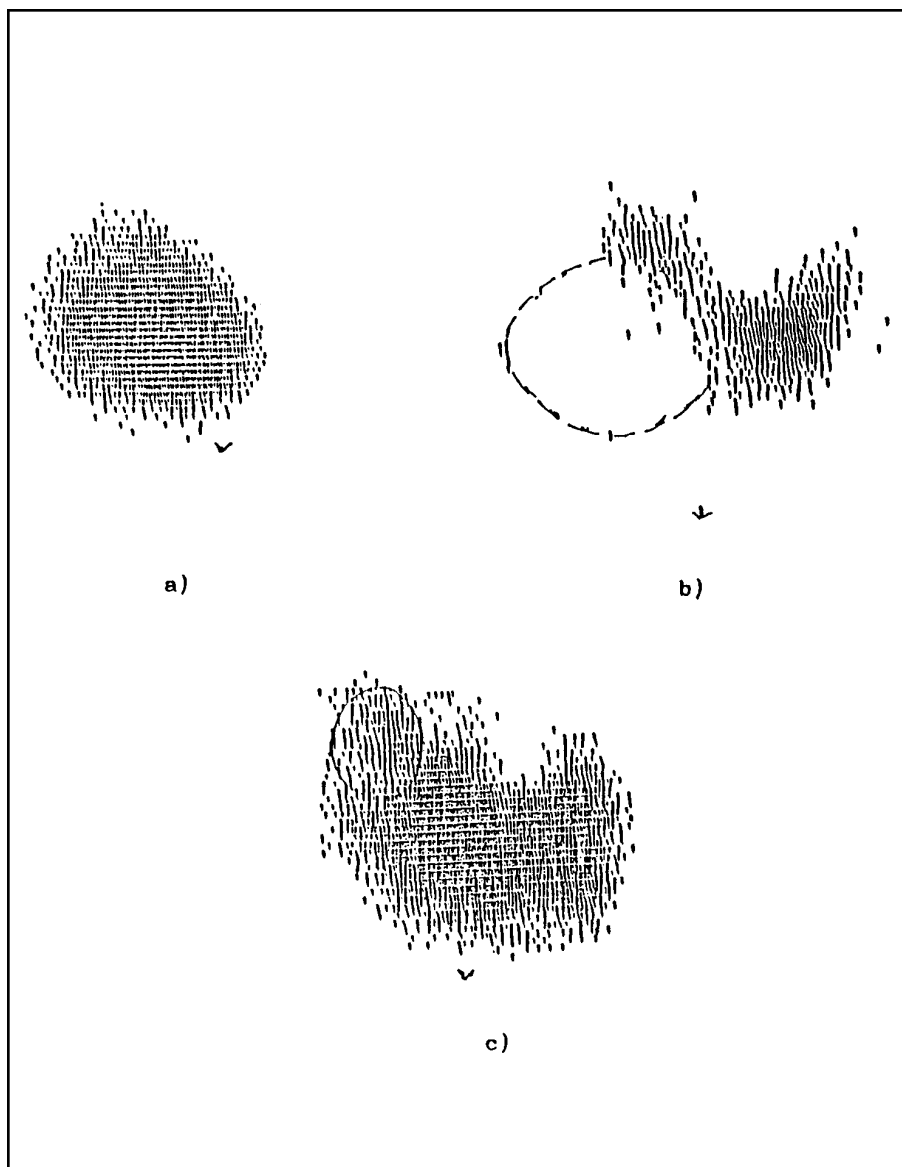


Figura 1. Aspetti scintigrafici diversi di noduli tiroidei:
a) nodulo "caldo" del lobo destro della tiroide e capacità totalmente inibente sul restante parenchima.
b) voluminoso nodulo "freddo" del lobo destro della tiroide.
c) nodulo "ipocaptante" a carico dell'apice del lobo destro della tiroide.

Cenni di fisiopatologia

1. Fattori di crescita tiroidea

Il gozzo (diffuso o nodulare) si forma perché avviene la stimolazione delle cellule tiroidee da parte di qualche fattore di crescita.

Il regolatore primario della struttura e della funzione tiroidea è l'ormone tireotropo (TSH) che è anche il più comune stimolatore della crescita tiroidea. Variazioni dei livelli di TSH si accompagnano a cambiamenti nelle dimensioni e negli aspetti istologici della tiroide ed a cambiamenti del metabolismo tiroideo dello iodio.

Ma nell'ultimo decennio sono stati identificati altri fattori che stimolano la proliferazione delle cellule tiroidee come il fattore di crescita epidermica (EGF-Epidermal Growth Factor) e altri peptidi ed ormoni di cui sono stati dimostrati effetti sulla crescita cellulare in vitro (es. insulina, IGF1) ed anche alcune immunoglobuline. Tra le immunoglobuline che stimolano la tiroide ve ne sono alcune che stimolano soprattutto la replicazione cellulare (TGI = Thyroid Growth Immunoglobulins), mentre altre stimolano soprattutto la funzione delle cellule tiroidee (TSI= Thyroid Stimulating Immunoglobulins).

I diversi fattori di crescita possono svolgere un ruolo in situazioni diverse: ad es. livelli elevati di TSH possono giocare un ruolo importante nel gozzo endemico, mentre fattori di crescita diversi dal TSH possono verosimilmente stimolare la crescita tiroidea in alcune situazioni di gozzo sporadico.

Oltre all'azione degli stimolatori tiroidei, la crescita delle cellule tiroidee è anche sotto il controllo di meccanismi intrinseci che regolano alcuni aspetti della sua funzione, primo fra tutti la risposta al TSH.

Questi meccanismi autoregolatori partecipano al mantenimento dell'omeostasi tiroidea e tendono ad assicurare costanti riserve di ormoni tiroidei. Così, ad esempio, una eccessiva ingestione di iodio induce un meccanismo di autoregolazione che causa inibizione del suo trasporto tiroideo; il contrario avviene nelle situazioni di carenza di iodio.

Numerose osservazioni sostengono l'ipotesi che meccanismi autoregolatori hanno un ruolo importante nella genesi del gozzo agendo attraverso l'aumento della responsività al TSH. Lo iodio stesso è il principale fattore implicato nei meccanismi di autoregolazione tiroidea: in ratti iodio-carenti la comparsa di gozzo precede il riscontro di aumentati livelli sierici di TSH ed, analogamente, in soggetti con gozzo sporadico o con gozzo associato a moderato deficit iodico la concentrazione di TSH è generalmente normale.

In entrambi gli esempi, pertanto, la crescita tiroidea non può essere imputata al TSH se non come maggiore responsività della ghiandola a concentrazioni normali dell'ormone.

2. Trasformazione nodulare

La stimolazione tiroidea induce spesso, col tempo, una trasformazione nodulare della ghiandola e ciò indica che la replicazione dei follicoli procede ad un ritmo più rapido in alcune aree della tiroide e più lento in altre. Le cellule dell'epitelio follicolare pertanto non hanno tutte un identico potenziale di crescita, ma piuttosto vi sono sub-popolazioni di cellule che si replicano più facilmente ed a ritmi più veloci di altre.

Questa variabilità, insita nel tessuto tiroideo, causa come inevitabile conseguenza di ogni stimolazione prolungata della crescita tiroidea la possibilità che si formino dei noduli.

3. Crescita autonoma

Nel contesto di una ghiandola tiroidea normale vi sono gruppi di cellule che si replicano anche in assenza di stimolazione evidente. Stimoli lievi, che non producono effetto di proliferazione sul restante tessuto tiroideo, sono capaci di indurre proliferazione in queste cellule particolarmente sensibili. Ne può derivare una crescita tissutale localizzata con formazione di noduli, anche in assenza di ogni fattore di crescita apparente, tanto da farla considerare crescita autonoma.

4. Funzione autonoma

Le cellule dell'epitelio follicolare sono capaci di una funzione minima anche in assenza di TSR, cioè hanno un certo grado di autonomia funzionale. Le diverse cellule di un normale follicolo tiroideo, così come diversi follicoli tra di loro, possono avere diversa capacità funzionale intrinseca. Alcuni follicoli quindi hanno un rapido turnover dello iodio, altri hanno un turnover dello iodio molto più lento. Follicoli a rapido turnover e follicoli a lento turnover possono essere raggruppati in piccole o grandi aree o essere sparsi nel contesto del gozzo. Quelli con alto potenziale di iodazione hanno un più intenso metabolismo dello iodio, captano maggiormente lo ^{131}I e appaiono "caldi" all'esame scintigrafico anche in assenza di TSR.

5. Relazione tra crescita autonoma e funzione autonoma

Non c'è relazione tra autonomia di crescita e autonomia funzionale delle cellule epiteliali e quindi dei follicoli. Gli studi sperimentali condotti al riguardo su tessuto nodulare tiroideo umano trapiantato in "topi nudi"

concordano con l'osservazione clinica che le cellule possono iniziare a proliferare e dar luogo alla formazione di un nodulo tiroideo clinicamente evidente in qualunque regione di un gozzo, indipendentemente dal fatto che sia "calda" o "fredda" (cioè funzionalmente molto o poco attiva).

Pertanto, autonomia di crescita e autonomia funzionale sono caratteristiche indipendenti delle cellule epiteliali. Queste caratteristiche sono trasmesse dalla cellula madre alla sua progenie durante la neogenesi follicolare e sono responsabili dell'eterogeneità morfologica e funzionale dei gozzi umani.

6. Patogenesi dell'ipertiroidismo nel gozzo nodulare

La quota totale di ormoni tiroidei prodotta dalla tiroide, sia essa normale o patologica, è la risultante della produzione media di ciascun follicolo moltiplicata per il numero totale dei follicoli.

Durante la formazione di un gozzo, ciascun follicolo di nuova generazione, contribuisce con la propria produzione alla quota ormonale totale. In ogni follicolo neoformato la produzione ormonale sarà tanto maggiore quanto maggiore è la frazione di cellule epiteliali intrinsecamente dotate di autonomia funzionale e più attivo è il loro metabolismo dello iodio. Pertanto la possibilità che un nodulo tiroideo in lenta crescita causi o meno ipertiroidismo dipenderà oltre che dalla sua dimensione anche dalla prevalenza nel parenchima proliferante di follicoli dotati di autonomia funzionale e di attiva funzionalità. L'autonomia funzionale pertanto può essere considerata causa dell'insorgenza dell'iperfunzione tiroidea sia nel caso di noduli solitari che nel caso di gozzi multinodulari tossici, anche se in quest'ultima patologia potrebbero svolgere un ruolo importante anche altri fattori.

Nella nostra esperienza l'insorgenza della tossicità nel gozzo multinodulare può riconoscere una patogenesi multifattoriale: fenomeni autoimmunitari (analogamente a quanto si verifica nel m. di Basedow) o di autonomia funzionale possono essere presenti separatamente o coesistere nella stessa ghiandola.

La ricerca sistematica delle immunoglobuline tireostimolanti ha rivelato che in oltre la metà dei pazienti con gozzo multinodulare tossico (39/70, pari al 56%) sono presenti anticorpi tireostimolanti (TSAb), con livelli simili a quelli osservati nei soggetti con morbo di Basedow (fig. 2). Frequentemente, in questi casi, si associa positività degli anticorpi antitireoglobulina ed antimicrosomi tiroidei a confermare il momento patogenetico auto-immune.

Un ruolo significativo, in questi meccanismi, svolge la carenza iodica: nei pazienti con gozzo multinodulare tossico provenienti da aree di deficit iodico la positività per TSAb (7/20 casi, 35%) è minore rispetto a quella nei pazienti provenienti da aree a normale apporto iodico (32/50 casi, 64%).

Questi nostri dati sono in accordo con recenti osservazioni di Kraiem e coll. che hanno riscontrato la presenza di un'alta percentuale di ipertiroidismi di origine autoimmune nei pazienti affetti da gozzo multinodulare tossico: gli autori riportano infatti la presenza di immunoglobuline

tireostimolanti in quasi la metà dei casi da loro esaminati (11/26, 42%).

D'altra parte stato anche dimostrato che i noduli autonomi non tossici sono più frequenti nelle zone con carenza iodica e più facilmente evolvono verso l'iperfunzione. La carenza iodica costituisce pertanto un fattore che con diversi meccanismi ed a vari livelli favorisce la crescita e la trasformazione nodulare del tessuto tiroideo.

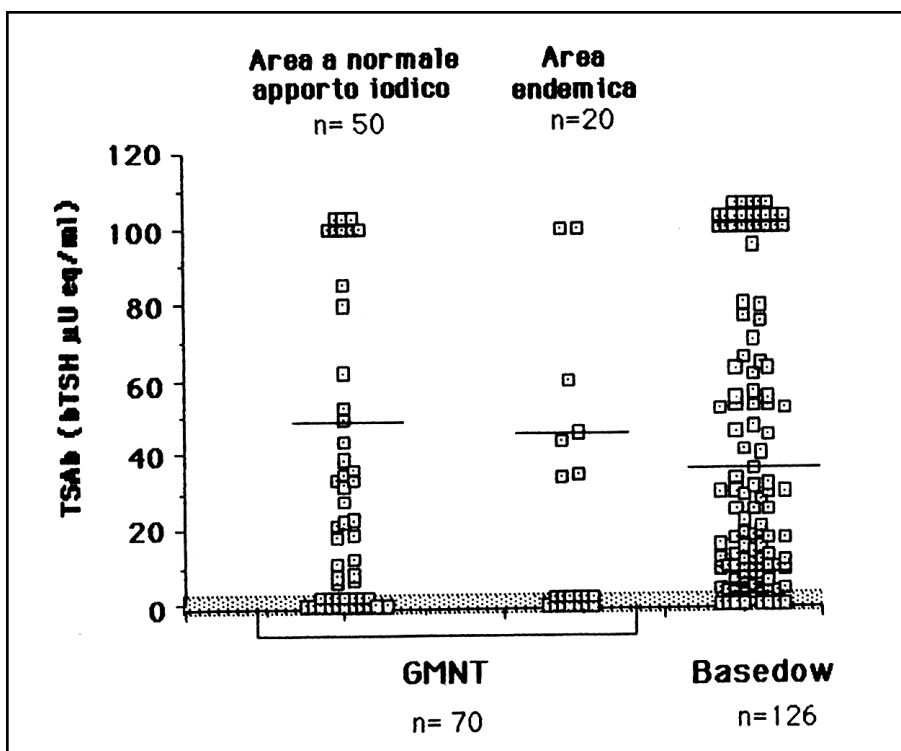


Figura 2. Livelli di TSAb in pazienti con gozzo multinodulare tossico (GMNT) provenienti da aree con apporto iodico normale ed in soggetti con morbo di Basedow.

Gli autoanticorpi stimolanti (TSAb) sono presenti, oltre che nel morbo di Basedow, anche in molti casi di gozzo multinodulare iperfunzionante. In questi pazienti la presenza di TSAb sembra influenzata dall'apporto iodico. Infatti il 64% (32/50) dei pazienti con GMNT provenienti da un'area iodosufficiente presentano TSAb contro solo il 35% (7/20) dei pazienti con la stessa patologia ma provenienti da un'area con deficit di iodio. Tale differenza è statisticamente significativa (X^2 test, $p < 0.025$). In pazienti con morbo di Basedow, esaminati per controllo, si riscontra positività del TSAb nel 92%.

Valutazione clinica del nodulo tiroideo

1. Premessa

Nella problematica diagnostica posta dal nodulo tiroideo, compito primario è la distinzione tra lesioni maligne e forme benigne: tale distinzione infatti condiziona in modo importante la scelta terapeutica.

Questo problema ha costituito per molti anni oggetto di dibattito tra coloro che, per evitare il pericolo del tumore, proponevano una sistematica terapia chirurgica del nodulo tiroideo (specie se singolo), e coloro che, basandosi sulla considerazione che la grande maggioranza dei noduli sono benigni e che i tumori della tiroide sono forme differenziate o a lenta evoluzione, proponevano in ogni caso una prima fase di terapia medica e di osservazione clinica. Questa controversia terapeutica, irrisolta per lungo tempo, è stata in gran parte superata dall'introduzione di alcune nuove tecniche diagnostiche che consentono in modo sufficientemente accurato di definire la natura del nodulo.

Con la semplice scintigrafia è possibile distinguere i noduli iperfunzionanti (tossici, "caldi" o ipercaptanti alla scintigrafia) da quelli normofunzionanti o ipofunzionanti ("freddi" o ipocaptanti alla scintigrafia). I primi infatti sono aree del parenchima tiroideo diventate iperfunzionanti ed autonome, che cioè hanno perduto il normale meccanismo di controllo ipofisario e che possono causare segni di iperfunzione. Questi noduli "caldi" non sono praticamente mai maligni e quindi le scelte terapeutiche che li riguardano esorbitano dal problema della malignità. Naturalmente è necessario accertare che il nodulo repertato all'esame obiettivo corrisponda all'area "calda" visibile alla scintigrafia con radioiodio (vedi in seguito). Una volta avuta questa conferma, i procedimenti terapeutici saranno essenzialmente finalizzati a correggere le alterazioni funzionali con cui il nodulo "caldo" può causare conseguenze e complicanze importanti come la cardiopatia "tirotoossica". I noduli "freddi" costituiscono un problema diagnostico di più difficile soluzione: infatti la diagnosi differenziale tra i noduli maligni e benigni è difficile e spesso impossibile sulla base dei soli elementi clinici.

Infatti anche l'accurata raccolta di dati anamnestici personali e familiari (che includano l'età, il sesso, la storia familiare e l'individuazione di possibili fattori eziologici, compresa l'eventuale pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti), le modalità di comparsa del nodulo e la sua evoluzione, un accurato esame obiettivo e la sintomatologia locale e generale spesso non sono sufficienti ad una diagnosi certa e devono essere integrati con appropriate indagini strumentali e di laboratorio.

2. Procedimento diagnostico dei noduli tiroidei

2.A Considerazioni generali

A parte la potenziale malignità i noduli tiroidei non rappresentano un

problema medico con conseguenze di importanza primaria per il paziente. Infatti la localizzazione della ghiandola tiroidea nella regione anteriore del collo consente un aumento di volume dell'organo anche notevole, senza particolare rischio. Gozzi retrosternali possono espandersi nello spazio mediastinico e solo in alcuni casi arrivare a comprimere le strutture mediastiniche (vascolari, trachea od esofago) in modo tale da causare una sintomatologia clinica. Infine è relativamente piccolo il numero di noduli che producono materiale attivo dal punto di vista ormonale in grado di esercitare degli effetti fisiopatologici.

Per quanto riguarda la possibile malignità oggi prevale la posizione che prevede l'applicazione di un protocollo diagnostico atto ad individuare l'esatta natura della lesione nodulare mediante l'utilizzo dei dati clinici e di laboratorio. In questo articolo tratteremo essenzialmente i limiti e le indicazioni dei vari strumenti diagnostici per la diagnosi differenziale del nodulo freddo della tiroide cercando di evidenziare tutti gli elementi atti a favorire una diagnosi il più possibile corretta.

Nel chiedersi se sia giustificato un protocollo diagnostico complesso e impegnativo occorre ricordare alcune considerazioni:

- 1) I noduli tiroidei sono estremamente frequenti (3-5%) nella popolazione generale. Frequenze maggiori sono osservate nelle aree con deficit iodico.
- 2) La maggior parte delle lesioni nodulari tiroidee sono benigne.
La prevalenza stimata del carcinoma tiroideo è dell'ordine dello 0.3%.
- 3) La mortalità per carcinoma tiroideo è estremamente bassa (0.4/100.000/anno).

Queste considerazioni suggeriscono che il notevole impegno diagnostico è giustificato in quanto permette di distinguere la patologia benigna, che rappresenta la maggior parte delle lesioni nodulari tiroidee, da quella maligna o genericamente a rischio, che è più rara.

Pertanto scopo fondamentale dell'indagine diagnostica è:

- 1) Selezionare per la chirurgia i noduli tiroidei a rischio di malignità.
- 2) Individuare il tipo di lesione benigna (cisti, tiroidite. nodulo colloidocistico ecc.) per attuare una terapia medica mirata.

2.B Raccolta dei dati anamnestici

a) Età e sesso — La prevalenza di lesioni maligne tra i noduli "freddi" solitari (unici) della tiroide è più elevata nell'età giovanile: pertanto il rischio di malignità è significativamente più elevato in soggetti giovani.

Un nostro recente studio condotto negli ultimi 6 anni con la verifica citologica dei noduli "freddi" su una popolazione omogenea dal punto di vista etnico, ha mostrato che questi presentano nella giovane età un rischio di malignità di circa tre volte maggiore di quelli degli adulti.

Lesioni maligne sono state identificate nel 12.6% dei soggetti giovani con nodulo “freddo” rispetto al 4.2% dei noduli negli adulti.

La più alta prevalenza di malignità dei noduli tiroidei “freddi” riscontrati nei giovani è dovuta ad un aumento generalizzato della frequenza di tutti i tipi di carcinoma differenziato; al contrario, il carcinoma anaplastico si osserva pressochè esclusivamente nell’età avanzata.

Il rapporto femmine/maschi nel carcinoma tiroideo è 2 : 1. Pertanto anche se i tumori sono più frequenti nel sesso femminile, il rapporto F/M è più basso del rapporto F/M nei noduli benigni. Pertanto un nodulo freddo tiroideo in un soggetto di sesso maschile presenta un rischio di malignità più elevato che in un soggetto di sesso femminile.

b) Ereditarietà — Fatta eccezione per il carcinoma midollare, non sono conosciuti fattori certi di familiarità nei tumori della tiroide.

Un’aggregazione familiare è invece spesso presente per i noduli benigni della tiroide. L’alterazione responsabile di queste patologie nodulari non nota. In pazienti appartenenti a gruppi familiari residenti in zone non endemiche sono state descritte anomalie del metabolismo dello iodio.

L’anomalia genetica, responsabile del difettoso metabolismo intratiroideo dello iodio, non si manifesterebbe nel soggetto eterozigote quando di lieve entità. Però potrebbe essere svelata e manifestarsi clinicamente quando fattori ambientali quali carenza iodica o fattori che interferiscono sulla sintesi ormonale causano un peggioramento delle condizioni di funzionamento della tiroide. Come già detto, anche in questi casi la formazione di una lesione nodulare presuppone l’eterogeneità delle cellule dei follicoli tiroidei. I fattori ereditari svolgono un ruolo importante nel carcinoma midollare della tiroide: di tale neoplasia esistono infatti forme sporadiche o forme familiari, trasmissibili attraverso un carattere autosomico dominante ad elevata penetranza, che sembra essere associato con l’antigene di istocompatibilità HLA-DR7. Quando associate con altri tumori endocrini il carcinoma midollare partecipa alle adenomatosi endocrine multiple (MEN) di tipo II o III.

Recentemente sono stati segnalati anche dei gruppi familiari con maggiore frequenza di carcinoma papillifero. Questa forma sembra essere associata con l’antigene di istocompatibilità HLA-DR I.

c) Fattori ambientali — La causa più frequente del gozzo diffuso o nodulare è una ridotta assunzione di iodio. Alcune centinaia di milioni di persone in tutto il mondo sono affette da gozzo endemico da carenza iodica.

Nell’adulto l’apporto iodico giornaliero non deve essere inferiore a 100 - 150 mcg. Esistono tuttavia dei paesi nei quali l’apporto di iodio si aggira su valori subottimali e tuttavia il gozzo non riveste carattere endemico. Pertanto accanto alla carenza iodica, esistono altri fattori che possono contribuire all’insorgenza di gozzo e tra questi rivestono particolare importanza fattori ereditari (di cui si è già detto) e sostanze gozzigene. Si intende per “gozzigene” una sostanza che provoca un aumento di volume della tiroide interferendo con la normale produzione ormonale tiroidea.

Sono conosciute sostanze gozzigene naturali e farmaci, impiegati come antitiroidei o in altre patologie, che possiedono effetti gozzigeni (Tab. 2). Sono stati sottoposti o identificati svariati meccanismi attraverso cui sostanze gozzigene naturali possono esplicitare il loro effetto:

1. Sostanze naturali	2. Farmaci
a) <i>Alimenti:</i> semi di soia piante della famiglie delle Brassicaceae cassava nocciole	a) <i>Impiegati nel trattamento della tireotossicosi:</i> carbimazolo metimazolo propiltiouracile perclorato
b) <i>Altri fattori alimentari:</i> iodio calcio fluoruro acqua contaminata rubidio nitrato	b) <i>Impiegati nel trattamento di altre condizioni:</i> aminoglutetimide cobalto etionamide farmaci contenenti iodio litio metilxantine resorcinolo sulfamidici ed acido para-amino salicilico sulfaniluree tiocianato

Tabella 2. Classificazione delle sostanze gozzigene.

a) *Inibizione della captazione tiroidea dello iodio:* può essere causata da tiocianati e isotiocianati prodotti dall'idrolisi di tioglucosidi (es. la linamarina) contenuti in alcuni alimenti.

b) *Blocco dell'organificazione dello iodio:* può essere provocata da tiooxazolidoni (come la progozzina con il suo derivato attivo "gozzina") derivati da alcuni tioglucosidi contenuti in diverse piante.

c) *Aumentata perdita fecale di tiroxina.*

Un meccanismo di inibizione della captazione tiroidea dello iodio sembra responsabile dell'effetto gozzigeno della cassava e dei semi di lino.

Molte piante della famiglia delle Brassicaceae e le nocciole sembrano agire attraverso meccanismi associati di inibizione della captazione e di blocco dell'organificazione dello iodio.

Una aumentata perdita fecale di tiroxina e/o un effetto diretto sulla captazione tiroidea dello iodio appare essere il meccanismo gozzigeno dei semi di soia. L'inibizione di diversi aspetti di funzione della tiroide si può avere anche da eccesso di iodio: questa è la causa del gozzo endemico da

iodio (ad es. gozzo costiero di Hokkaido, dovuto all'alimentazione con alghe marine ricche di iodio. Infine vari altri fattori alimentari (calcio, fluoro, rubidio, nitrato) sono stati indicati come sostanze gozzigene, ma di nessuno di essi esistono dimostrazioni chiare di questo effetto nell'uomo. Quindi, anche se appare improbabile che i gozzigeni alimentari, da soli, possano indurre la comparsa di gozzo, essi, combinati con altri fattori quali una parziale carenza di iodio, possono contribuire all'insorgenza del gozzo in aree endemiche.

A tal riguardo alcuni nostri studi sui fattori eziologici del gozzo endemico nella Sicilia nord-orientale hanno mostrato, in alcuni distretti, che un'endemia gozzigena severa può essere correlata non solo con grave carenza iodica, ma anche con aumentati livelli di tiocianato (SCN) associati a lievi alterazioni dell'apporto di iodio; il rapporto I/SCN quindi, più che i due fattori singolarmente esaminati, sembra essere la causa determinante dell'eziologia del gozzo in tali aree.

Per quanto riguarda i farmaci ad azione gozzigena essi sono distinti in due gruppi:

— Farmaci impiegati nel trattamento degli ipertiroidismi; rappresentano la causa più comune di aumento di volume iatrogeno della tiroide che si verifica quando utilizzati in dosi eccessive.

— Farmaci impiegati in altre condizioni.

Del primo gruppo ricordiamo che alcuni inibiscono l'ossidazione dello iodio ed il meccanismo di accoppiamento (metimazolo, carbimazolo, propiltiouracile), altri interferiscono con la captazione tiroidea dello iodio (perclorato). Del secondo gruppo fanno parte una serie di farmaci che possono interferire con qualcuna delle tappe della biosintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei e provocare così la comparsa di gozzo e/o ipotiroidismo. Nella genesi del gozzo da carenza iodica e da agenti gozzigeni sembra rivestire un ruolo causale o per lo meno permissivo l'aumento dei livelli di TSH. Spesso però i livelli di TSH sono normali e pertanto un ruolo importante deve essere attribuito anche alla capacità tiroidea di risposta al TSH nel senso di un aumento della sensibilità tiroidea a valori normali di TSH, oppure ancora alla presenza di fattori diversi dal TSH, ma capaci di stimolare la crescita tiroidea (ad es. TGI = Thyroid Growth Immunoglobulins, TSI = Thyroid Stimulating Immunoglobulins).

Studi condotti recentemente dal nostro Istituto documentano il ruolo della carenza iodica, oltre che nell'insorgenza del gozzo, anche nell'insorgenza di due importanti patologie nodulari della tiroide, i noduli "caldi" autonomi solitari ed i carcinomi tiroidei.

La prevalenza di noduli "caldi" autonomi nei soggetti provenienti da un'area di endemia gozzigena da carenza di iodio della Sicilia nord-orientale era significativamente più elevata rispetto a soggetti di un'area limitrofa a normale apporto iodico (4.4% rispetto al 2.7%; X^2 test, $p < 0.001$).

Inoltre nell'area con deficit di iodio la percentuale di pazienti con noduli tossici era più elevata (1.3% rispetto allo 0.9% dell'area di controllo; X^2 test, $p < 0.05$). Era presente, infine, una correlazione positiva tra ipertiroidismo, dimensioni dei noduli ed età dei pazienti ad indicare la maggiore probabilità di evoluzione verso la tossicità per i noduli più voluminosi e nei pazienti più anziani.

Nella stessa area di epidemia gozzigena la prevalenza dei noduli tiroidei, valutata attraverso l'indagine epidemiologica, era significativamente più elevata (5.1%) rispetto all'area di controllo a normale apporto iodico (1.9%). Quando è stata valutata, mediante esame citologico, la prevalenza del carcinoma in 2478 noduli freddi e da qui si è risaliti alla prevalenza "calcolata" di carcinomi nella popolazione si è riscontrato un valore di 0.131% (131 casi/100.000 abitanti) nell'area di carenza iodica contro 0.082% (82 casi/100.000 abitanti) nell'area di controllo (differenza statisticamente significativa: X^2 test, $p < 0.001$).

Inoltre nell'area con deficit di iodio erano più frequenti sia il carcinoma follicolare che quello anaplastico (rispettivamente 3 e 4 volte più frequenti che nella zona di controllo). Questi risultati quindi suggeriscono che la carenza iodica potrebbe svolgere un ruolo importante non solo nello sviluppo dei noduli tiroidei, ma anche del carcinoma tiroideo ed in particolare di quello follicolare ed anaplastico. La natura ed il meccanismo dello stimolo carcinogenetico nell'area iodocarente non sono noti. La carenza iodica comporta una diminuita produzione di ormoni tiroidei, con conseguente aumento dei livelli di TSH, fattore di primaria importanza per la crescita delle cellule tiroidee. Alcuni tumori della tiroide nell'animale da esperimento sono TSH-dipendenti. Anche se questi dati non sono direttamente trasferibili alla patologia umana, si deve ricordare che in condizioni di stimolazione prolungata da parte del TSH (similmente a quanto si verifica nei pazienti con gozzo disormonogenetico o in condizioni di grave carenza di iodio) il carcinoma follicolare è il tipo più frequente di carcinoma tiroideo. Lo stesso meccanismo potrebbe essere coinvolto nella maggiore frequenza di carcinoma follicolare che si riscontra nell'area di carenza iodica.

Però potrebbero agire anche altri meccanismi: lo stesso iodio, indipendentemente dal TSH, regola alcune funzioni della cellula tiroidea, inclusi aspetti funzionali e di crescita. Quindi l'aumentata incidenza dei carcinomi follicolari ed anaplastici nei pazienti provenienti da zone di carenza iodica può essere una conseguenza sia diretta che indiretta della carenza di iodio.

d) Radiazioni ionizzanti — L'esposizione della tiroide a radiazioni ionizzanti esterne comporta un significativo aumento del rischio di neoplasie maligne, specialmente se l'irradiazione è avvenuta durante l'infanzia o in età giovanile.

Il trattamento radiante esterno è seguito per lesioni benigne quali ipertrofia del timo, tonsilliti croniche, acne, angiomi ed altre dermatopie è la causa più frequente di irradiazione tiroidea. Questa pratica, di prevalente applicazione pediatrica, è stata largamente utilizzata dall'inizio degli anni trenta sino agli anni cinquanta. Da quando le radiazioni esterne nell'età

infantile non sono più utilizzate questo fattore dovrebbe svolgere un ruolo meno importante. Sarebbe utile seguire i soggetti sottoposti a tali trattamenti radianti eseguendo oltre all'esame clinico il dosaggio della tireoglobulina ed eventualmente ecografia e, se necessario, citologia sino a 20-30 anni dalle radiazioni per attuare una diagnosi precoce della comparsa di neoplasie tiroidee.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti aumenta il rischio di neoplasie tiroidee anche se avvenuta in età adulta. La radioterapia esterna aumenta anche l'incidenza di vane lesioni nodulari benigne della tiroide.

Meno definito è il ruolo dell'irradiazione da agenti radianti interni (radioisotopi che si concentrano in tiroide), nello sviluppo di tumori della tiroide. In particolare non è stata dimostrata alcuna significativa correlazione tra somministrazione di isotopi radioattivi dello iodio (^{131}I a scopo diagnostico o terapeutico) e successivo sviluppo di tumori.

2. C Esame clinico

a) Modalità di comparsa del nodulo e sintomatologia — Nella maggioranza dei casi i noduli tiroidei sono asintomatici e vengono scoperti accidentalmente dal paziente o dal medico.

Un nodulo presente da molti anni e di dimensioni costanti è più frequentemente associato ad una lesione benigna, mentre una recente insorgenza ed un rapido aumento di volume può fare sospettare una neoplasia maligna.

La comparsa improvvisa di un nodulo tiroideo, accompagnata da dolore locale e da sintomatologia generale con astenia e febbre, si osserva nelle tiroiditi acute. Nelle tiroiditi subacute invece i sintomi locali e quelli generali possono essere più attenuati o mancare del tutto (tiroiditi silenti). A volte sono presenti segni di ipertiroidismo dovuti alla aumentata immissione in circolo di ormoni tiroidei provenienti dai follicoli tiroidei danneggiati dalla flogosi.

Talora un'emorragia all'interno di un nodulo preesistente può causare un improvviso aumento di volume del nodulo con dolore dovuto alla improvvisa distensione della capsula (che può simulare l'insorgenza di una tiroidite) e comparsa o accentuazione di segni di compressione locale. I segni di compressione dipendono non solo dall'entità del gozzo ma anche dalla sua sede: una tumefazione che interessa lo stretto giugulare o il mediastino causa più facilmente segni di compressione rispetto alle tumefazioni localizzate nella regione anteriore del collo. I più comuni segni di compressione sono: dispnea e stridore inspiratorio (da stenosi tracheale), disfagia (compressione esofagea), turgore delle giugulari per ostacolo al ritorno venoso (compressione vascolare); disfonia per compressione del nervo laringeo ricorrente (più frequente nei casi di carcinoma tiroideo). Quando il gozzo si sviluppa in sede intratoracica occupando lo spazio retrosternale può indurre i segni della compressione mediastinica anteriore.

La presenza di segni di ipertiroidismo depone in genere per una lesione benigna (adenoma tossico, gozzo multinodulare tossico, tiroiditi in fase

ipertiroidea), tuttavia anche carcinomi tiroidei possono essere associati a condizioni di ipertiroidismo. Nel caso di tumefazione dovuta a carcinoma midollare può associarsi un'ampia varietà di sintomi. Si può osservare una sindrome tipo carcinoide o tipo Cushing secondo che il tumore secerna anche serotonina od ACTH. Se poi il tumore produce altre sostanze come prostaglandine, kinine e VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) possono essere presenti altri segni come le diarrea acquosa.

Nella varietà familiare spesso vi è evidenza clinica o di laboratorio di iperparatiroidismo e feocromocitoma (sindrome di Sipple, MEN II). Una variante della MEN II è quella in cui il carcinoma midollare della tiroide, il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo sono associati con ganglioneurinomi, neurinomi mucosi e habitus marfanoide (MEN III).

b) Esame obiettivo tiroideo — L'esame obiettivo tiroideo consente di ottenere indicazioni sulle caratteristiche del nodulo (sede, dimensioni, consistenza, mobilità, dolorabilità ecc.) e di differenziare noduli singoli da noduli multipli nel contesto di un gozzo. L'esame obiettivo deve includere anche la ricerca accurata di eventuali linfadenopatie laterocervicali e/o sovraclaveari, segno di possibile diffusione metastatica.

Un carattere a cui è stata data una certa importanza è la consistenza del nodulo perchè un nodulo maligno più frequentemente è di consistenza aumentata. Tuttavia un aumento notevole della consistenza può essere dovuto non a malignità ma alla presenza di zone di calcificazione post-emorragiche nel contesto nodulare oppure anche a cisti sotto tensione. Infine si deve ricordare che anche noduli di consistenza non aumentata o molli possono essere sedi di neoplasia.

2. D Indagini Strumentali

Numerose procedure vengono utilizzate per cercare di identificare la natura del nodulo. Nella tabella 3 sono riassunte le più comuni indagini strumentali utilizzate nella diagnostica del gozzo nodulare.

1.	Scintigrafia tiroidea
2.	Ecografia
3.	Esami radiografici
4.	Esame citobogico mediante agoaspirazione

Tabella 3. Indagini strumentali.

a) Scintigrafia tiroidea — Una procedura diagnostica essenziale è rappresentata dalla scintigrafia con radioisotopi: si sfrutta la capacità di alcuni radioelementi ^{99m}Tc — pertecnetato, ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I) di concentrarsi elettivamente nella ghiandola. La loro distribuzione in tiroide viene valutata attraverso un rilevatore a scansione lineare o attraverso una gamma-camera statica. L'utilità primaria della scintigrafia consiste nel differenziare noduli non funzionanti o freddi e noduli funzionanti o caldi. I noduli caldi, come già detto, sono solitamente benigni, mentre le lesioni maligne della tiroide

captano di meno il tracciante e quindi danno immagini di noduli freddi. La presenza di un nodulo freddo, tuttavia, non indica necessariamente una lesione maligna dato che la maggior parte dei noduli freddi sono costituiti da lesioni benigne. Quindi, la caratteristica di ipofunzionalità del nodulo è un indice utile per una prima individuazione dei noduli riguardo alla possibilità che siano delle lesioni maligne. La gran parte dei tumori tiroidei concentrano lo iodio meno dell'1% rispetto al tessuto normale e lo stesso avviene, nella gran parte dei casi, con il tecnezio. Il pertecnetato viene captato dalla tiroide ma non organificato e, seppure raramente, può fornire immagini diverse da quelle dello iodio perché alcuni carcinomi sono in grado di captare ma non di organificare il tecnezio per le caratteristiche delle radiazioni emesse e per la breve emivita è frequentemente utilizzato in età infantile dato che causa una bassa irradiazione del paziente. Tra radioisotopi dello iodio, caratteristiche vantaggiose per questo aspetto ha lo ^{123}I ; però proprio la breve emivita non ne consente un facile impiego nella pratica clinica.

Un limite dell'esame scintigrafico è la sua sensibilità e la capacità di risoluzione. Queste caratteristiche dipendono da molti fattori incluso il tipo e la dose del tracciante, la sede della lesione, il tipo di apparecchiatura e di radioisotopo utilizzato. Dunque piccoli noduli possono non essere evidenziati alla scintigrafia anche per la sovrapposizione dell'immagine del parenchima sopra - e sottostante capace di captare il tracciante "coprendo" l'immagine del nodulo. Oggi sono invece meno usati gli "indicatori positivi" (^{75}Se , ^{131}Cs , ^{67}Ga , ^{201}Tl) traccianti che sono captati aspecificamente dai tessuti più vascolarizzati e più ricchi di cellule metabolicamente attive, come ad esempio le neoplasie. Questi procedimenti infatti sono di dubbio valore per l'elevato numero di falsi positivi e di falsi negativi.

b) Ecografia tiroidea — L'ecografia è una tecnica non invasiva che mediante l'analisi degli echi degli ultrasuoni consente una ulteriore valutazione diagnostica dei noduli tiroidei. Noduli tiroidei dovuti a cisti benigne, adenomi, carcinomi, focolai di tiroidite, sono tutte lesioni che all'esame scintigrafico forniscono immagini di area fredda. L'ecografia ci dà la possibilità di effettuare una ulteriore distinzione di questi noduli tra quelli costituiti da lesioni solide o da lesioni cistiche. I noduli cistici (Fig. 3a, 3b), contenenti liquido, sono omogenei e quindi non emettono echi ed appaiono all'ecografia come immagini anecogene mentre i noduli costituiti da tessuto disomogeneo (capsula, vascolarizzazione, zone di diversa densità cellulare, più o meno colloidale) forniranno una ecogenicità diversa. Il più importante vantaggio dell'ecografia sta, dunque, nella possibilità di differenziare le lesioni cistiche da quelle miste o solide, con un'accuratezza del 95 - 100%.

Le lesioni solide (Fig. 3c) creano una serie di echi multipli, talora circondati da un alone ecoprivo. Quest'ultimo aspetto è stato ritenuto in passato un segno di benignità (adenoma benigno o nodulo adenomatoso) però recentemente sono stati riportati casi di carcinoma associati con simile aspetto ecografico. Inoltre l'ecografia consente di rivelare la presenza di lesioni nodulari molto piccole (anche al di sotto di 0.5 cm di diametro) spesso non apprezzabili alla palpazione. Rispetto alle altre tecniche l'ecografia consente una frequente ripetizione dell'esame e, non richiedendo come la scintigrafia la funzione del tessuto tiroideo, non

richiede la sospensione della terapia con ormoni tiroidei. E pertanto il metodo di elezione per valutare in maniera oggettiva le variazioni nelle dimensioni e nelle caratteristiche delle lesioni nodulari. L'ecografia, infine, consente di visualizzare anche alcune strutture del collo contigue alla tiroide e di indagare pertanto sia sulla compressione di vie aeree e vascolari e sull'eventuale interessamento di gruppi linfonodali, possibile espressione di localizzazioni metastatiche.

Un'ulteriore applicazione dell'esame ecografico l'esecuzione di un'agoaspirazione tiroidea guidata. Una lesione puramente cistica all'ecografia teoricamente dovrebbe essere una lesione benigna. Il grado di accuratezza dipende dalla presenza di alcune caratteristiche ecografiche tipiche delle cisti: lesione anecogena, con parete posteriore marcatamente definita e con un rinforzo degli echi posteriori. Quando non tutte queste caratteristiche sono presenti si parla di lesione mista o cisti complessa (Fig. 3d). Un nodulo ecograficamente "misto" può corrispondere istologicamente ad una cisti ma anche ad una neoplasia con raccolta emorragica, o ad una lesione solida in degenerazione cistica.

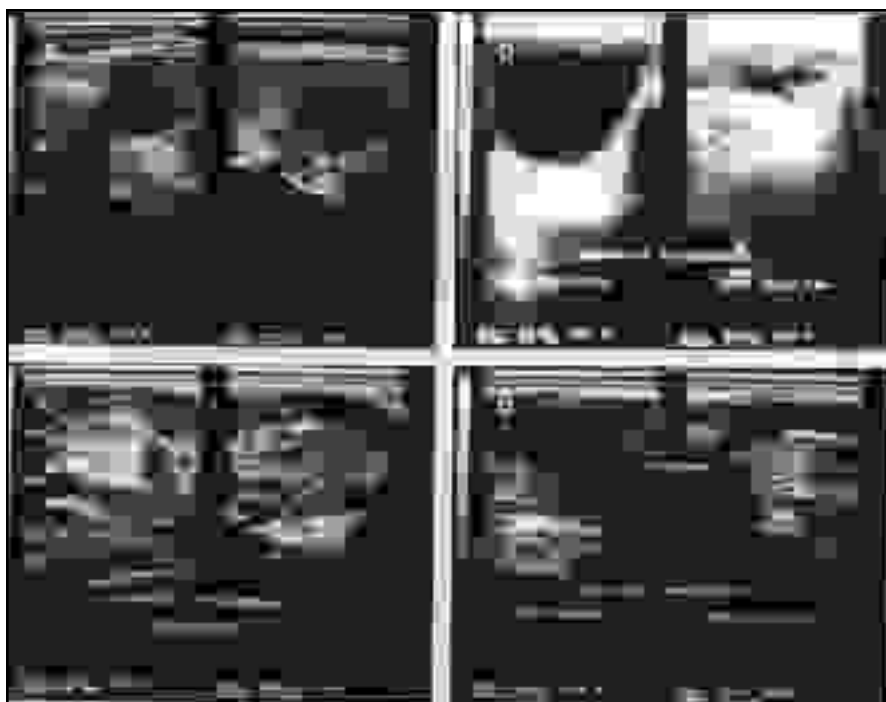


Figura 3. Vari aspetti ecografici di noduli tiroidei:
a) Nodulo cistico; b) Aspetto ecografico di un nodulo cistico prima e dopo svuotamento mediante agoaspirazione (FNA: fine needle aspiration); c) Lesione solida; d) Lesione mista.

La probabilità di malignità in una lesione mista calcolata tra il 10% ed il 30%. In conclusione la dimostrazione che un nodulo puramente cistico riduce, ma non elimina, la possibilità di una lesione maligna; le lesioni miste hanno lo stesso significato delle lesioni solide, per quanto riguarda il rischio di tumore. Quindi lesioni benigne e maligne non possono essere differenziate attraverso la sola ecografia.

c) Esami radiografici — Radiografie o stratigrafie del collo, associate allo studio dell'esofago cervicale mediante pasto baritato, possono risultare particolarmente utili per evidenziare deviazioni o compressioni a carico della trachea o dell'esofago, ma sono di scarso o di nessun aiuto nella diagnosi differenziate tra lesioni nodulari benigne o maligne.

La presenza di calcificazioni minute all'interno di un nodulo talora in rapporto con la presenza di corpi psammomatosi (tipici del carcinoma papillifero) ma la presenza di calcificazioni si ha anche in altre condizioni di patologia non tumorale. Un ulteriore approfondimento diagnostico di un gozzo ad estrinsecazione mediastinica può essere effettuato mediante Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

d) Esame citologico tiroideo mediante agoaspirazione — Varie tecniche biotiche sono state impiegate nella diagnostica differenziale del nodulo tiroideo fin dall'inizio degli anni '50. L'opinione corrente era tuttavia che il materiale ottenuto mediante agobiopsia era di difficile interpretazione ed inoltre si temeva la possibile disseminazione del tumore.

Delle tecniche di biopsia percutanea dei noduli tiroidei la prima, quella che impiega aghi di grosso calibro di Vim-Silverman e consente di ottenere frammenti di tessuto su cui eseguire l'esame istologico, è praticamente abbandonata. Si è invece ormai gradatamente diffusa una tecnica sviluppata da alcuni decenni da autori scandinavi e cioè l'esame citologico eseguito su prelievi ottenuti mediante aspirazione con ago sottile (calibro 22-27, diametro inferiore a 1 mm). L'agoaspirato può essere eseguito in ambulatorio, senza anestesia, mediante l'utilizzazione di una normale siringa di plastica, eventualmente con l'aiuto di una speciale "pistola" portasiringa che può essere impugnata con una sola mano, consentendo all'operatore di fissare il nodulo con l'altra (Fig. 4). Vengono eseguiti di solito almeno due prelievi con manovre a stantuffo in aspirazione costante.



Figura 4. Pistola porta-siringa per agoaspirato.

Il materiale aspirato viene strisciato su vetrino e colorato come i comuni preparati citologici (essiccamento in aria e colorazione tipo May-Grunwald-Giemsa, oppure fissaggio in alcool e colorazione secondo Papanicolau). Qualora l'aspirazione produca solo un liquido cistico, questo deve essere centrifugato ed il sedimento strisciato nel modo abituale. Il pericolo della disseminazione di cellule tumorali con questa procedura considerato inesistente. L'esame citologico è anche utile per identificare le metastasi da carcinomi tiroidei nei linfonodi delle stazioni cervicali. Per migliorarne l'accuratezza diagnostica è importante procedere a diversi agoaspirati del singolo nodulo; anche seguire l'agoaspirato sotto Ta guida ecografica praticando un esame mirato può aumentare l'accuratezza diagnostica.

In mani esperte l'esame citologico degli agoaspirati tiroidei raggiunge un'accuratezza diagnostica superiore al 90% ed in molti casi possibile effettuare una diagnosi, non solo di malignità, ma anche di istotipo. I falsi negativi, spesso risultato di una tecnica di prelievo non corretta, più che di una errata interpretazione citologica, oscillano tra lo zero ed il 13% nelle diverse casistiche. I falsi positivi hanno una frequenza inferiore all'1% e sono rappresentati da quelle lesioni che spesso presentano problemi diagnostici anche su sezioni istologiche.

All'esame citologico le lesioni tiroidee possono essere globalmente così suddivise:

- lesioni benigne, comprendenti gozzi, cisti e tiroiditi
- iperplasia follicolare
- lesioni sospette, per presenza di caratteristiche di non sicura interpretazione
- neoplasie maligne

Tra le lesioni benigne i noduli colloidei sono caratterizzati da abbondante sostanza collode e da rare cellule follicolari, di piccole dimensioni, talora riunite in lembi monostratificati (Fig. 5a) mentre le cisti danno luogo a quadri citologici caratterizzati da detriti necrotici e da un tappeto di macrofagi contenenti pigmento emosiderinico (Fig. 5b).

Nelle tiroiditi acute predominano i granulociti neutrofilici commisti a detriti cellulari, in quelle subacute invece predominano linfociti, macrofagi e talora cellule giganti multinucleate. Nella tiroidite di Hashimoto invece il quadro citologico è rappresentato da un tappeto di elementi linfocitari ben differenziati (Fig. 5c) e da qualche plasmacellula; si ritrovano anche elementi epiteliali grandi, con citoplasma finemente granuloso, a limiti ben definiti, noti con il nome di oncociti o cellule di Askanazy o cellule di Hurthle. Nelle tiroiditi di Riedel in genere gli agoaspirati sono scarsamente cellulari.

Le lesioni con iperplasia follicolare sono di vario tipo (Fig. 5d): lesioni normo- e macro follicolari presentano caratteristiche citologiche simili a quelle dei noduli colloidei mentre gli agoaspirati delle lesioni microfollicolari e trabecolari danno luogo a strisci con elevata cellularità e scarsa colloide. In questi preparati le cellule epiteliali non presentano atipie e possono essere disposte isolatamente, in gruppi, in lembi, monostratificati o formare vere e proprie strutture follicolari. È importante ricordare che un quadro citologico di questo tipo può rappresentare una forma adenomatosa benigna, ma quadri simili si possono riscontrare anche nel carcinoma follicolare ben differenziato.

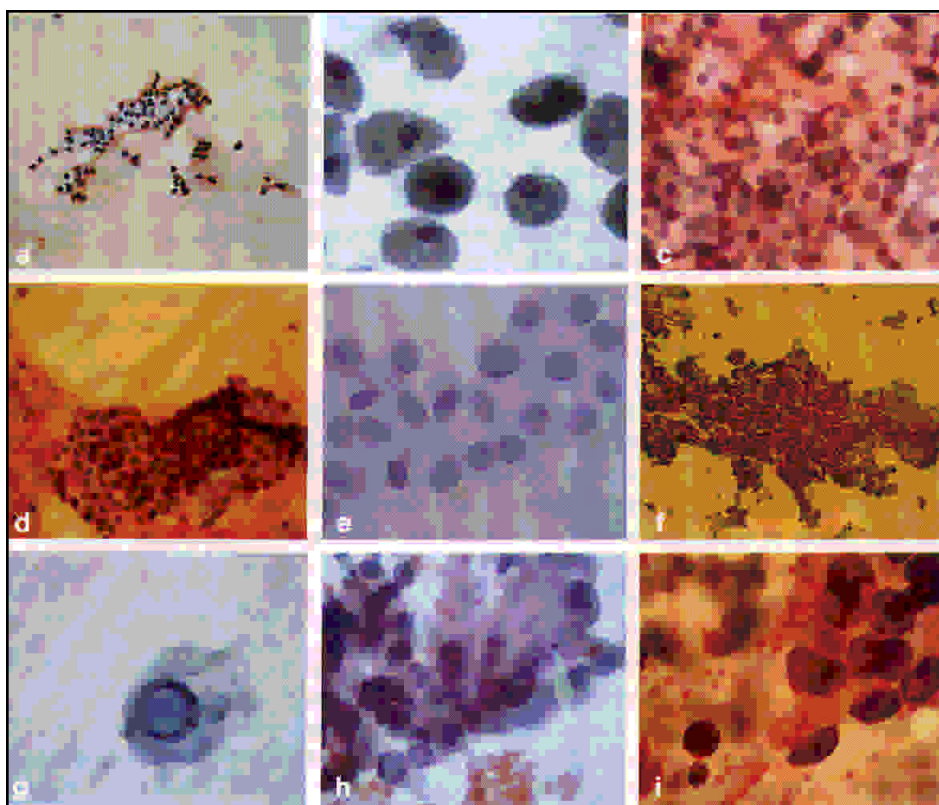


Figura 5. Quadri citologici di agoaspirati tiroidei (colorazione Papanicolau) a) Nodulo tiroideo; b) Lesione cistica; c)Tiroidite linfocitaria; d) Lesione follicolare; e) Lesione follicolare sospetta di malignità; f) Carcinoma papillifero: formazione papillare; g) Carcinoma papillifero: cellula con inclusione citoplasmatica intracellulare; h) Carcinoma midollare; i) Carcinoma anaplastico e cellule giganti.

In questi casi, pertanto, l'esame citologico non in grado di porre una diagnosi certa che, invece, può essere fornita dall'esame istologico. Per tale motivo i pazienti con questi aspetti citologici dovranno essere indirizzati all'intervento chirurgico.

In generale l'intervento chirurgico raccomandato in tutte le lesioni sospette (Fig. 5e), dato che non esistono criteri adeguati di analisi citopatologica per differenziare con accuratezza le lesioni follicolari benigne da quelle maligne.

Tra le neoplasie maligne i carcinomi follicolari ben differenziati presentano, come già detto, un quadro citologico simile a quello degli adenomi follicolari, mentre quelli moderatamente o scarsamente differenziati presentano atipie nucleari che ne consentono il riconoscimento.

Il quadro dei carcinomi papilliferi caratterizzato da un'elevata cellularità e da scarsa colloide; le cellule sono spesso aggregate in vere e proprie papille e nei nuclei sono spesso presenti caratteristiche inclusioni citoplasmatiche (pseudonucleoli) (Fig. 5f, 5g). Poco frequenti sono i corpi psammomatosi e pure raramente è apprezzabile l'aspetto a "vetro smerigliato" dei nuclei, così evidente nei preparati istologici. Nei carcinomi midollari (Fig. 5b) sono presenti numerose cellule di forma poligonale o fusiforme con granulazioni metacromatiche intracitoplasmatiche visibili con la colorazione di May-Grunwald - Giemsa. Spesso con la colorazione del rosso Congo è possibile dimostrare la presenza di amiloide.

I carcinomi anaplastici (Fig. 5i) a cellule giganti ed a cellule fusate non presentano in genere difficoltà diagnostiche, mentre il quadro citologico del carcinoma anaplastico a piccole cellule può essere confuso con quello di un linfoma. Recentemente nel tentativo di migliorare ulteriormente l'accuratezza e la predittività dell'esame citologico è stata applicata all'analisi di questi preparati la tecnica di visualizzazione ed analisi computerizzata del materiale ottenuto mediante agoaspirazione; determinando le dimensioni nucleari ed altri parametri di dimensioni cellulari alcuni autori hanno cercato di ottenere dei criteri di discriminazione tra adenomi benigni e carcinomi follicolari. Anche se sono presenti delle differenze nelle medie delle dimensioni nucleari, vi è un'importante sovrapposizione di valori tra i due gruppi e pertanto questa tecnica non costituisce un significativo miglioramento dell'accuratezza diagnostica dell'esame citologico.

Risultati contrastanti sono riportati anche con la tecnica che misura il contenuto in DNA dei nuclei per distinguere tra lesioni benigne e maligne.

La nostra esperienza di oltre 7 anni nel campo della citologia tiroidea si riferisce a 41 52 noduli "freddi" sottoposti ad agoaspirazione; in 565 casi (13.6%), avviati alla chirurgia, è stata eseguita la corrispondente diagnosi istologica. Nella nostra casistica i noduli benigni alla citologia costituiscono oltre il 70% dei noduli esaminati. L'esame istologico ha confermato quello citologico nel 91% dei casi. I falsi negativi sono il 2% e si riferiscono a 2/146 lesioni solide (1.2%) e a 2/33 lesioni cistiche (6%). In questo ultimo gruppo il rischio di malignità è comunque minore e può essere ulteriormente ridotto con la ripetizione dell'esame nelle lesioni cistiche quando sono clinicamente sospette.

Come prevedibile tra le lesioni di tipo follicolare abbiamo ritrovato all'istologia il 10% di carcinomi: le lesioni follicolari costituiscono una patologia in cui l'esame citologico ha modesta capacità discriminante e pertanto questi pazienti devono essere indirizzati all'intervento chirurgico. Nelle lesioni sospette di malignità la frequenza di tumore del 40%: anche in questi casi l'intervento chirurgico d'obbligo. Con questi criteri avremo certamente degli interventi chirurgici per lesioni istologicamente benigne ma si otterrà un'efficace intervento sanitario per i tumori della tiroide. Nella nostra casistica l'esame istologico ha confermato la diagnosi citologica di malignità nel 99% dei casi.

La causa più comune di mancata individuazione di una lesione maligna il prelievo inadeguato: nella nostra esperienza tra i prelievi inadeguati abbiamo 3 lesioni maligne su 17 operati (18%); in questi casi la ripetizione dell'esame citologico può migliorare l'accuratezza diagnostica.

2. E Indagini plasmatiche

Solo un certo numero di noduli secernono materiale attivo dal punto di vista ormonale e solo pochi noduli, non funzionanti, causano un danno così importante del parenchima tiroideo circostante da provocare ipotiroidismo. Pertanto la sintomatologia clinica causata da un eccesso o da un difetto di ormoni tiroidei per lo più manca nella patologia nodulare tiroidea eccetto nel caso dell'adenoma tossico. Comunque i disturbi della funzione tiroidea hanno poca rilevanza nella diagnostica del nodulo tiroideo per quanto riguarda la possibilità che si tratti di una neoplasia.

Le indagini di laboratorio più comunemente eseguite sono riassunte nella tabella 4.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Dosaggio degli ormoni tiroidei2. Determinazione degli anticorpi anti-tireoglobulina ed antimicrosomiali tiroidei3. Dosaggio della tireoglobulina4. Dosaggio della calcitonina5. Antigene carcinoembrionario ed altri markers tumorali |
|--|

Tabella 4. Indagini di laboratorio.

a) Dosaggio degli ormoni tiroidei — La determinazione dei livelli sierici degli ormoni tiroidei totali e liberi fornisce informazioni sullo stato funzionale della tiroide. Questi dosaggi hanno valore pertanto nella valutazione diagnostica dei soggetti ipertiroidei (noduli “caldi” solitari, gozzo multinodulare tossico, fase tireotossica di una tiroidite ecc.), ma sono di valore diagnostico limitato nella maggioranza di soggetti con noduli “freddi” poiché sia noduli di natura benigna che maligna sono di solito associati ad eutiroidismo ma possono trovarsi associati a qualsiasi tipo di funzionalità tiroidea, anche iper - o ipotiroidismo. In casi eccezionali sono anche documentati carcinomi tiroidei non tanto associati ad ipertiroidismo quanto iperfunzionanti essi stessi, in genere perché tumori ben differenziati e in stato di iperstimolazione, ad esempio da immunoglobuline tireostimolanti.

b) Determinazione degli anticorpi anti-tiroidei — La ricerca degli autoanticorpi anti-tireoglobulina ed anti-microsomiali tiroidei ci fornisce l'indicazione dell'esistenza di un movimento autoimmune nella tiroide. Nelle forme nodulari ciò può essere dovuto alla tiroidite cronica linfocitaria di Hashimoto che a volte interessa la ghiandola solo in modo localizzato e si presenta clinicamente come tireopatia nodulare.

Tuttavia bisogna sottolineare che la presenza di questi anticorpi non è segno specifico di una tireopatia: gli anticorpi si possono trovare in una serie di patologie tiroidee iper -, ipo - e normo-funzionanti ed anche (a basso

titolo) in soggetti senza malattie della tiroide. Nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide gli autoanticorpi anti-tiroidei si trovano più frequentemente del normale, verosimilmente per fenomeni di tiroidite linfocitaria perifocale. Inoltre talora nello stesso paziente possono associarsi neoplasie maligne e tireopatie autoimmuni quali la tiroidite di Hashimoto o il morbo di Basedow.

D'altra parte la consistenza dura e la crescita asimmetrica della ghiandola che si osserva in alcuni casi di tiroidite di Hashimoto può simulare un tumore maligno. Pertanto il rilievo di autoanticorpi non ha rilevanza nella diagnostica delle lesioni maligne della tiroide la cui presenza deve essere valutata con criteri diversi. Deve essere però ricordato che esiste un significativo rischio di linfomi tiroidei in soggetti affetti da tempo da tiroidite di Hashimoto.

c) Dosaggio della Tireoglobulina — I livelli sierici di Tg sono elevati in varie patologie benigne o maligne della tiroide, nodulari e non, come ad esempio nelle tiroiditi, nel gozzo, nell'ipertiroidismo ed in molti casi di tumore della tiroide. Il motivo per cui aumentano livelli di Tg nei tumori della tiroide non è ben chiaro. La Tg potrebbe derivare dal tumore stesso ma anche dal tessuto circostante scompaginato dalla neoplasia. Comunque i valori di Tg sono spesso elevati o anche molto elevati in questi pazienti. Tuttavia il valore del dosaggio della Tg nella diagnosi del carcinoma differenziato della tiroide limitato dal fatto che concentrazioni ugualmente elevate e sovrapponibili si possono riscontrare in altre patologie tiroidee. Questo dosaggio pertanto non viene utilizzato come elemento diagnostico per i tumori della tiroide ma invece trova un importante impiego nel followup di questi pazienti. Infatti i livelli di Tg sono estremamente bassi nei pazienti con carcinoma differenziato e sottoposti a tiroidectomia totale, mentre, al contrario, quando presente un residuo oppure tessuto metastatico si riscontrano concentrazioni elevate di Tg.

Pertanto il dosaggio della Tg circolante è considerato attualmente come il marker sierico più valido per la precoce identificazione di recidive e/o metastasi nel carcinoma tiroideo papillifero e follicolare dopo tiroidectomia totale.

d) Dosaggio della calcitonina — La calcitonina (CT) è un ormone secreto dalle cellule parafollicolari della tiroide. Recentemente il suo dosaggio sierico ha assunto un ruolo di primo piano nella diagnosi del carcinoma midollare tiroideo, tumore differenziato che origina proprio dalle cellule parafollicolari e che conserva la capacità di sintetizzare e Secernere CT. In questi tumori la CT sierica raggiunge valori di base e/o dopo stimolo di gran lunga superiori alla norma. Pertanto il dosaggio della CT acquista un notevole significato a) per porre la diagnosi di tumore in uno stadio precoce, anche prima che esso diventi clinicamente apprezzabile come nodulo tiroideo nei soggetti a rischio (si tratta spesso di patologia familiare); b) per identificare in un nodulo tiroideo un carcinoma midollare e c) per il follow-up dei pazienti tiroidectomizzati per questa patologia.

Il paziente affetto da carcinoma tiroideo midollare in fase di rilievo clinico (cioè con una massa palpabile in regione tiroidea) presenta quasi sempre una CT sierica basale molto elevata, che consente una diagnosi certa.

L'impiego più interessante del dosaggio della CT riguarda invece l'identificazione di nuovi consanguinei a rischio elevato. Essendo spesso il carcinoma midollare della tiroide su base familiare diventa necessario discriminare fra le varietà sporadiche e quelle familiari. Per questa finalità la misura dei livelli basali di CT può non essere sufficientemente sensibile; si ricorre pertanto all'impiego di prove di stimolo, capaci di evidenziare più facilmente risposte elevate dell'ormone. Le sostanze più comunemente impiegate per la stimolazione della CT sono: la pentagastrina, il calcio, l'alcool e, meno frequentemente, il glucagone. Poichè in alcuni casi si può avere una risposta adeguata dell'ormone alla pentagastrina e non al calcio o viceversa, stato proposto (Wells e coll.) anche l'uso di una infusione combinata di calcio e pentagastrina.

Il dosaggio della CT sierica ha una notevole importanza, inoltre, nel follow-up di pazienti tiroidectomizzati per carcinoma midollare della tiroide. Dopo asportazione della neoplasia i livelli di CT si abbassano sino a diventare indosabili: il riscontro di valori di CT elevati sono indice di recidiva e/o di metastasi. Anche in questi pazienti prove di stimolo rivelano abnormi risposte sieriche dell'ormone.

e) Antigene carcino-embrionario e altri markers tumorali — L'antigene carcino-embrionario (CEA) è una glicoproteina normalmente presente nel glicocalice dell'epitelio entodermico embrionale. Questo antigene è stato riscontrato inizialmente nel sangue di pazienti affetti da adenocarcinoma del colon e successivamente anche nel sangue di pazienti con altri tumori. Il CEA è pertanto un marker di molti tipi di tumori ed anche dei carcinomi tiroidei anche se non è adatto ad uno screening tumorale e se i suoi livelli non riflettono né l'estensione del tumore né il tipo istologico. Livelli alti di CEA sono stati riscontrati più frequentemente nel carcinoma midollare, in cui il dosaggio del CEA viene utilizzato assieme al dosaggio della CT per migliorare le capacità diagnostiche soprattutto nel follow-up di questi pazienti. Il dosaggio del CEA ha invece modesto valore pratico nella diagnostica dei carcinomi tiroidei papilliferi, follicolari ed anaplastici.

Diverse altre sostanze sono state prese in considerazione come possibili markers tumorali nel carcinoma tiroideo, però nessuna si è rivelata valida come indicatore tumorale, per cui esse non trovano applicazione nella pratica clinica. Recentemente è stato suggerito come marker del carcinoma tiroideo il TPA (Tissue Polypeptide Antigen), un antigene oncofetale costituito da diverse subunità tra cui quella immunologicamente attiva una globina. Il TPA si trova nel siero di soggetti affetti da neoplasie maligne o da altre patologie non neoplastiche in cui si ha un'attiva proliferazione cellulare. La sua larga aspecificità lo rende pertanto inadatto come strumento di diagnosi precoce. Dato che sono stati osservati elevati valori di TPA in pazienti con carcinoma anaplastico o midollare e in pazienti con metastasi non iodocaptanti la sua utilizzazione stata proposta in questi casi anche perché le sue concentrazioni si riducono rapidamente quando la crescita tumorale viene bloccata dalla terapia. Costituisce pertanto un buon indice dell'efficacia della terapia antineoplastica.

Trattamento del gozzo nodulare

Il trattamento del gozzo nodulare può essere medico, chirurgico o radioterapico, a seconda delle situazioni. Per lo più prevale nel paziente il desiderio di una terapia conservativa (medica), terapia che d'altronde trova giustificazione nella bassa prevalenza di forme tumorali nell'ambito dei noduli tiroidei. Naturalmente un approccio terapeutico corretto deve basarsi sulla identificazione degli obiettivi terapeutici che si vogliono raggiungere: questi prevedono, per i noduli non maligni, la riduzione di volume (e addirittura la regressione completa) o per lo meno il blocco di ulteriore crescita e la prevenzione della comparsa di altri noduli.

Inoltre possono giocare un ruolo nella scelta terapeutica anche fattori estetici, fattori psicologici e di ansietà del paziente ed anche eventuali fenomeni compressivi causati dal nodulo. Bisogna infine ricordare che una forma di intervento medico è quello della semplice osservazione dell'evoluzione del nodulo nel tempo: questa forma di intervento sanitario non "attivo" trova giustificazione nel fatto che molti noduli non funzionanti e citologicamente benigni hanno una storia naturale di dimensioni stazionarie o di aumento di volume molto lento, tanto da non richiedere intervento con farmaci.

1. Terapia medica

1. A Iodoprofilassi

Abbiamo già detto che la causa più frequente di patologia nodulare della tiroide, in un paese come l'Italia dove esistono ancora vaste aree di endemia gozzigena, il deficit iodico. Pertanto assume un ruolo di primaria importanza la profilassi iodica generalizzata che, eliminando un fattore causale di primaria importanza, previene l'insorgenza dei noduli tiroidei.

Un intervento di medicina preventiva, come quello della profilassi iodica mediante iodazione del sale o dell'acqua da instaurare in tutte le zone di endemia o subendemia gozzigena, costituisce quindi l'intervento sanitario fondamentale e di maggiore efficacia per la soluzione del problema.

I.B Terapia soppressiva con ormoni tiroidici

Per tutte le forme di gozzo nodulare eutiroideo non complicate da fenomeni compressivi o da significativo danno estetico, una volta che l'esame citologico deponga per lesioni benigne, il trattamento di scelta quello medico.

La terapia medica è di tipo patogenetico, tendente a rimuovere le condizioni che hanno indotto l'aumento di volume della ghiandola e la formazione dei noduli. Obiettivo della terapia è l'eliminazione di eventuali fattori gozzigeni e la soppressione della secrezione del TSH, fattore che, riveste, nella maggioranza delle situazioni, un ruolo per lo meno permissivo nel meccanismo che porta alla formazione del gozzo nodulare. La terapia medica si basa pertanto sulla somministrazione di ormoni tiroidei in dosi "soppressive", cioè in dosi sufficientemente elevate da inibire la secrezione ipofisaria di TSH ma non elevate al punto da causare ipertiroidismo. La terapia "soppressiva" va eseguita per lunghi periodi ed a dosaggi adeguati.

Le basi biologiche di questa forma di trattamento derivano dall'osservazione che l'ipofisi anteriore più sensibile degli altri tessuti all'effetto degli ormoni tiroidei perche capace di una più attiva conversione intracellulare di T_4 in T_3 . Le cellule ipofisarie TSH-secerenti si trovano pertanto in condizioni di "ipertiroidismo" e di conseguente inibizione della secrezione del TSH quando ancora i livelli intracellulari di T_4 e T_3 negli altri tessuti sono a livelli di "eutiroidismo". In queste condizioni la terapia pertanto "soppressiva" (il TSH soppresso come nell'ipertiroidismo), ma non "tossica" (non causa ipertiroidismo).

a) Preparati farmacologici — E consigliabile utilizzare i preparati sintetici di L-tiroxina, anziché gli estratti di tiroide secca o i preparati sintetici di triiodotironina. Rispetto ai preparati estrattivi di tiroide la L-tiroxina sintetica non solo presenta una più costante e precisa standardizzazione del contenuto ormonale, ma ha anche una maggiore maneggevolezza non contenendo triiodotironina, ormone ad emivita più breve e che, essendo il più attivo a livello cardiaco, più facilmente causa disturbi cardiaci, specie negli anziani. D'altra parte una quota di T_3 si forma a partire dalla T_4 somministrata per desiodazione periferica.

b) Posologia e modo di somministrazione — La dose di T_4 deve essere, come già detto, sufficiente a sopprimere la secrezione ipofisaria di TSH, ma, nello stesso tempo, non deve causare disturbi da ipertiroidismo.

Il trattamento va iniziato con dosi basse di L-tiroxina (50 $\mu\text{g}/\text{die}$ o anche 25 $\mu\text{g}/\text{die}$ nei soggetti anziani) aumentando la posologia dopo 3-4 settimane sino a raggiungere la dose piena soppressiva. Considerata la lunga emivita della T_4 il farmaco-ormone può essere somministrato in dose unica la mattina. E' opportuno che venga assunto a digiuno per consentire un assorbimento costante: la precedente assunzione di cibo, infatti, può ridurre significativamente l'assorbimento della T_4 . Per i soggetti adulti la dose media soppressiva in genere di 1,5-2.0 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ (equivalenti a circa 100-150 $\mu\text{g}/\text{die}$). Solo raramente sono necessarie dosi più alte.

Vanno ricordati infine rari casi di intolleranza alla tiroxina e rari casi in cui non si riesce ad attuare una terapia soppressiva senza causare qualche disturbo da ipertiroidismo (tachicardia, nervosismo, astenia). In questi casi il paziente deve essere indirizzato alla terapia chirurgica.

c) Monitoraggio della terapia — La terapia “soppressiva” con tiroxina ha un margine terapeutico relativamente piccolo perché se la dose è troppo bassa non si ha soppressione, se troppo alta causa ipertiroidismo. L’adeguatezza della soppressione del TSH deve essere verificata, dopo almeno 4-6 mesi dall’inizio della terapia perché prima di questo intervallo l’effetto inibitorio può non essere ancora completo. La verifica può essere effettuata mediante l’esecuzione della iodocaptazione tiroidea e del test di stimolo del TSH con TRH. Una captazione tiroidea alla 24^a ora inferiore al 100/0 ed una mancata risposta del TSR alTo stimolo con TRH (200 mcg. i.v.) indicano che la dose impiegata è sufficiente a sopprimere la secrezione del TSH.

Può talora verificarsi chela terapia, pur sopprimendo in modo completo la secrezione ipofisaria di TSH, non sia in grado di inibire la captazione tiroidea. Questo reperto dovuto alla presenza di aree autonome (e quindi non dipendenti dalla soppressione del TSH) evenienza più frequente nel gozzo multi nodulare o anche alla presenza di altri fattori, diversi dal TSH, che stimolano la funzione tiroidea (ad es. TSI). In queste situazioni sarà necessario ricorrere alla terapia chirurgica e bisogna comunque usare particolare cautela con la terapia medica perché la tiroxina esogena può causare più facilmente disturbi da ipertiroidismo.

La presenza di ipertiroidismo, anche con solo segni molto lievi, può essere svelata attraverso un attento esame clinico e mediante l’esecuzione del dosaggio degli ormoni tiroidei totali e delle quote libere. Una più affidabile indicazione di sovradosaggio di tiroxina si può ottenere mediante la valutazione degli effetti degli ormoni tiroidei su alcuni tessuti (ad es. cuore e fegato) ottenuta mediante dosaggi che valutano gli effetti periferici degli ormoni tiroidei, come i livelli di alcuni enzimi epatici e delle SHBG (Sex Hormone Binding Globulin, prodotta a livello epatico) e degli indici emodinamici cardiaci. Per la terapia medica “soppressiva” dovrà essere utilizzata la dose minima di L-tiroxina capace di sopprimere la secrezione endogena di TSH; una volta raggiunta la dose ottimale, controlli potranno essere eseguiti su base annuale.

d) Efficacia della terapia e sua durata — I benefici della terapia sono più rilevanti nelle forme di recente insorgenza, in cui si può ottenere una regressione o addirittura una scomparsa dei noduli. Questi successi sono però abbastanza rari, comunque inferiori a quelli ottenuti nei casi di gozzo diffuso. Nelle forme inveterate si riesce di solito ad arrestare l’ulteriore crescita del nodulo che comunque spesso di consistenza diminuita rispetto a prima del trattamento.

La durata del trattamento non può prescindere da un’analisi delle situazioni individuali: nei casi di voluminosi gozzi nodulari o quando c’è il rischio di fenomeni compressivi può essere necessario continuare la terapia in modo indefinito. Nei casi in cui si ottiene una remissione completa, la terapia può anche essere sospesa o eseguita in modo intermittente mantenendo il paziente sotto controllo saltuario. Deve anche essere presa in considerazione, oltre alle caratteristiche del nodulo, l’età del paziente. La maggior parte di questi noduli sono ad evoluzione molto lenta e pertanto in

una persona anziana può essere più vantaggioso correre il rischio che aumentino di volume piuttosto che instaurare una terapia con dosi di tiroxina che possono causare problemi cardiologici. Nonostante il trattamento soppressivo con tiroxina sia universalmente accettato per la terapia medica dei noduli tiroidei normofunzionanti, i risultati che se ne possono ottenere non sono ben definiti. I dati riportati in letteratura sono contrastanti per varie ragioni che riguardano le diverse forme di patologia nodulare, le diverse posologie di tiroxina, le diverse durate del trattamento ed anche il diverso modo di valutare i risultati. Comunque dai dati disponibili appare che la percentuale di successo per i noduli singoli varia dallo zero al 60%: una risposta completa è stata osservata nello 0-38% dei casi, mentre una risposta parziale stata riferita nel 10-60% dei casi.

Per quanto riguarda poi un altro punto importante e cioè l'utilizzo della risposta alla terapia come criterio exadiuvantibus per escludere la presenza di un tumore tiroideo, deve essere precisato che una risposta alla terapia non esclude una lesione maligna: alcuni autori hanno riportato casi di carcinomi (confermati istologicamente) in cui si era osservata una riduzione del nodulo in risposta alla terapia soppressiva. Questo fenomeno può essere dovuto sia alla regressione del normale tessuto tiroideo attorno al nodulo maligno o anche alla dipendenza del carcinoma da TSH. Per converso è nota d'altra parte che la mancanza di risposta ad un ciclo di terapia soppressiva non indicativo di lesione maligna.

2. Terapia chirurgica e radioisotopica

La terapia chirurgica trova indicazione elettiva in tutti i noduli "freddi", "ipocaptanti" e "isocaptanti" diagnosticati alla citologia come Tesioni maligne o sospette ed anche in quelle che all'esame citologico sono classificati come iperplasie follicolari. In queste ultime forme la percentuale di tumori relativamente bassa, tuttavia l'indirizzo chirurgico dettato dal fatto che la differenziazione certa tra lesioni follicolari benigne e maligne non possibile.

La terapia chirurgica, come già detto, indicata anche quando ci troviamo in presenza di lesioni benigne ma che per la sede o per le dimensioni causano significativi fenomeni di compressione.

Infine giustificata la terapia chirurgica quando si tratta di soddisfare le esigenze psicologiche del paziente, inclusi gli aspetti estetici e i fattori ansiogeni legati alla presenza stessa della tumefazione.

Diversi tipi di intervento sono a disposizione del chirurgo:

- a) enucleoresezione del nodulo
- b) lobectomia, con eventuale istmectomia
- c) tiroidectomia subtotale
- d) tiroidectomia totale o quasi totale

La scelta del tipo di intervento da eseguire dipende dal tipo e dalle caratteristiche della lesione da asportare. A volte, nel caso di lesioni sospette e delle iperplasie follicolari la scelta idonea può essere attuata solo dopo l'esplorazione chirurgica e l'eventuale esecuzione di un esame istologico estemporaneo intra-operatorio. L'intervento di enucleo resezione cioè di asportazione del nodulo con una parte del parenchima circostante indicato nelle forme monofocali e chiaramente benigne come le cisti grosse o recidivate più volte allo svuotamento e nei casi di adenoma tossico. Anche in questi casi però alcuni chirurghi preferiscono attuare una lobectomia.

Per quanto riguarda i tumori l'orientamento generale che la tiroidectomia deve essere totale o quasi totale. Esistono tuttavia dei chirurghi che preferiscono eseguire asportazioni più limitate della ghiandola (tiroidectomia subtotale, lobectomia, istmectomia e lobectomia controlaterale parziale invece della tiroidectomia totale) in modo da ridurre il rischio di complicanze operatorie (ipoparatiroidismo, lesione dei nervi laringei ricorrenti). I criteri di scelta dell'intervento dipendono dal livello di "rischio" del tumore: saranno pertanto il tipo istologico, la stadiazione e l'aggressività del tumore ed inoltre fattori di rischio incrociati alle caratteristiche del paziente (età, sesso, condizioni generali) a far preferire un intervento più o meno radicale.

Nel caso di carcinoma follicolare, per esempio, tutti gli autori concordano per l'esecuzione di una tiroidectomia totale. Il carcinoma follicolare infatti, più facilmente del papillifero, può dare metastasi a distanza per invasione dei vasi. La tiroidectomia totale, pertanto, oltre che asportare il tumore in modo radicale, consente di procedere, nel follow-up di questi pazienti, all'esecuzione di indagini scintigrafiche con radioiodio per localizzare eventuali metastasi captanti e poterle trattare col radioiodio.

Invece nel caso di carcinoma papillifero, che più difficilmente invade i vasi e metastatizza a distanza, vi sono vari orientamenti. Alcuni autori propongono una semplice lobectomia eventualmente allargata all'istmo o anche a una porzione del lobo controlaterale. Molti chirurghi però preferiscono anche in questi casi la tiroidectomia totale per il rischio che il carcinoma papillifero, talora multicentrico, possa svilupparsi nel lobo controlaterale residuo. Deve essere tenuto presente comunque che quando viene lasciato un importante residuo di tessuto tiroideo impossibile eseguire la scintigrafia totale corporea con ¹³¹I, importante ausilio per il follow-up di questi pazienti. In generale l'orientamento chirurgico che in presenza di invasione locale o di linfonodi metastatici all'esplorazione chirurgica si eseguirà una tiroidectomia totale, mentre la presenza di un focolaio carcinomatoso di piccole dimensioni (diametro < 1 cm), senza localizzazioni linfonodali potrebbe fare propendere per una lobectomia o per una tiroidectomia subtotale. Pertanto, nelle neoplasie differenziate della tiroide (follicolari, papillifere o con aspetti misti) la scelta del tipo di intervento chirurgico dipenderà dalla valutazione dei vari fattori di rischio (età, sesso, tipo istologico, stadiazione del tumore ecc.) che condizionano le curve di sopravvivenza in questi pazienti. Naturalmente in tutti questi pazienti andrà decisa una eventuale radicalizzazione dell'intervento con radioiodio. L'uso del radioiodio anche indicato per il trattamento delle recidive e delle metastasi captanti.

Considerazioni conclusive

I noduli della tiroide sono lesioni abbastanza frequenti: il principale problema diagnostico che presentano quello della loro potenziale malignità.

La sola valutazione clinica non consente una diagnosi differenziale sicura tra noduli tiroidei benigni e maligni ed pertanto necessaria un'accurata analisi dei dati obiettivi e delle indagini strumentali e di laboratorio per raggiungere un sufficiente grado di accuratezza diagnostica.

Sul piano pratico un utile schema diagnostico e terapeutico quello delineato nella Figura 6.

Anche se più sensibili della semplice palpazione per identificare noduli di piccole dimensioni e capaci di fornire notizie sulla funzione e la composizione del nodulo, né la scintigrafia, né l'ecografia hanno una sufficiente specificità per distinguere le forme benigne da quelle maligne. Il miglior esame diagnostico per la valutazione di un nodulo tiroideo e un utilissimo ausilio per la selezione chirurgica dei noduli l'esame citologico mediante aspirazione con ago sottile. L'unica limitazione di questo esame rappresentata dal fatto che le lesioni follicolari non possono essere identificate con certezza come benigne o maligne e necessitano l'escissione chirurgica e l'esame istologico per una diagnosi certa.

Tuttavia oggi la disponibilità di tecniche strumentali (specie ecografiche e citopatologiche) ha portato ad una maggiore capacità di distinguere le lesioni nodulari benigne da quelle maligne e quindi ad un più adeguato indirizzo terapeutico dei noduli tiroidei.

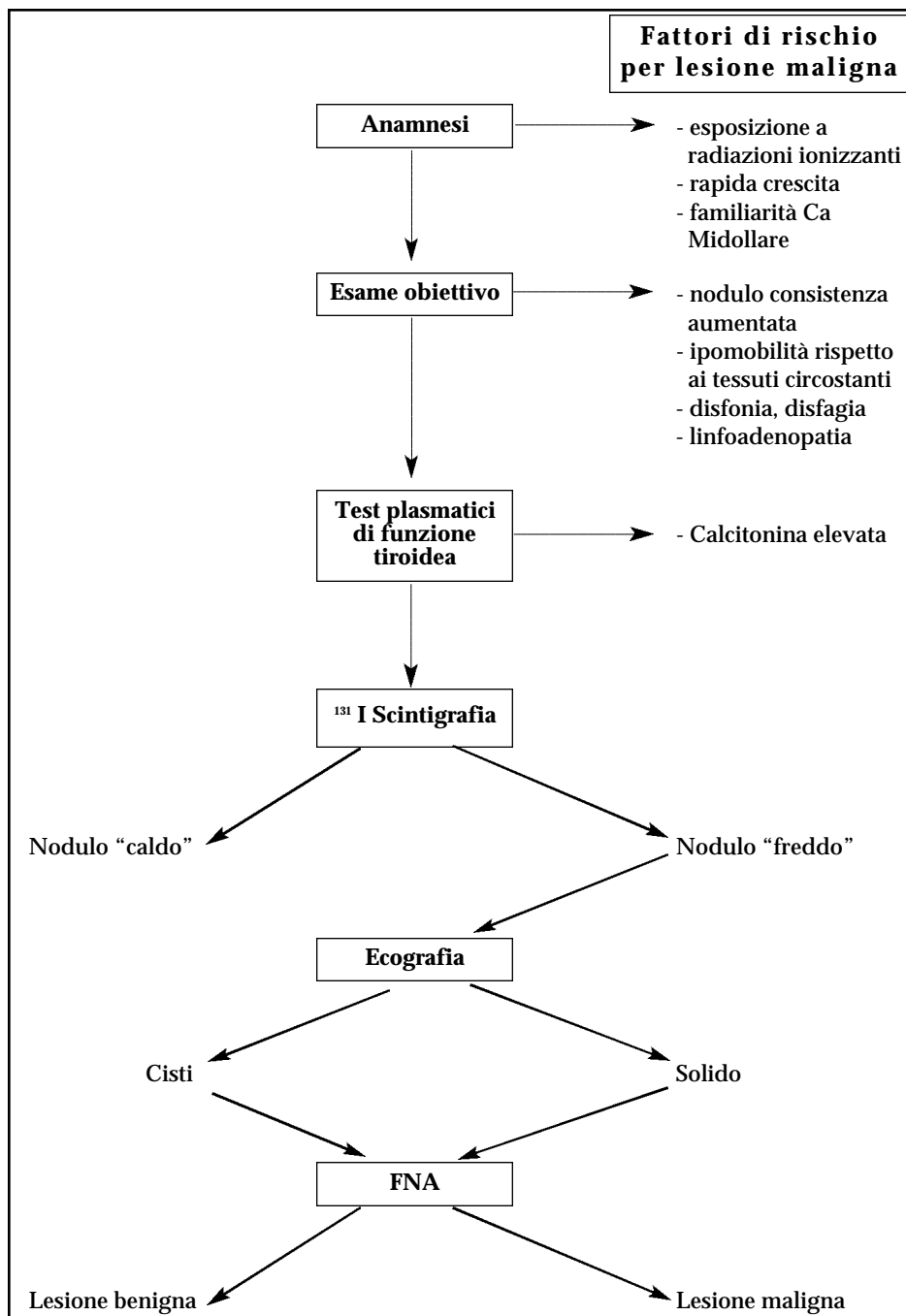


Figura 6. Approccio diagnostico al nodulo tiroideo.

Bibliografia

1. Beckers C.: "Noduli tiroidei" in: Rotolo A. (ed) "Endocrinologia Clinica e Metabolismo. Ipotiroidismo e Gozzo". Ed. 1 Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, p. 242, 1979.
2. Blum M.: "The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and citology". Arch. Int. Med. 144: 1140,1984.
3. Bolk J.H., Elte J.W.F., Bussemaker J.K., Haak A. e Van de Heide D.: "Thyroid-stimulating immunoglobulins do not cause non-autonomous, autonomous, or toxic multinodular goitres". Lancet 2: 61, 1979.
4. Brown R.S., Jackson I.M.D., Pohl S.L. e Reichlin S.: "Do thyroid-stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre?". Lancet 1: 904, 1978.
5. Clark O.H.: "Thyroid nodules and thyroid cancer: surgical aspects". West J. Med. 133: 1, 1980.
6. Delange F., Vigneri R., Trimarchi F., Filetti S., Pezzino V., Squatrito S., Bourdoux P., Ermans A.M.: "Etiological factor of endemic goiter in north-eastern Sicily". J. Endocrinol Invest 2: 127, 1978.
7. Gharib H., Goellner J.R., Zinsmeister A.R., Grant C.S., Van Heerden J.: "Fine needle aspiration biopsy of the thyroid". Ann. Int. Med. 101: 25, 1984.
8. Hamberger B., Gharib H., Melton L.J., Goellner J.R. c Zinsmeister A.R.: "Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact of thyroid practice and cost of care". Am. J. Med. 73: 391, 1982.
9. Ingbar S.H.: "The thyroid gland". in: Wilson J.D., Foster D.W. (eds) Williams Textbook of Endocrinology. Ed. 7 Saunders, Philadelphia, p. 682, 1985.
10. Kraiem Z., Glaser B., Yigla M., Pauker J., Sadeh O., e Sheinfeld M.: "Toxic multinodular goiter: a variant of autoimmune hyperthyroidism". J. Clin. Endocrinol Metab. 65: 659, 1987.
11. McLaren E.H., Alexander W.D.: "Gozzigeni" in: Rotolo A. (ed) "Endo-

- crinologia Clinica e Metabolismo. Ipotiroidismo e Gozzo". Ed. 1 Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, p. 172, 1979.
12. Peter H.J., Gerber H., Studer H. e Smeds S.: "Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice". *J. Clin. Invest.* 76: 1992, 1985.
 13. Rapoport B., Greenspan F.S., Filetti S. e Pepitone M.: "Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin". *J. Clin. Endocrinol Metab.* 58: 332, 1984.
 14. Ridgway E.C.: "Clinical evaluation of solitary thyroid nodules" in: Ingbar S.R., Braverman L.E. (eds) "The thyroid: A fundamental and clinical text". Ed. S J.B. Lippincott Company, Philadelphia, p. 1377, 1986.
 15. Rojeski M.T., e Gharib H.: "Nodular thyroid disease: evaluation and management" *N. Engl. J. Med.* 313: 428, 1985.
 16. Sava L., Ferrigno R., La Rocca C., Padova G., Bonarrigo G., Frasca L. e Vigneri R.: "Studio dell'endemia gozzigena nel distretto di Nicosia (Sicilia orientale)". *Min Endocr.* 7: 263, 1982.
 17. Squatrito S., Delange F., Trimarchi F., Lisi E. e Vigneri R.: "Endemic cretinism in Sicily". *J. Endocrinol Invest.* 4: 295, 1981.
 18. Smyth P.P.A., Neylan D. e O'Donovan D.K.: "The prevalence of thyroid-stimulating antibodies in goitrous disease assessed by cytochemical selection bioassay" *J. Clin. Endocrinol Metab.* 54: 357, 1982.
 19. Studes H.: "Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid uni- and multinodular goiter". in: Labhart A. (ed) "Clinical Endocrinology: Theory and Practice". Ed. 2 Springer —Verlag, Berlin, p. 265, 1986.
 20. Studer H., e Gebel F.: "Sporadic goiter", in: Ingbar S.R. e Braverman L.E. (eds) "The thyroid: A fundamental and clinical text". Ed. 5 J.B. Lippincott Company, Philadelphia, p. 13 1, 1986.
 21. Studer H., Peter H.J. e Gerber H.: "Toxic nodular goiter". *Clin. Endocrinol Metab.* 14: 351, 1985.
 22. Studer H. e Ramelli F.: "Simple goiter and its variants: euthyroid and

- hyperthyroid multinodular goiters". *Endocr. Rev.* 3: 40, 1982.
23. Studer H., Riek MM. e Greer MA.: "Multinodular goiter", in: DeGroot, L.J., Cahill G.F., Martini L., Nelson DR., Odell W.D., Potts J.T., Steinberger E. e Winegrand A.E. (eds). "Endocrinology. Grune and Stratton, New York, vol. 1, p. 489, 1979.
 24. Taylor S.: "Caratteristiche cliniche dei tumori della tiroide". in: Rotolo A. (ed) "Endocrinologia Clinica e Metabolismo. Ipotiroidismo e Gozzo". Ed. I Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, p. 277, 1979.
 25. Van Herle A.J., Rich P., Ljung B.E., Ashcraft M.W., Solomon D.H. e Keeler E.B.: "The thyroid nodule". *Ann. Int. Med.* 96: 221, 1982.
 26. Wiener J.D.: "Plummer's disease: localized thyroid autonomy". *J. Endocrinol Invest.* 10: 207, 1987.
 27. Willems J.S. e Lowhagen T.: "Citologia con aspirazione mediante ago sottile nelle malattie tiroidee", in: Rotolo A. (ed) "Endocrinologia Clinica e Metabolismo. Patologia e Terapia della Malattie Tiroidee". Ed. 1 Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, p. 16, 1981.
 28. Williams E.D.: "Eziologia dei Tumori Tiroidei", in: Rotolo A. (ed) "Endocrinologia Clinica e Metabolismo. Ipotiroidismo e Gozzo". Ed. 1 Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, p. 257, 1979.
 29. Wolfe H.J. e DeLellis R.A.: "Carcinoma midollare familiare della tiroide ed iperplasia delle cellule C" in: Rotolo A. (ed) "Endocrinologia Clinica e Metabolismo. Patologia e Terapia della Malattie Tiroidee". Ed. 1 Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, p. 142, 1981.

Indice

Istruzioni per gli autori	pag. 2
Editoriale	» 3
Introduzione	» 5
Definizione e classificazione	» 7
1. Definizione	» 7
2. Classificazione	» 7
Cenni di fisiopatologia	» 11
1. Fattori di crescita tiroidea	» 11
2. Trasformazione nodulare	» 12
3. Crescita autonoma	» 12
4. Funzione autonoma.	» 12
5. Relazione tra crescita autonoma e funzione autonoma	» 12
6. Patogenesi dell'ipertiroidismo nel gozzo nodulare	» 13
Valutazione clinica del nodulo tiroideo	» 15
1. Premessa	» 15
2. Procedimento diagnostico dei noduli tiroidei	» 15
2. A. Considerazioni generali	» 15
2. B. Raccolta dei dati anamnestici	» 16
a) Età e sesso	» 16
b) Ereditarietà	» 17
c) Fattori ambientali	» 17
d) Radiazioni ionizzanti	» 20
2. C. Esame clinico	» 21
a) Modalità di comparsa del nodulo e sintomatologia	» 21
b) Esame obiettivo tiroideo	» 22

2. D. Indagini strumentali»	22
a) Scintigrafia tiroidea»	22
b) Ecografia tiroidea»	23
c) Esami radiografici»	25
d) Esame citologico tiroideo mediante agoaspirazione»	25
2. E. Indagini Plasmatiche»	29
a) Dosaggio degli ormoni tiroidei»	29
b) Determinazione degli anticorpi anti-tiroidei»	29
c) Dosaggio della tireoglobulina»	30
d) Dosaggio della calcitonina»	30
e) Antigene carcino-embriionario e altri markers tumorali»	31
Trattamento del gozzo nodulare»	32
1. Terapia medica»	32
1. A. Iodoprofilassi»	32
1. B. Terapia soppressiva con ormoni tiroidei»	32
a) Preparati farmacologici»	33
b) Posologia e modo di somministrazione»	33
c) Monitoraggio della terapia»	34
d) Efficacia della terapia e sua durata»	34
2. Terapia chirurgica e radioisotopica»	35
Considerazioni conclusive»	37
Bibliografia»	39
Indice »»	42
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio»	44

Caleidoscopio

Italiano

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravi - danza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfologici funzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfologici funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorea*. Giugno '87.

28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 6, numero 35

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Giugno 1988
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano