www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

Italiano

Massimo Lenziardi **Italbo Fiorini**

Linee guida per le malattie della tiroide

"Un percorso logico: dalla semeiotica alla biochimica alla terapia"

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

152

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°152 -Novembre 2001 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Caleidoscopio
Italiano

Massimo Lenziardi **Italbo Fiorini**

U.O. Biochimica Clinica, Endocrinologia e Tossicologia
ASL 2 Lucca

Linee guida per le malattie della tiroide

"Un percorso logico: dalla semeiotica alla biochimica alla terapia"

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

152

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

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 spedite 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

Molti avranno notato che questa monografia rappresenta un ritorno al tema della tiroide, più volte illustrato in questa collana. Abbiamo infatti pubblicato negli anni passati una monografia sulle tiroiditi, una seconda sulle linee guida per gli esami di laboratorio, una terza sui tumori della tiroide. Abbiamo cercato così di illustrate da diverse prospettive un tema che costituisce un elemento centrale per il clinico ed il patologo clinico.

Questa monografia si differenzia dalle altre perché la prospettiva da cui parte è costituita dal paziente e dal suo esame clinico con particolare riferimento alla semeiotica. Gli accertamenti ematochimici e quanto altro costituiscono così la fase intermedia per arrivare alla fase finale della diagnosi e della terapia. Si capisce, alla luce di questo, come i vari capitoli partano dal rilievo clinico dei vari quadri clinici: dal gozzo diffuso al gozzo nodulare.

Si tratta, sotto questo punto di vista, di ridare rilievo alla valutazione clinica, che non può essere omessa per la disponibilità di dosaggio che sono oggi estremamente sensibili e specifici. In altri termini è un ulteriore tentativo di riallaciare il clinico e il medico di medicina generale al patologo clinico.

Infatti questa monografia nasce proprio dal progetto, che gli autori hanno realizzato, per fornire ai medici di Medicina Generale delle linee guida tali da permettere in modo razionale e motivato le indagini di laboratorio partendo proprio dai rilievi semeiotici dell'esame obiettivo.

Questo motivo sta alla base della nostra aspettativa di stimolare l'interesse sull'argomento non solo in coloro che operano nel laboratorio ma anche nei colleghi che visitano il paziente e devono dare una precisa e documentata risposta alla domanda del malato.

Gli Autori della monografia sono già noti ai nostri lettori. Infatti il Prof. Italbo Fiorini, ha già collaborato e contribuito alla crescita della nostra collana ormai da diversi anni. Biochimico clinico e tossicologo, è Direttore della U.O. Biochimica clinica Endocrinologia-Tossicologia della USL 2 di Lucca ed è docente presso la Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio all'Università di Pisa e docente di Biochimica Clinica presso il

corso di laurea in Tossicologia all'Università di Pisa. Il Prof. Fiorini unisce alle capacità cliniche una instancabile curiosità che gli ha permesso di realizzare numerosi progetti che hanno, come questo, delle immediate ricadute pratiche. E' autore ancora di numerosi lavori pubblicati su riviste internazionali ed italiane.

Il secondo autore, il Dottor Massimo Lenziardi, ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Endocrinologia e Medicina Costituzionale presso l'Università di Pisa. I risultati della sua attività scientifica sono stati l'oggetto di relazioni e comunicazioni a numerosi congressi nazionali ed internazionali e di pubblicazioni sulle più qualificate riviste internazionali di Endocrinologia e di Medicina Interna. Attualmente collabora, dal punto di vista scientifico, con il Prof. Fiorini e, recentemente, insieme a Lui ha redatto le linee guida di diagnostica tiroidea per i medici di medicina generale della Provincia di Lucca. Il Dottor Lenziardi esercita esclusivamente attività specialistica libero-professionale, in tale veste, è dirigente medico presso l'U.O. di Medicina Interna dell'Ospedale Civile di Viareggio.

Sergio Rassu

Introduzione

Negli ultimi anni si sono sensibilmente ampliate le conoscenze sulla eziopatologia delle malattie endocrine e metaboliche e quindi le modalità di diagnosi e terapia. Rispetto a non molto tempo fa, il problema della caratterizzazione delle malattie della Tiroide appare oggi estremamente più complesso. Infatti lo studio completo della funzione tiroidea (FT4, FT3, TSH, curve di risposta al TRH, prove di soppressione ecc..) ha dimostrato sempre con più frequenza, nell'ambito del gozzo, forme "border line" nelle quali non è agevole discernere fra normofunzione ed ipofunzione o fra normofunzione ed iperfunzione. Ai redattori è sembrato pertanto che il più delle volte il gozzo rappresenti una fase, anche straordinariamente lunga, di una malattia che può evolvere in varie espressioni cliniche, funzionali ed anatomiche. Si può oggi dire senza ombra di dubbio che gli studi ormonali, immunologici ed istologici vanno riducendo l'incidenza del gozzo semplice a favore degli ipotiroidismi latenti, delle sindromi ipertiroidee, delle tiroiditi autoimmuni e delle neoplasie maligne.

Inoltre il progresso tecnologico verificatosi negli ultimi anni nel campo della strumentazione e dei reagenti di laboratorio consente di eseguire in pochi minuti esami, anche complessi, che fino ad ieri richiedevano un notevole impegno di tempo e di mano d'opera. Questo balzo tecnologico non sempre ha avuto un riscontro nelle prestazioni sanitarie fornite ai pazienti. Si è infatti assistito ad un aumento dei costi, legato alle nuove proposte di mercato, senza che venissero sfruttate quelle potenzialità che giustificherebbero pienamente i prezzi pagati dalle Aziende Sanitarie.

Abbiamo pensato quindi di realizzare delle linee guida basate sull'evidenza del recente progresso scientifico, saldamente ancorate all'esperienza del passato, in grado di semplificare al massimo l'iter diagnostico del paziente senza ridurlo ad un "semplice esame di laboratorio ". Il lavoro esamina in maniera schematica la patologia tiroidea, dalla vita fetale, alla nascita, all'età evolutiva, all'età adulta, seguendo la normale metodologia clinica. Per la diagnosi abbiamo utilizzato tutte le nuove potenzialità nel campo della strumentazione e degli esami di laboratorio, tenendo sempre presente che la richiesta di uno o più esami deve essere legata ad un dubbio diagno-

stico posto dopo un'accurata anamnesi e un approfondito esame obiettivo. Con questo scritto ci siamo proposti di fornire al medico una visione panoramica ed allo stesso tempo sintetica, della diagnosi e terapia delle malattie della tiroide, dai suoi primi passi agli sviluppi più recenti, in modo da porre le basi per ogni ulteriore approfondimento che, con il passare del tempo, sarà certamente richiesto dal continuo e rapido accrescersi delle conoscenze. Il nostro lavoro non è sicuramente perfetto, ma ci auguriamo che anche così possa, almeno parzialmente, corrispondere allo scopo che ci siamo prefissi (1-8).

Linee guida di diagnostica tiroidea

Epidemiologia

In un paziente eutiroideo si definisce "gozzo" o "struma tiroideo" o "gozzo non tossico" ogni aumento di volume della tiroide che non sia nè di origine flogistica nè di origine neoplastica (9). Il gozzo è definito "sporadico" quando si riscontra solo occasionalmente (prevalenza inferiore al 10% della popolazione in esame) mentre è definito "endemico" quando è presente in almeno il 10% delle persone globalmente considerate e/o oltre il 20% della popolazione scolare, come nella provincia di Lucca, residenza degli autori (9, 10). Il più importante fattore eziologico è costituito dalla carenza iodica (9). La malattia è enormemente diffusa nel nostro paese e rappresenta un serio problema di salute pubblica (11). Circa 5 milioni di persone in Italia hanno problemi tiroidei ed in alcune regioni la patologia tiroidea colpisce almeno il 20% della popolazione scolare (11). Le indagini eseguite negli ultimi decenni hanno rilevato la presenza di gozzo in tutte le regioni, nessuna esclusa (9-23). Molti di questi problemi potrebbero essere completamente eradicati con una profilassi iodica generalizzata (11-26). Un esempio dell'efficacia della profilassi iodica è stato riportato in un paese della Toscana dove l'escrezione di iodio con le urine è salita dai 47 μg/l del 1981 ai 130 μg/l del 1991. Nel 1981 il 60% della popolazione scolare presentava gozzo, nel 1991 la percentuale di malattia era drasticamente ridotta all'8,1% (12, 27). Il medico ed il paese debbono sapere che il gozzo può essere prevenuto, che la prevenzione è efficace, facile e di basso costo. Gli interventi nella lotta contro il gozzo non possono limitarsi al solo momento legislativo, che pur rappresenta la premessa indispensabile, ma devono essere accompagnati da adeguate iniziative di prevenzione da parte di tutti quelli che operano nel settore della medicina preventiva a livello regionale (tabella 1).

La frequenza delle alterazioni della funzione della tiroide dipende dall'età, dal sesso e dall'apporto di iodio nella dieta della popolazione esaminata. Nelle donne fra i 70 e gli 80 anni è stata dimostrata una frequenza di ipotiroidismo del 2%. L'incidenza della malattia è significativamente superiore a quella degli altri gruppi di età. Infatti nelle donne fra i 40 ed i 60 anni la frequenza dell'ipotiroidismo è del 5 per mille mentre quella dell'ipertiroidismo è del 4,5 per mille. Nei maschi di 60 anni la frequenza dell'ipotiroidismo è dell'8 per mille mentre quella dell'ipertiroidismo è dell'1,6 per mille (6-8, 28-34) (tabella 2).

Sporadico:	riscontro occasionale (<10% popolazione)
Endemico:	riscontro nel 10% delle persone globalmente considerate o nel 20% della popolazione scolare
Eziologica:	carenza di introduzione di iodio nella dieta
Diffusione:	in tutta Italia. Si stimano 5 milioni di persone con gozzo
Prevenzione:	profilassi iodica
Efficacia:	dimostrata
Costi:	irrisori (2 g. di ioduro di potassio ogni **quintale** di sale)

Tabella 1. Epidemiologia Gozzo non tossico.

a)	Variabile con l'età ed il sesso	
b)	Donne fra i 70 e gli 80 anni	: 2% di ipotiroidismo (percentuale elevata rispetto alle altre età)
c)	Donne fra i 40 ed i 60 anni	: 5 per mille di ipotiroidismo e 4, 5 per mille di ipertiroidismo
d)	Maschi di 60 anni	: 8 per mille di ipotiroidismo e 1,6 per mille di ipertiroidismo

Tabella 2. Frequenza delle alterazioni della funzionalità tiroidea.

Il nodulo tiroideo è tra le lesioni endocrine di più comune osservazione ed è molto frequente nelle aree con carenza nutrizionale di iodio come l'Italia (9,35, 36). La frequenza dei noduli nella popolazione generale è il 4-5% (37). La maggior parte dei noduli è di natura benigna (38, 39). La frequenza stimata del carcinoma tiroideo clinicamente manifesto è lo 0,3%. Nella giovane età il rischio di malignità è tre volte maggiore rispetto all'età adulta. Il rapporto femmine / maschi nel carcinoma tiroideo è 2 / 1 (38-41).

Con l'esame citologico sull'agoaspirato e la continua evoluzione delle metodiche immunocitochimiche ed istochimiche (42), la natura benigna o maligna del nodulo viene stabilita con ragionevole certezza ed in maniera incruenta (40) (tabella 3).

a)	Frequenti nelle aree con carenza nutrizionale di iodio
b)	Frequenza dei noduli nella popolazione generale: 4-5%
c)	La maggior parte dei noduli è di natura benigna
c)	Frequenza del carcinoma tiroideo: 0,3%
d)	Nella giovane età il rischio di malignità è tre volte maggiore rispetto all'età adulta
e)	Il rapporto femmine / maschi nel carcinoma tiroideo è 2 / 1
f)	La natura benigna o maligna viene stabilita con l'esame citologico sull'agoaspirato dei noduli tiroidei

Tabella 3. Noduli tiroidei.

Fattori di rischio

Il problema se il gozzo endemico favorisca la genesi del cancro della tiroide è oggetto di discussione da decenni (43). La maggioranza degli autori ha evidenziato una maggiore frequenza dei tumori della tiroide in aree geografiche in cui l'apporto di iodio con la dieta è insufficiente. La struttura istologica più frequente era quella follicolare (41, 43, 44). La carta topografica del gozzo e quella del carcinoma tiroideo coincidono, tuttavia fra i due processi vi sono delle diversità che ne rendono oscuri i rapporti. 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 (come si verifica in condizioni di grave carenza di iodio) il carcinoma follicolare è il tipo più frequente di carcinoma tiroideo (41, 43, 44). Lo stesso meccanismo potrebbe essere coinvolto nella maggiore frequenza di carcinoma follicolare che si riscontra nelle aree di carenza iodica. Però potrebbero agire 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 (41, 43-46) (tabella 4).

a) I Tumori della tiroide sono più frequenti nelle aree geografiche in cui l'apporto di iodio con la dieta è insufficiente
b) I Tumori della tiroide più frequenti nelle zone di endemia gozzigena sono i carcinomi follicolari

Tabella 4. Effetti della carente introduzione di iodio con la dieta.

Il fattore di rischio meglio documentato, soprattutto per i carcinomi papillari e follicolari, sono le radiazioni ionizzanti. Purtroppo abbiamo numerosi esempi di ciò nei sopravvissuti alla bomba atomica, negli esposti a *fall-out* radioattivo, nei pazienti trattati nell'infanzia per *tinea capitis*, per iperplasia timica, per iperplasia adenoidea o tonsillare ecc. (44, 47-53).

Dall'analisi di questi casi sono divenute chiarissime due cose. La prima è che esiste una relazione lineare fra la dose di irradiazione subita ed il rischio di insorgenza di un tumore della tiroide (44-54). Il rischio di cancro alla tiroide aumenta in maniera lineare con esposizioni da 6,5 a 2000 rad (54, 55). La seconda è che il rischio è molto più elevato se l'irradiazione avviene durante l'infanzia (54, 55). Infatti dei pazienti esposti ad irradiazione durante l'infanzia il 7% sviluppa un cancro della tiroide nell'adolescenza e gli adulti con un nodulo tiroideo ed una storia di irradiazione del collo hanno molte probabilità di avere un tumore della tiroide (44, 47-50, 56).

Dopo irradiazione le femmine corrono il rischio di cancro della tiroide due volte più dei maschi (54). Alcuni fattori genetici come un difetto dei meccanismi di riparazione del DNA, fattori dietetici ed ormonali possono aumentare il rischio di sviluppare un tumore della tiroide (44, 47-50, 54-59). Dopo irradiazione sono state descritte delle mutazioni di alcuni oncogeni nel 60-80% dei carcinomi papillari e nel 45% degli adenomi (54). In assenza di esposizione alle radiazioni questo tipo di mutazione è presente solo nel 5-15% dei carcinomi papillari e mai negli adenomi (54) (tabella 5).

a) Le radiazioni ionizzanti sono un fattore di rischio ben documentato per l'insorgenza di cancro della tiroide
b) Esiste una relazione lineare fra la dose di radiazioni ed il rischio di tumore alla tiroide. Il rischio aumenta progressivamente con esposizioni da 6,5 a 2000 rad
c) Il rischio di cancro alla tiroide è molto più elevato se l'irradiazione avviene durante l'infanzia
d) Dopo irradiazione le femmine corrono il rischio di tumore della tiroide due volte più dei maschi

Tabella 5. Radiazioni.

Fra le malattie familiari che si associano frequentemente ai tumori della tiroide una è la poliposi familiare l'altra è una rara condizione genetica chiamata malattia di Cowden (60). La cosa più rilevante da ricordare però è che circa il 20% dei carcinomi midollari della tiroide è familiare. Questi tumori sono legati a mutazioni del protooncogene RET, localizzato sul cromosoma 10, e vengono trasmessi come carattere autosomico dominante (61, 62). La combinazione fra carcinoma midollare della tiroide ed altri tumori del sistema endocrino è denominata neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN 2). Quindi tutti i soggetti con anamnesi familiare di carcinoma midollare della tiroide devono essere considerati a rischio per l'insorgenza dello stesso tumore e devono condurre i test biochimici e genetici necessari. Se viene rilevata positività nei test biochimici e/o genetici il paziente deve essere sottoposto a tiroidectomia totale (61, 62) (tabella 6).

a) La poliposi familiare e la sindrome di Cowden si associano frequentemente ad altri tumori. Uno di questi è il cancro della tiroide.

b) Circa il 20% dei carcinomi midollari della tiroide è familiare.

c) L'ereditarietà del carcinoma midollare familiare della tiroide viene trasmessa da un carattere autosomico dominante

d) Tutti i soggetti con anamnesi familiare di carcinoma midollare della tiroide devono essere considerati a rischio per l'insorgenza dello stesso tumore

e) Tutti i soggetti con anamnesi familiare di carcinoma midollare della tiroide devono condurre i test biochimici e genetici necessari.

f) Se viene rilevata positività nei test biochimici e/o genetici il paziente deve essere sottoposto a tiroidectomia totale

Tabella 6. Condizioni ereditarie.

Per ragioni non ancora completamente conosciute i noduli benigni della tiroide ed i tumori insorgono più facilmente nelle donne che negli uomini. I noduli tiroidei benigni ed il cancro della tiroide possono insorgere a tutte le età ma nella maggioranza dei casi si rilevano fra i 30 ed i 50 anni (44, 47-50, 57, 58). Nei bambini un nodulo tiroideo è sempre sospetto di malignità (44, 47-50, 57, 58).

Esame obiettivo della tiroide

Con la palpazione della tiroide devono essere valutati il volume, la consistenza, una eventuale dolenzia, la presenza di noduli e di linfonodi satelliti alla ghiandola. L'Eco della tiroide permette di confermare ed affinare la diagnosi palpatoria. La radiografia della trachea permette di valutare un eventuale restringimento della stessa. La visita ORLper motilità delle corde vocali può evidenziare un eventuale interessamento dei nervi ricorrenti nei grossi gozzi, nei carcinomi della tiroide, dopo un intervento sulla ghiandola (37, 63-65).

1) Considerazioni anatomiche

La tiroide è formata da due lobi laterali collegati tra loro e da un istmo mediano. L'istmo è situato davanti ai primi tre anelli tracheali. I lobi laterali sono disposti in corrispondenza della cartilagine tiroidea ed ai lati dei primi anelli della trachea. Il peso della tiroide oscilla da 20 a 40 grammi nell'adulto normale. La ghiandola è in rapporto di stretta vicinanza con i nervi ricorrenti che risalgono lungo la faccia posteriore dei lobi laterali. Le paratiroidi sono indovate nella faccia posteriore di ciascun lobo tiroideo (64).

2) Ispezione

Il soggetto viene esaminato in posizione seduta o in piedi con la testa ed il collo eretti. La deglutizione permette di valutare i movimenti della ghiandola in relazione a quelli della laringe. La tiroide è visibile solo quando è aumentata di volume, di solito di almeno tre volte rispetto al normale. L'indagine ispettiva deve riguardare anche la base della lingua, origine del dotto tireoglosso, che occasionalmente può essere sede di un residuo dello stesso, spesso cistico (63-65).

3) Palpazione

Tecnica dell'esame

Il paziente deve flettere leggermente la testa in modo da rilasciare i muscoli del collo. Successivamente l'esaminatore si pone dietro al soggetto da esaminare e palpa la tiroide usando contemporaneamente la punta dell'indice e del 3° e 4° dito di entrambe le mani. Durante la palpazione deve essere chiesto al paziente di deglutire ripetutamente. Per palpare l'istmo, la punta delle dita viene fatta scorrere dall'alto in basso al di sopra della trachea, fra il margine superiore dello sterno e la cartilagine cricoidea (63-65).

Superficie

La superficie è di solito liscia. Possono essere rilevate irregolarità in rela-

zione con noduli solidi, cisti o calcificazioni. La presenza di una superficie ghiandolare finemente granulosa dovrebbe orientare in genere per un processo tiroiditico. Le cisti vengono palpate come noduli separati dal parenchima circostante e di consistenza duro-elastica (63-65).

Consistenza

La consistenza della tiroide può variare con il tempo. È parenchimatosa nel gozzo di recente insorgenza, invece nei gozzi di lunga data si possono alternare zone molto dure, corrispondenti a calcificazioni, a zone di consistenza normale. Il carattere duro-elastico della cisti si distingue nettamente dal restante tessuto ghiandolare (63-65).

Dolorabilità

Le tiroiditi acute e le forme subacute presentano una dolorabilità più o meno spiccata alla palpazione. Dolore può inoltre comparire in caso di cisti emorragiche a rapida insorgenza (63-65).

Mobilità

Il carcinoma tiroideo, nella sua forma infiltrativa, può essere scarsamente mobile perchè tende ad ancorare la ghiandola alle strutture circostanti (63-65).

Fremito vascolare

Nel gozzo normofunzionante fremiti e pulsazioni vascolari sono in genere assenti. Potranno essere presenti solo quando il gozzo, per le sue dimensioni, sposta e comprime la carotide generando una stenosi. Nell'ipertiroidismo il fremito palpabile è dovuto all'ipervascolarizzazione tiroidea ed è l'equivalente del soffio vascolare sistolico udibile con l'ascoltazione e caratterizzabile visivamente con l'Ecocolordoppler della ghiandola (63-65).

Esplorazione delle stazioni linfonodali

L'esplorazione dei linfonodi laterocervicali e sopraclaveari deve sempre essere associata alla palpazione della tiroide perchè sono frequentemente interessati nelle neoplasie tiroidee. Anche le tiroiditi, tuttavia, possono decorrere con adeniti satelliti (37, 64, 65).

4) Percussione

In presenza di uno struma retrosternale la percussione del torace evidenzia una ottusità nella zona del gozzo (64).

Sintomi caratteristici dello struma retrosternale possono essere:
-dispnea da compressione (stridore laringeo)
-disfagia

-compressione del nervo ricorrente (voce bitonale oppure afona)
-stasi venosa con turgore delle vene del collo, del torace, delle braccia (sindrome da compressione della vena cava superiore).
-Test dell'innalzamento degli arti superiori (segno di Pemberton): è utile nei pazienti in cui si sospetta un gozzo retrosternale. Se il gozzo è presente e voluminoso si ottiene congestione facciale e oppressione respiratoria (37, 63-65).

5) Segni e sindromi oculari (Morbo di Basedow)

Il Morbo di Basedow è una sindrome costituita da segni oculari, edema pretibiale, ipertiroidismo e gozzo. Non tutti gli elementi sono però presenti in ogni singolo paziente. L'oftalmopatia basedowiana può insorgere prima dell'ipertiroidismo in circa il 20% dei pazienti, contemporaneamente all'ipertiroidismo nell'altro 40%, dopo l'ipertiroidismo nel rimanente 40% (66). In un recente studio 59 pazienti con oftalmopatia basedowiana sono stati seguiti per circa 1 anno. La malattia regrediva sostanzialmente nel 22% dei pazienti e leggermente nel 42%. Il 22% dei soggetti non evidenziava cambiamenti mentre il 14% peggiorava (67). Uno dei fattori di rischio per l'insorgenza di oftalmopatia basedowiana è il trattamento con 131-I per l'ipertiroidismo (68, 69). L'oftalmopatia si sviluppa nel 15% dei pazienti trattati con 131-I per tireotossicosi e può essere prevenuta trattando i pazienti con Prednisone (68, 69). La distruzione della tiroide causata dal 131-I è associata ad un aumento degli anticorpi anti-recettore del TSH, anti TPO e anti Tg presumibilmente indotto dal rilascio di antigeni tiroidei e dall'attivazione dei T e B linfociti. Nell'orbita i linfociti attivati potrebbero stimolare con vari meccanismi i fibroblasti determinando così edema e fibrosi locale (67-71).

In genere nei pazienti ipertiroidei si possono riscontrare due tipi di alterazioni oculari: quelle non infiltrative e quelle infiltrative (72).

I segni delle prime sono la retrazione simmetrica delle palpebre superiori che lasciano scoperta parte della sclera. La retrazione della palpebra causa un apparente esoftalmo ed è spesso accompagnata da una sensazione di irritazione congiuntivale ("sabbia negli occhi"). Un 'oftalmopatia infiltrativa conclamata è presente solo nel 20-40% dei pazienti con Morbo di Basedow (67, 72) ma gli studi mediante Ecografia, TAC ed RMN, evidenziano qualche grado di oftalmopatia in quasi tutti i pazienti esaminati (67, 70, 73). I sintomi della forma conclamata sono: dolore oculare, lacrimazione, fotofobia, diplopia, riduzione del visus. I segni sono: protrusione dei bulbi oculari (esoftalmo), chemosi (tumefazione sotto palpebrale e pericorneale) ed iperemia congiuntivale, riduzione della motilità oculare con diplopia, aumento della tonometria. Le complicazioni della proptosi vanno dalla cheratite da esposizione all'ulcerazione corneale, alla compromissione del nervo ottico. Per porre la diagnosi occorre una Ecografia delle orbite per muscolatura estrinseca oculare oppure una TAC od una RMN della stessa zona. La diagnosi è

confermata se i muscoli extraoculari sono ingranditi (72, 73). Il trattamento dell'oftalmopatia basedowiana prevede delle misure locali nelle forme lievi (lacrime artificiali). Nelle forme gravi invece sono richieste delle misure molto aggressive: alte dosi di cortisonici e/o radioterapia orbitaria o decompressione orbitaria (74) (tabelle 7, 8, 9, 10).

Prima dell'ipertiroidismo:	in circa il 20% dei pazienti
Contemporaneamente all'ipertiroidismo:	nel 40% dei pazienti
Dopo l'ipertiroidismo:	nel rimanente 40% dei pazienti

Tabella 7. Tempi di insorgenza dell'Oftalmopatia Basedowiana.

L'oftalmopatia si sviluppa nel 15% dei pazienti trattati con 131-I per ipertiroidismo. Può essere prevenuta trattando i pazienti con Prednisone

Tabella 8. Fattori di rischio per l'Oftalmopatia Basedowiana.

Classe 0	Nessun segno o sintomo
Classe 1	Solo segni (retrazione della palpebra superiore, sguardo sbarrato, asinergia oculo-palpebrale)
Classe 2	Interessamento dei tessuti molli con sintomi (eccesso di lacrimazione, fotofobia) e segni (edema periorbitario, iperemia e chemosi della congiuntiva)
Classe 3	Proptosi di 3 o più mm rispetto alla norma 0: assente a: aumento di 3-4 mm b: aumento di 5-7 mm c: aumento > 8 mm
Classe 4	Interessamento dei muscoli extraoculari (di solito con diplopia) 0: assente a: limitazione dei movimenti nelle posizioni estreme dello sguardo b: evidente restrizione dei movimenti c: globo oculare fisso
Classe 5	Interessamento corneale (primariamente dovuto al lagoftalmo) con dolore da abrasione corneale, sensazione di corpo estraneo, riduzione del visus)
Classe 6	Riduzione dell'acuità visiva (da interessamento del nervo ottico) 0: assente a: pallore del disco, difetti campimetrici, visus fra 20/20 e 20/60 b: come in a, con visus fra 20/70 e 20/200 c: cecità (incapacità di percepire la luce), visus < 20/200

Tabella 9. Classificazione dell'Oftalmopatia Basedowiana dell'American Thyroid Association.

Classe delle manifestazioni oculari	Grado di interessamento	Punteggi
2	a) Lieve	1
	b) Moderato	2
	c) Marcato	3
3	a) Lieve	1
	b) Moderato	2
	c) Marcato	3
4	a) Lieve	1
	b) Moderato	2
	c) Marcato	3
5	a) Lieve	1
	b) Moderato	2
	c) Marcato	3
6	a) Lieve	1
	b) Moderato	2
	c) Marcato	3

Tabella 10. Calcolo dell'indice di oftalmopatia.

La somma dei punteggi delle singole classi costituisce l'Indice di Oftalmopatia. Quando il punteggio supera 3 deve essere valutato il trattamento.

6) Edema pretibiale

Il mixedema pretibiale insorge nel 5% dei pazienti con malattia di Basedow e costituisce una manifestazione indurativa della cute della zona pretibiale e del dorso del piede, a placche isolate e talora confluenti (75).

7) Segni e sintomi periferici di ipertiroidismo conclamato (64, 76)

-Facies "ansiosa": sguardo fisso, occhi lucidi, sbarrati.
-Cute: calda, liscia, sudata.
-Cuore: tachicardia, talvolta fibrillazione atriale, aumento della pressione differenziale.
-Sistema respiratorio: talvolta è presente dispnea.

-Sistema alimentare: iperfagia nei giovani. Anoressia negli anziani. Talora diarrea.
-Sistema nervoso: irrequietezza motoria. Tremori fini alle mani. Iperiflessia.
-Sistema muscolare: debolezza muscolare.

8) Segni e sintomi periferici di ipotiroidismo conclamato (64)
-Facies "mixedematosa": espressione indifferente, sonnolenta, ingrossamento delle labbra e della lingua.
-Cute e annessi cutanei: cute fredda, secca, ruvida. Presenza di edemi duri agli arti inferiori, intorno agli occhi, al dorso delle mani. Capelli secchi e duri. Alopecia del 3° esterno delle sopracciglia.
-Sistema cardiovascolare: bradicardia. Diminuzione della pressione differenziale. Talvolta cardiomegalia. Versamento pericardico.
-Sistema alimentare: appetito ridotto, aumento ponderale, stipsi da ridotta attività peristaltica.
-Sistema nervoso: rallentamento generale delle funzioni intellettive, sonnolenza ed ipersonnia. Parola lenta, impacciata, voce roca. Iporiflessia. Movimenti lenti.

Lo screening della patologia tiroidea

Per valutare il volume della ghiandola di una popolazione è sufficiente la palpazione mentre per valutare la funzionalità tiroidea è sufficiente il dosaggio del TSH (6-8, 77). Con il solo dosaggio del TSH non possiamo individuare però la patologia autoimmune e quella tumorale.

Quindi la valutazione della patologia tiroidea con la palpazione della ghiandola e il dosaggio del TSH ha senso solo nello studio di una vasta popolazione (come ad esempio quella scolastica) (6-8, 10, 28-35).

I valori di TSH permettono oggi di distribuire agevolmente la popolazione studiata in tre gruppi in relazione alla concentrazione plasmatica di questo ormone. Se il TSH è $< 0{,}01$ µUI/ml si pone il sospetto ipertiroidismo, se il valore del TSH è normale si tratta di un individuo eutiroideo, se il TSH è > 5 µUI/ml si tratta di un individuo ipotiroideo.

Protocolli diagnostici

Nel preparare il percorso diagnostico abbiamo seguito un indirizzo che permette di entrare nel vivo della materia con immediatezza e concretezza. Abbiamo fatto tesoro delle preziose osservazioni del passato e partendo dall'esame obiettivo abbiamo stabilito una progressione logica fino alla diagnosi. Nel trattare gli argomenti abbiamo sempre tenuto presente il metodo di approccio fisiopatologico che è senz'altro il più efficace per comprendere i sintomi ed i segni. Per questo motivo abbiamo diviso la patologia tiroidea in autoimmune, non autoimmune e tumorale (tabella 11).

Patologia autoimmune
Tiroidite di Hashimoto
Morbo di Basedow (Gozzo diffuso tossico)
Patologia non autoimmune
Gozzo diffuso non tossico ("Gozzo semplice")
Gozzo nodulare non tossico
Gozzo nodulare tossico (Adenoma tossico)
Gozzo multinodulare non tossico
Gozzo multinodulare tossico
Gozzo da altre cause (disormonogenesi, da ioduro ecc.)
Tiroiditi acute e subacute
Patologia tumorale
Carcinoma papillare
Carcinoma follicolare
Carcinoma Anaplastico
Carcinoma midollare

Tabella 11. Inquadramento della patologia tiroidea.

L'analisi delle varie patologie seguirà la normale metodologia clinica. In questo senso le varie condizioni cliniche che possiamo incontrare e che per questo analizzeremo, sono: l'aumento o la diminuzione di volume della ghiandola, il netto aumento della sua consistenza, il dolore alla palpazione, il riscontro di noduli o di linfonodi satelliti (4) (tabella 12).

Nei paragrafi successivi analizzeremo queste differenti condizioni cliniche.

1) aumento del volume della ghiandola
2) diminuzione del volume della ghiandola
3) aumento della consistenza della ghiandola
4) dolore indotto dalla palpazione della ghiandola
5) riscontro di noduli o di linfonodi satelliti alla ghiandola.

Tabella 12. Condizioni cliniche di presentazione di una tireopatia.

Tiroide aumentata diffusamente di volume

Questo quadro clinico impone la differenziazione di una serie di condizioni patologiche che possono essere riassunte in:

- *Gozzo diffuso non tossico (vecchia dizione:"Gozzo semplice") (78)*
- *Patologia autoimmune (M. di Basedow, Tiroidite di Hashimoto variante con gozzo) (34, 76, 79, 80)* (Tabella 13).

Per poter fare la diagnosi differenziale occorrono i seguenti esami: FT3, FT4, TSH, Ab anti Tg, Ab anti TPO.

Con il dosaggio degli ormoni liberi e del TSH viene evidenziata la funzionalità tiroidea, con gli anticorpi antitiroide se è presente patologia autoimmune.

In caso di aumento di FT3 ed FT4 occorre anche il dosaggio degli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) che permettono di porre con certezza la diagnosi di M. di Basedow escludendo così tutte le altre forme di tireotossicosi. Così, con un semplice dosaggio ematico, è possibile porre la corretta diagnosi, dare la giusta terapia e seguire nel tempo l'evoluzione della malattia (34, 81). (Tabella 14).

Infiltrazione linfocitaria dell'organo bersaglio *(citologico)*
Presenza di autoanticorpi circolanti e/o di immunità cellulare diretti contro l'organo bersaglio *(sierologico)*
Identificazione dello specifico antigene *(sierologico)*

Tabella 13. Criteri per la diagnosi di malattia autoimmune.

Anticorpi anti-TPO	
Anticorpi anti-Tg	
Dosaggio degli ormoni tiroidei e del TSH	*(funzionalità)*
Dosaggio anticorpi anti-recettore del TSH	*(in caso di ipertiroidismo)*
Ecografia tiroidea	*(rilievo di disomogeneità strutturale)*

Tabella 14. Indagini diagnostiche nelle tireopatie autoimmuni.

Tiroide aumentata di volume e dolente alla palpazione

In questo caso vanno prese in considerazione quali possibili diagnosi la tiroidite subacuta o la tiroidite acuta (80)

Devono essere dosati VES, FT3 -FT4-TSH-Tg-Anticorpi anti TPO e anti Tg.

La diagnosi viene posta basandosi sui seguenti reperti di laboratorio: nella fase acuta rilievo di FT3 ed FT4 aumentate, TSH < 0,01 VES e Tg molto aumentate. Nella fase di remissione: FT3 ed FT4 normali con TSH ai limiti alti o aumentato modestamente, VES e Tg modestamente aumentate. Il dosaggio degli Ab anti-tiroide è necessario per escludere una concomitante tiroidite di Hashimoto, per monitorizzare un eventuale piccolo movimento anticorpale conseguente all'infiammazione e per valutare una possibile interferenza con il dosaggio della Tg.

La terapia della tiroidite subacuta (virale) è con antinfiammatori. Quella della tiroidite acuta (batterica) con antibiotici ed antinfiammatori.

Tiroide nettamente aumentata nella consistenza e/o considerevole diminuzione di volume

In questo caso è opportuno escludere la presenza di una tiroidite autoimmune (Tiroidite di Hashimoto variante atrofica), patologia relativamente frequente nella popolazione generale (34, 80, 82). Il sospetto clinico deve essere confermato dalla presenza di anticorpi antitiroide (anti Tg e anti TPO) nel siero. Gli anticorpi devono essere entrambi sottoposti a dosaggio perchè l'as-

senza dell'uno non esclude la presenza dell'altro e per la diagnosi di malattia autoimmune basta la presenza di uno dei due (34, 80, 82). Nel 60% dei pazienti affetti da questa malattia si ritrovano anticorpi anti Tg e nel 95% anti TPO. Il titolo di anticorpi è più elevato nelle forme di tiroidite atrofica autoimmune rispetto a quelle con gozzo. La maggior parte dei pazienti è eutiroidea, una parte presenta ipotiroidismo subclinico o conclamato (34, 80-83). Se FT3-FT4-TSH sono normali la malattia è in fase di eutiroidismo. Se FT3 ed FT4 sono normali ma il TSH è leggermente al di sopra della norma il paziente si trova forse in fase di ipotiroidismo latente. Se FT3 ed FT4 sono basse ed il TSH è molto alto si parla di ipotiroidismo conclamato. Nella maggior parte dei pazienti con ipotiroidismo i livelli sierici di TSH sono > di 10 µU/L (84). Nella nostra esperienza consideriamo il limite massimo del TSH di 5 µU/ml per discriminare l'ipotiroidismo. Secondo la National Academy of Clinical Biochemistry i pazienti che potrebbero o non potrebbero essere ipotiroidei sono quelli con TSH >5<10µU/ml (84). Un esame che in passato era di routine in questi casi era il Test al TRH per TSH. Se dopo il test si rilevava una eccessiva salita del TSH si concludeva per ipotiroidismo altrimenti no (85). Dopo l'introduzione delle ultime generazioni di anticorpi per il dosaggio del TSH si è notevolmente ridotto ma non si è escluso l'uso di questo Test (86-89). Noi riteniamo fondamentale dal punto di vista etico poter discriminare l'ipotiroidismo dall'eutiroidismo e quindi eseguiamo il Test al TRH in tutti i casi dubbi (>5<10). Questo test è semplice, praticamente esente da effetti collaterali e apporta delle informazioni addizionali rispetto al semplice dosaggio basale del TSH nello studio dell'ipotiroidismo subclinico. Il risultato finale è che sappiamo con certezza chi trattare con Tiroxina e chi no (42, 79, 80). La presenza di anticorpi antitiroide con TSH ai limiti alti è fortemente predittiva per l'insorgenza di ipotiroidismo franco negli anni successivi (23, 82). Quindi in questi casi è utile il dosaggio del TSH almeno 2 volte l'anno (84).

Dosaggio del TSH dopo stimolo con TRH (85, 90)

Dopo iniezione di TRH, normalmente si verifica un rapido rialzo del TSH con picco a 30' e ritorno alla normalità entro 120'. In caso di ipotiroidismo latente la risposta del TSH allo stimolo con TRH supera i valori normali al 30'e permane oltre la soglia anche dopo 60'e 90'. Il Test al TRH è anche utile per distinguere l'ipotiroidismo ipofisario da quello ipotalamico. Nei pazienti con ipotiroidismo secondario ad un deficit ipofisario non c'é secrezione di TSH in risposta al TRH. In caso di deficit ipotalamico la risposta è presente ma con un picco ritardato nel tempo.

Gozzo nodulare o multinodulare (76, 78-81, 90, 91)

In questo caso occorre valutare se si tratta di:
- Gozzo nodulare non tossico o nodulare tossico (Adenoma tossico)
- Gozzo multinodulare non tossico o multinodulare tossico
- Gozzo multinodulare tossico "basedowificato"
- Patologia neoplastica (Ca papillare della tiroide, Ca follicolare della tiroide, Ca anaplastico della tiroide, Ca midollare, Linfomi, metastasi da altri organi)
- Se la patologia è di pertinenza paratiroidea (adenoma singolo e adenoma multiplo).

La diagnosi differenziale fra gozzo tossico e non tossico è data dallo studio della funzionalità tiroidea (FT3-FT4-TSH).

In sintesi possiamo dire che se il paziente ha FT4 ed FT3 aumentate con TSH < 0,01 ha un gozzo tossico, se ha ormoni normali ha un gozzo non tossico. La singola elevazione della FT3 permette di discriminare fra il lieve ipertiroidismo (aumento FT3 con TSH < 0,01 e l'ipertiroidismo subclinico (FT3 ed FT4 normali con TSH < 0,01). La fase iniziale del passaggio da adenoma tiroideo pre-tossico (ipertiroidismo subclinico) a tossico (ipertiroidismo conclamato) è segnata dall'incremento della FT3.

L'individuazione di questa fase ha un risvolto terapeutico importante perché nella prima si adotta la sola osservazione, nella seconda è d'obbligo la terapia definitiva (intervento chirurgico, 131-I o alcoolizzazione) (92, 93).

1) FT3 ed FT4 normali con TSH < 0,01:	fase pre-tossica (ipertiroidismo subclinico). Sola osservazione clinica. Nessuna terapia.
2) Singola elevazione della FT3 con TSH < 0,01:	momento di passaggio dalla fase pre-tossica alla fase tossica. Rivalutazione quadro clinico.
3) FT3 ed FT4 elevate con TSH < 0,01:	fase tossica (ipertiroidismo conclamato).
In questo caso devono essere dosati gli Ab anti Tg, anti TPO ed anti recettore del TSH (TRAb).	
	a) Se gli anticorpi stimolanti il recettore del TSH sono positivi si tratta di gozzo multinodulare "basedowificato". Terapia con antitiroidei.
	b) Se gli anticorpi stimolanti il recettore del TSH sono negativi si tratta di gozzo nodulare tossico. Terapia definitiva (131-I, oppure intervento chirurgico, oppure alcoolizzazione).

Tabella 15. Valutazione dell'ipertiroidismo nei gozzi nodulari e scelte terapeutiche.

Per valutare la terapia del gozzo tossico (diffuso, nodulare, multinodulare) devono essere eseguiti gli anticorpi anti-tiroide (anti Tg ed anti TPO) e gli anticorpi stimolanti il recettore del TSH (TRAb). Se gli anticorpi sono assenti il paziente è candidato alla terapia definitiva. Se gli anticorpi sono presenti (TRAb) si pone la diagnosi di gozzo nodulare o multinodulare "basedowificato" ed è possibile instaurare terapia con antitiroidei con il 70% di possibilità di remissione dell'ipertiroidismo dopo 18 mesi di trattamento.

Le cisti rappresentano dal 7 al 20% dei noduli solitari della tiroide e possono avere contenuto sieroso od emorragico (37). Se le cisti non presentano caratteri di malignità alcuni autori consigliano un trattamento sclerosante con alcool, in maniera analoga ai noduli solidi (81, 93-96). Più raramente si incontrano lesioni cistiche a contenuto simile ad acqua di roccia che sono solo apparentemente tiroidee ed invece originano dalle paratiroidi (97).

Per escludere la patologia neoplastica occorre sempre e comunque eseguire la citologia sull'agoaspirato dei noduli tiroidei (40). Le diagnosi falsamente positive sono rarissime ed il numero dei falsi negativi accettabile (40). Solo per le ormai rare neoplasie follicolari è necessario ricorrere ad un giudizio citologico piuttosto generico di "neoplasia follicolare da controllare istologicamente" perché in questi casi solo un attento esame dell'integrità della capsula (non evidente alla citologia) su numerose sezioni istologiche consente una diagnosi definitiva (40). La presenza della Tg nel liquido di lavaggio di un agoaspirato di una tumefazione non tiroidea è diagnostica per metastasi di carcinoma differenziato della tiroide (38-40).

Un capitolo a parte merita la Tg come marker tumorale. La Tg viene normalmente prodotta dalla tiroide. Il suo livello ematico aumenta normalmente dopo la palpazione della tiroide, nel gozzo, nell'ipertiroidismo, nell'ipotiroidismo, nelle infiammazioni ed infezioni tiroidee, nelle emorragie intraghiandolari ecc. Di conseguenza la Tg sierica, quando la tiroide è integra ed anche dopo tiroidectomia subtotale, non può essere un marker tumorale (anche se il suo livello sierico è altissimo)! Ha un grandissimo valore dopo tiroidectomia totale per Ca della tiroide e successiva distruzione dei residui ghiandolari con 131-I. Dopo il trattamento descritto l'elevazione della Tg indica sempre persistenza o recidiva tumorale (98, 99). Quindi solo quando si presuppone la completa distruzione della tiroide la Tg diviene un marker tumorale ed ha un grandissimo valore nella valutazione del decorso di un paziente operato per un Carcinoma della tiroide. In pratica il dosaggio della Tg ha valore solo quando la tiroide non c'è più! (98, 99).

La maggior parte delle neoplasie maligne della tiroide è rappresentata da forme ben differenziate: il carcinoma papillare e follicolare. A differenza delle forme ben differenziate il carcinoma anaplastico della tiroide è estremamente maligno, costituisce circa il 10% dei tumori tiroidei ed è più frequente in età avanzata. Il linfoma della tiroide è raro e colpisce soprattutto le donne in età avanzata. Le metastasi tiroidee di neoplasie di altri organi sono date soprattutto da rene e polmone (91).

La diagnostica differenziale del carcinoma tiroideo comporta numerosi problemi che meritano di essere discussi in dettaglio. L'esame clinico è stato per decenni l'unico test diagnostico. Ma se in presenza di carcinomi voluminosi l'impressione diagnostica è facile, per neoplasie di limitate dimensioni, intracapsulari e limitate ad un lobo, come quelle dell'adolescenza, la diagnosi solo clinica è praticamente impossibile.

La scintigrafia con radio iodio ha costituito indubbiamente un passo avanti nella diagnosi differenziale perché la maggioranza dei carcinomi non captano. Purtroppo i noduli captanti sono meno del 10% mentre la maggioranza di essi, maligni e benigni, non è captante (58). Nel 2000 l'impiego routinario della Scintigrafia non è quindi molto utile, perchè consente una diagnosi presuntiva di benignità solo in una piccola minoranza di casi e non differenzia una cisti o un nodulo benigno da un carcinoma. Invece l'ecografia consente una buona visualizzazione della tiroide ed ha un'accuratezza diagnostica certamente superiore all'esame clinico ed alla scintigrafia, anche se non consente di porre diagnosi di tumore.

L'esame citologico dell'agoaspirato è attualmente l'unico metodo in grado di definire la natura dei noduli tiroidei (38-40).

Solo nel caso del carcinoma midollare (4-8% di tutte le neoplasie tiroidee; origine: cellule C parafollicolari) l'elevazione della CT sierica indica la presenza della malattia (100). Nel 20% dei casi il carcinoma midollare è familiare e si presenta associato a tumori delle paratiroidi e dei surreni (sindrome poliendocrina tipo MEN 2A). Per questo motivo gli ascendenti e collaterali dovranno eseguire il dosaggio della CT, delle Catecolamine ematiche, del PTH, l'Eco della tiroide e dei surreni.

Infine in caso di familiarità per Carcinoma midollare della tiroide, in assenza di noduli e CT normale, deve essere esclusa la presenza di iperplasia delle cellule C parafollicolari che rappresenta il primo stadio (ancora curabile) della genesi del tumore.

Per porre diagnosi di iperplasia delle cellule C parafollicolari è necessaria un'indagine cromosomica presso laboratori altamente specializzati oppure il test di stimolo con Pentagastrina per CT (100).

La procedura è la seguente: viene prelevato un campione di sangue per la determinazione della CT basale e successivamente si iniettano 0,5 µg/kg di Pentagastrina. I prelievi successivi devono essere molto ravvicinati perché la risposta della CT alla Pentagastrina è rapidissima. I tempi sono: 3', 5', 10', 15', 20', 30'. Nei soggetti normali si ha solo un lieve incremento della CT a 5', oscillante nel range della normalità.

Una netta elevazione della CT dopo stimolo impone l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale (40, 97). Nel caso di patologia paratiroidea ovviamente è diagnostico il dosaggio del PTH ematico (elevato) e del PTH sul liquido di lavaggio dell'ago usato per l'aspirazione del nodulo (38-40, 97).

1) La citologia sull'agoaspirato definisce la natura benigna o maligna dei noduli tiroidei.
2) La presenza di Tg dosabile nel liquido di lavaggio di un agoaspirato di un linfonodo è diagnostica per metastasi di carcinoma differenziato della tiroide
3) La Tg sierica a tiroide integra non è un marker di cancro della tiroide. Lo diventa solo dopo tiroidectomia totale e successiva ablazione del residuo ghiandolare con 131-I
4) La Calcitonina sierica elevata è diagnostica per carcinoma midollare della tiroide.

Tabella 16. Diagnosi di neoplasia tiroidea.

Valutazione di un eventuale ipertiroidismo secondario (91)

L'ipertiroidismo può derivare da un eccesso di TSH secreto da un tumore ipofisario, da un carcinoma embrionale metastatico o da un coriocarcinoma (per le proprietà TSH-simili della gonadotropina corionica umana) . Si possono quindi avere due possibilità:

1) FT3, FT4, TSH elevati come nell'adenoma ipofisario;
2) FT3 ed FT4 aumentati con TSH soppresso senza segni ecografici di gozzo diffuso o nodulare, assenza di Ab anti recettore del TSH, come nel carcinoma embrionale metastatico o nel coriocarcinoma. Nel secondo caso deve essere dosata l'HCG.

Tireotossicosi factitia

In caso di FT3 ed FT4 aumentati con TSH soppresso, assenza di anticorpi anti-Tg, anti TPO e TRAb, tiroide normale ed indolente, problemi psichiatrici, deve essere dosata la Tg. La Tg, in assenza di Ab anti Tg, è indosabile nelle varie forme di tireotossicosi factitia mentre è elevata nelle altre forme di ipertiroidismo (101).

Interferenza da farmaci

I farmaci che più comunemente possono influenzare i valori degli ormoni tiroidei circolanti sono:

Glucocorticoidi: riducono il livello di FT3 (102).
Fenitoina e Carbamazepina: riducono i livelli sierici di FT4 (103, 104).
Litio*:* generalmente causa un ipotiroidismo lieve (105).
Eparina: può far aumentare il livello di FT4 (106).
Iodio elementare, contrasti iodati, Amiodarone, tutti i farmaci contenenti iodio.

La somministrazione di qualsiasi prodotto contenente iodio può determinare ipotiroidismo od ipertiroidismo (9, 107-109). Normalmente la tiroide risponde all'eccesso di iodio con un meccanismo di autoregolazione che impedisce l'eccessiva sintesi di ormoni tiroidei (110). In alcune persone però il meccanismo di autoregolazione fallisce e si può verificare ipotiroidismo (107, 111). L'ipertiroidismo da iodio (come l'ipotiroidismo) può insorgere sia su una tiroide apparentemente normale che su di un gozzo misconosciuto (108, 111-113).

Una menzione a parte merita l'Amiodarone perché nei pazienti cardiopatici l'insorgenza di ipertiroidismo od ipotiroidismo può avere effetti disastrosi. Questo farmaco contiene 75.000 µg di iodio ogni 200 mg di principio attivo. Se si considera che il fabbisogno di iodio dell'organismo è in media di 150 µg al dì (2, 4) è evidente il rischio di alterazioni della funzionalità tiroidea.

L'Amiodarone induce ipertiroidismo in circa il 10% dei pazienti residenti in regioni in cui l'apporto di iodio con la dieta è insufficiente ; l'ipotiroidismo è raro (9, 37, 108). Negli Stati Uniti, dove l'apporto di iodio con la dieta è sufficiente, l''Amiodarone induce ipotiroidismo in circa il 20% dei pazienti; l'ipertiroidismo è raro (9, 108).

Fino al momento dell'introduzione del Perclorato di Potassio nel trattamento di questa patologia i pazienti cardiopatici che avevano eseguito terapia con Amiodarone rimanevano ipertiroidei per molti mesi (109, 113). Solo con la Plasmaferesi era possibile controllare per un breve periodo il livello circolante degli ormoni tiroidei (109, 113-116). Attualmente l'ipertiroidismo da Amiodarone è ancora una difficile sfida clinica.

Quindi si raccomanda di eseguire sempre, prima della somministrazione del farmaco i seguenti esami: FT3-FT4-TSH-Ab anti Tg ed anti TPO. Eco Tiroide. In caso di alterazioni della funzionalità o della morfologia tiroidea il farmaco non è indicato. La diagnosi di ipertiroidismo da Amiodarone è data dall'elevazione della FT3 (9). L'elevazione della FT4 non è diagnostica perché è un comune effetto del farmaco e non impone la sospensione della terapia (9). La somministrazione di Perclorato di Potassio corregge rapidamente anche l'ipotiroidismo indotto dall'Amiodarone mentre i pazienti non trattati rimangono ipotiroidei per mesi (113).

Interferenza determinata da malattie non tiroidee (sindrome da bassa T3)

I pazienti portatori di gravi malattie possono avere valori degli ormoni tiroidei alterati senza per questo avere una malattia tiroidea. Di solito si ha una diminuzione della FT3 con TSH normale. Questi pazienti non devono essere trattati con Tiroxina perché non sono ipotiroidei! Deve essere trattata la malattia di base, se possibile (117).

Malattie della tiroide in gravidanza

La gravidanza ha effetti multipli sull'economia tiroidea materna. La concentrazione della proteina che veicola gli ormoni tiroidei (TBG) incrementa di circa 2,5 volte durante la gestazione (118). Il livello massimo della globulina viene raggiunto intorno alla 21° settimana di gravidanza grazie alla secrezione estrogenica della placenta (119). Gli estrogeni aumentano la capacità legante della TBG (120). Di conseguenza nel corso della gravidanza i valori sierici di T4 totale (T4 libera più T4 legata alla TBG) sono aumentati di 2-4 µg / dl e per gli stessi motivi i valori di T3 totale (T3 libera piùT3 legata alla TBG) sono aumentati di 20-50 ng / dl (118-121). Non si tratta però di ipertiroidismo perché le frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT3 ed FT4) sono normali così come il TSH (121, 122).

Quindi per giudicare la funzionalità tiroidea in gravidanza devono sempre essere richieste le frazioni libere degli ormoni tiroidei dato che il loro equilibrio non viene sostanzialmente modificato dalla gestazione. Se per problemi tecnici non fosse possibile, occorre ricordare la percentuale di incremento di TT4 e TT3 dovuta alla TBG descritta sopra, e soprattutto che se il TSH è normale la paziente non può essere ipertiroidea.

Gozzo

Fin dall'antichità è noto che durante la gravidanza si verifica un aumento del volume della tiroide. L'incremento di volume può andare dalla modesta

1) L'incremento della proteina di trasporto degli ormoni tiroidei (TBG) durante la gestazione provoca aumento della T4 e T3 totale (TT4 e TT3) con TSH nella norma.
2) Non si tratta però di ipertiroidismo perchè le frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT4 ed FT3) ed il TSH sono normali.
3) Di conseguenza in gravidanza devono essere richieste solo le frazioni libere degli ormoni tiroidei ed il TSH

Tabella 17. Funzionalità tiroidea in gravidanza.

ipertrofia fino al gozzo conclamato. La causa di tutto cio è l'aumento del fabbisogno di iodio durante la gestazione (123).

Nelle aree geografiche dove l'apporto di iodio con la dieta è sufficiente il volume tiroideo aumenta del 10% durante la gravidanza e non è rilevabile alla palpazione (124, 125). Invece nelle aree geografiche dove l'apporto di iodio con la dieta è insufficiente il volume tiroideo aumenta del 30% durante la gestazione ed è identificabile alla palpazione (125, 126).

Lo iodio è trasferito dalla madre al feto per diffusione ed il bambino è molto sensibile al suo deficit perché il meccanismo di captazione dell'alogene non è sviluppato. Quindi i depositi fetali di iodio decrescono in maniera direttamente proporzionale al deficit materno (127). Da quanto esposto risulta ovvio che la regolare assunzione di iodio tramite sale iodato è fondamentale durante la gravidanza.

Se viene rilevato gozzo devono essere eseguiti i dosaggi di FT3, FT4, TSH, Ab anti Tg, Ab anti TPO e TRAb per valutare la presenza di iperfunzione, ipofunzione tiroidea ed una eventuale patologia autoimmune. Deve inoltre essere eseguita una Ecografia della tiroide e in caso di rilievo di noduli tiroidei una citologia sull'agoaspirato degli stessi. Se viene individuato un tumore della tiroide si deve instaurare terapia con L-Tiroxina a dosaggio soppressivo del TSH (44, 57). La paziente eseguirà la tiroidectomia totale e l'ablazione del residuo con 131-I dopo il parto perché durante la gestazione non possono essere usate sostanze radioattive (128).

Se un gozzo nodulare non tossico è già presente al momento della gravidanza la terapia con L-Tiroxina non deve essere sospesa. Si provvederà di solito ad un incremento terapeutico alla fine del 1° trimestre per il declino dell'effetto tireostimolante dell'HCG e ad una lieve diminuzione del dosaggio del farmaco alla fine del 3° trimestre (129, 130). Infine durante l'allattamento si reinstaurerà il trattamento con L-Tiroxina a dosaggio soppressivo del TSH.

1) Durante la gravidanza si verifica un aumento del volume della tiroide.
2) Nelle aree geografiche dove l'apporto di iodio con la dieta è sufficiente il volume tiroideo aumenta del 10%. L'incremento non è rilevabile alla palpazione.
3) Nelle aree geografiche dove l'apporto di iodio con la dieta è insufficiente il volume tiroideo aumenta del 30%. L'incremento è rilevabile alla palpazione.
4) I depositi fetali di iodio decrescono in maniera direttamente proporzionale al deficit materno. Quindi l'assunzione di Sale iodato da parte della gestante residente in zona endemica è fondamentale.
5) Se la terapia con LT4 è in atto prima della gravidanza non deve essere sospesa durante la gestazione. Dovrà essere incrementata alla fine del 1° trimestre e diminuita alla fine del 3° trimestre. Durante l'allattamento si ritornerà al dosaggio precedente la gravidanza

Tabella 18. Gozzo in gravidanza.

Ipotiroidismo

Se la diagnosi era stata fatta prima della gravidanza si deve continuare la terapia sostitutiva con L-Tiroxina. Se l'ipotiroidismo viene scoperto in corso di gravidanza si deve iniziare la terapia con L-Tiroxina a dosaggio adeguato. La risposta alla terapia va controllata con determinazioni seriate dei livelli ematici di FT4, FT3, TSH e regolata in base ai risultati ottenuti. La tiroidite di Hashimoto è la causa più comune di ipotiroidismo in gravidanza.

L'ipotiroidismo materno, se non trattato, provoca con alta frequenza ritardo motorio e mentale nella prole (131, 133).

Recentemente è stata posta molta attenzione alla ipotiroxinemia nel 1° trimestre di gravidanza con o senza aumento del TSH. La diminuita FT4 sembrerebbe comportare seri rischi per lo sviluppo neuro psicologico del feto perché è la sola sorgente di ormoni tiroidei per il cervello del bambino nel 1° trimestre (134-136). L'ormone tiroideo in questo periodo regola lo sviluppo ottimale in senso spaziale e temporale delle varie strutture del cervello (137-138). La normale concentrazione di FT3 rende normale il TSH ed impedisce la classica diagnosi di ipotiroidismo ma non sembra prevenire il potenziale danneggiamento del cervello fetale determinato dai bassi livelli di FT4 (137-139).

La bassa FT4 in gravidanza è molto più frequente dell'ipotiroidismo clinico o subclinico e delle tireopatie autoimmuni, specialmente nelle regioni dove l'apporto di iodio con la dieta è inadeguato (137-140). La frequenza dell'ipotiroxinemia in gravidanza è probabilmente 150 volte più frequente dell'ipotiroidismo congenito (137). Sarebbe quindi auspicabile uno screening delle donne durante il primo trimestre di gestazione (141).

La maggior causa dell'ipotiroxinemia materna è l'insufficiente apporto di iodio con la dieta (134-142). Questo si verifica a seguito di un meccanismo di autoregolazione della ghiandola che utilizza il poco iodio disponibile a favore di una normale produzione di ormone triiodato (T3) (143).

Dunque basterebbe un normale apporto di iodio con la dieta per evitare l'ipotiroxinemia (144).

L'apporto di iodio consigliato in gravidanza è di 200-300 µg/die sotto forma di prodotti polivitaminici addizionati di sali minerali (133, 137). Se non c'è miglioramento della FT4 dopo due settimane di supplementazione iodica deve essere instaurato un trattamento con L-Tiroxina a dosaggio tale da riportare alla normalità la FT4 (133, 137). In sintesi una introduzione inadeguata di iodio con la dieta determina un basso livello di FT4 e può contribuire all'insorgenza dell'ipotiroidismo in gravidanza (145, 146).

Ipertiroidismo

La tireotossicosi insorge in circa lo 0,2% di tutte le gravidanze (147). Ad eccezione degli ipertiroidismi causati da tumori trofoblastici le cause sono le stesse che si ritrovano nella popolazione generale (147).

1) L'ipotiroidismo materno provoca ritardo motorio e mentale nella prole.
2) Diagnosi di ipotiroidismo prima della gravidanza: continuare la terapia con LT4 ed adeguare la dose in base agli ormoni tiroidei ed al TSH.
3) Diagnosi di ipotiroidismo in corso di gravidanza: instaurare la terapia con LT4 a dosaggio adeguato.
4) La bassa FT4 in gravidanza (con FT3 e TSH normali) è molto frequente nelle aree geografiche dove l'apporto di iodio con la dieta è inadeguato.
6) La bassa FT4 di per sè sembrerebbe comportare seri rischi per lo sviluppo neuropsicologico del feto.
7) Un normale apporto di iodio con la dieta (200-300 µg/die) durante la gravidanza può evitare l'ipotiroxinemia.

Tabella 19. Ipotiroidismo in gravidanza.

Il morbo di Basedow è indubbiamente la causa di tireotossicosi più frequente. La metodologia diagnostica è la stessa che viene usata nella popolazione generale. Il trattamento va iniziato prontamente e consiste nel dare la dose più bassa possibile di Propiltiouracile che mantiene l'eutiroidismo. Il dosaggio di attacco varia fra i 150 ed i 200 mg due volte al dì da scalare progressivamente fino al mantenimento di 50 mg due volte al dì. Bisogna agire con cautela perchè questo farmaco attraversa la placenta e può provocare l'insorgenza di gozzo o ipotiroidismo nel feto. La risposta alla terapia è attesa dopo 1-2 settimane.

Il Metimazolo è stato associato a difetti dello scalpo nel neonato (aplasia della cute) e per questo motivo è stato controindicato per molti anni in gravidanza (148, 149). Recentemente però è stato rivalutato il suo uso nella gestazione e nell'allattamento (150-153). Se si verificano gravi effetti collaterali in seguito all'uso degli antitiroidei non rimane altra scelta che eseguire un intervento di tiroidectomia subtotale nel 2° trimestre di gravidanza (128).

Il trattamento con alti dosaggi di iodio dovrebbe essere evitato perché nel feto può dare effetto gozzigeno e indurre ipotiroidismo (154, 155). Questo tipo di terapia deve essere riservata alle crisi tireotossiche *(*" tempesta tiroidea"*)* e sospesa appena possibile.

Anche il trattamento con beta bloccanti deve essere instaurato solo in caso di urgenza a causa dei possibili effetti collaterali sul feto come il ritardo della crescita fetale, la bradicardia, la flaccidità e l'ipoglicemia grave (156, 157).

Nel morbo di Basedow l'eutiroidismo della madre, raggiunto dopo terapia con antitiroidei, può non correlarsi con la funzione tiroidea fetale. Questo perché le Immunoglobuline stimolanti la tiroide attraversano la placenta e possono dare ipertiroidismo nel feto (156). La misurazione di questi anticorpi può essere effettuata dosando le TRAb (158-160).

Quindi lo stato della tiroide fetale riflette la concentrazione delle Immunoglobuline stimolanti ricevute dalle madre.

La tachicardia (FC > 160 / m), l'iperattività, il ritardato accrescimento intra uterino, possono indicare un ipermetabolismo fetale (161, 162). In questi casi si deve incrementare la dose di antitiroidei. Se l'incremento terapeutico produce una soddisfacente risposta clinica nel feto ed ipotiroidismo nella madre si devono aggiungere delle piccole dosi di L-Tiroxina fino a correggere l'ipotiroidismo materno (161-164). Dopo il parto la terapia con antitiroidei deve essere continuata fino alla remissione della malattia.

Nei lattanti di donne in terapia con antitiroidei l'ipertiroidismo può manifestarsi 7-10 giorni dopo la nascita. Questo perché durante l'allattamento solo una piccola quantità del farmaco passa nel latte materno; così la ghiandola del bambino risente degli anticorpi stimolanti il recettore del TSH (trasmessi in precedenza dalla madre) e lentamente gli ormoni tiroidei salgono fino a provocare ipertiroidismo. Per questo motivo periodicamente deve essere controllata la funzionalità tiroidea di questi neonati (165).

La Tiroidite subacuta è un problema comune in corso di gravidanza ed è spesso confusa con il morbo di Basedow. La Tiroide è dolente ed è presente ipertiroidismo. La diagnosi differenziale si pone con il dosaggio delle TRAb. In caso di positività si tratta di morbo di Basedow e si instaura terapia con Propiltiouracile. In caso di negatività si tratta di tiroidite subacuta ed andrà valutata una terapia con Cortisone.

1) La tireotossicosi insorge nello 0,2% di tutte le gravidanze. Il Morbo di Basedow e la Tiroidite Subacuta sono le cause più frequenti.
2) La diagnosi di Morbo di Basedow si pone con il dosaggio delle Immunoglobuline tireostimolanti (TRAb).
3) Le Immunoglobuline tireostimolanti attraversano la placenta e rendono il feto ipertiroideo.
4) Il trattamento si effettua con la dose più bassa di Propiltiouracile possibile.
5) Alti dosaggi di iodio devono essere evitati perchè possono avere effetto gozzigeno sul feto.
6) Il trattamento con Beta Bloccanti deve essere usato solo se indispensabile.
7) Nei lattanti di donne con Morbo di Basedow l'ipertiroidismo può manifestarsi 7-10 giorni dopo la nascita perchè gli antitiroidei passano nel latte solo in piccola quantità

Tabella 20. Ipertiroidismo in gravidanza.

Disfunzione tiroidea materna del post partum

Le disfunzioni tiroidee insorgono più frequentemente nel post-partum che in gravidanza. Sono in prevalenza tiroiditi e vengono riscontrate dal 3 all'8% delle donne entro 6 mesi dal parto (166). Questa disfunzione è accompagnata da una sintomatologia aspecifica: astenia, palpitazioni, difficoltà di concentrazione, depressione, che spesso viene attribuita alla situazione clinica generale del post-partum. Donne gravide con gozzo, tiroidite di Hashimoto, con anamnesi familiare positiva per patologia tiroidea autoimmune sono particolarmente predisposte a questa disfunzione (167).

Durante il primo trimestre di gravidanza va sempre valutato il titolo degli anticorpi anti TPO. Le donne con anticorpi anti-TPO positivi possono sviluppare nel post-partum ipo o ipertiroidismo

Più alto è il titolo anticorpale, più probabile è l'insorgenza della disfunzione (168, 169).

Il decorso clinico della tiroidite post-partum è simile a quello della tiroidite subacuta senza il dolore di quest'ultima. Nella maggior parte dei casi la risoluzione della malattia avviene spontaneamente.

Nelle pazienti affette da morbo di Basedow si può avere una recidiva di ipertiroidismo nel post-partum (166-169). Il trattamento non differisce da quello delle tiroiditi subacute e del morbo di Basedow nella popolazione generale.

1)	Prevalentemente di tiroiditi
2)	Entro 6 mesi dal parto vengono riscontrate nel 3-8% delle donne.
3)	Più alto è il titolo di Ab anti TPO riscontrato in gravidanza più frequente è l'insorgenza della disfunzione nel post-partum.
4)	Nelle pazienti affette da Morbo di Basedow si può avere una recidiva nel post-partum.

Tabella 21. Disfunzione tiroidea materna del post-partum.

Ipotiroidismo congenito (cretinismo endemico)

La disgenesia tiroidea (aplasia della tiroide o ectopia della ghiandola) è responsabile dell'85% dei casi di ipotiroidismo congenito. La patogenesi della disgenesia tiroidea non è conosciuta ma è probabile che origini da mutazioni genetiche (170-173). La diagnosi deve avvenire alla nascita, altri-

menti si sviluppano forti deficit mentali. Nella Regione Toscana ormai da circa 20 anni viene praticato lo screening per l'ipotiroidismo congenito in tutti gli ospedali pubblici. La terapia, come per tutte le altre forme di ipotiroidismo, deve essere prontamente attuata. Alcune forme di cretinismo endemico possono essere prevenute correggendo il deficit di introduzione di iodio con la dieta (174).

Tireopatie nell'età evolutiva (175)

Negli adulti il reperto di un nodulo tiroideo palpabile è relativamente frequente mentre negli adolescenti è più spesso rilevato l'aumento diffuso del volume della tiroide. La tiroidite autoimmune è una delle cause più frequenti di aumento di volume della tiroide nell'adolescenza. La sua incidenza varia fra il 3 e l'8 per mille ed è in aumento nelle aree geografiche con sufficiente apporto di iodio con la dieta. E' possibile una sua risoluzione spontanea ma l'ipotiroidismo si sviluppa in un'alta percentuale dei pazienti. Quindi la diagnosi e la terapia devono essere effettuate precocemente in modo da evitare un ipotiroidismo, il più delle volte latente, in un'età delicata come quella evolutiva (29-32). (Tabelle 22 e 23).

1) Il problema delle tireopatie nell'adolescenza è solo apparentemente simile a quello dell'adulto.
2) <u>*Nell'adulto*</u> il reperto di un *nodulo* tiroideo palpabile è il rilievo più frequente.

   <u>*Negli adolescenti*</u> èpiùfrequente l'*aumento diffuso* del volume della tiroide, spesso minimo.
3) La <u>*Tiroidite autoimmune*</u> è una delle cause più frequenti di aumento di volume della tiroide nell'adolescenza.

Tabella 22. Tireopatie nell'adolescenza.

1) Ad eccezione della tiroidite e del gozzo diffuso non tossico non sono frequenti altre cause di aumento di volume della tiroide nell'adolescenza.
2) La frequenza della tiroidite negli adolescenti con gozzo è più alta nelle aree con sufficiente apporto iodico
3) Il decorso della tiroidite giovanile assomiglia a quello dell'adulto. E' possibile una risoluzione spontanea ma l'ipotiroidismo si sviluppa in un'alta percentuale dei pazienti.

Tabella 23. Tiroidite autoimmune giovanile.

Questo tipo di pazienti può avere altre malattie autoimmuni o svilupparle successivamente.

Un'associazione frequente è fra tireopatia autoimmune e malattia di Addison. Altre associazioni possono verificarsi con la gastrite atrofica, l'ipogonadismo ipergonadotropo, la vitiligo, l'alopecia, la miastenia grave, l'ipofisite. Buon ultimo, ma non certo per importanza, il diabete mellito di tipo I, che può anche precedere la tireopatia autoimmune (29-34). Raramente tutte queste malattie compaiono simultaneamente ed in genere è presente una latenza di mesi o di anni fra la comparsa della prima patologia e l'ultima. Le manifestazioni cliniche di ogni malattia autoimmune sono precedute dalla comparsa degli specifici anticorpi nel siero. Tenendo presenti queste possibili associazioni si possono evitare diagnosi tardive e seri rischi al paziente (34).

Il trattamento dell'ipotiroidismo si effettua con T4 sintetica ed è semplice ed efficace. La terapia comporta una riduzione delle dimensioni del gozzo in circa la metà dei pazienti, ma alla sospensione del trattamento spesso si ha una recidiva dell'ipotiroidismo. Quindi anche se in alcuni casi si possono avere delle remissioni spontanee, la tiroidite autoimmune comporta generalmente un progressivo e persistente deficit tiroideo.

In sintesi il principio generale è semplice ma non sempre correttamente osservato: non solo ristabilire ma anche mantenere l'eutiroidismo (2-4, 79-81). Nelle aree geografiche dove l'introduzione di iodio con la dieta è insufficiente la tiroide può essere moderatamente ingrandita nella prima infanzia ma l'incidenza del gozzo ha il suo picco alla pubertà (3, 4, 9, 10, 30, 35). Il gozzo puberale in effetti è uno degli indici più sensibili di carente introduzione di iodio con la dieta nel territorio (10, 35, 36). Dopo la pubertà il volume della tiroide si riduce frequentemente nei maschi, meno nelle femmine (2-4).

Davanti ad un paziente con gozzo bisogna chiedersi come nell'adulto: "è tossico o no ? "...."se non è tossico è dovuto a tiroidite?"...."è diffuso o nodulare?"...."è un nodulo singolo o multiplo ? ". Gli esami diagnostici sono gli stessi dell'adulto. Tutti i gozzi non tossici dovrebbero essere trattati con ormoni tiroidei per impedire ulteriori aumenti di volume, cisti emorragiche, comparsa di noduli solidi (2-4). (Tabella 24).

Tutti i gozzi dovrebbero essere trattati con ormoni tiroidei anche quelli teoricamente autolimitantisi come il gozzo puberale per 3 ottime ragioni:

1°) Lo stimolo prolungato da parte del TSH comporta una dilatazione dei capillari che possono rompersi causando una cisti emorragica.

2°) La prolungata stimolazione del TSH può portare alla formazione di noduli.

3°) Il costo del trattamento è basso e relativamente mancante di tossicità

Tabella 24. Gestione terapeutica del gozzo nell'adolescente.

La maggior parte dei casi di *tireotossicos*i nell'adolescenza sono dovuti ad un'altra malattia autoimmune: il gozzo diffuso tossico. La malattia non è comune. Molto rari sono gli adenomi tossici ed i gozzi multinodulari tossici. Il procedimento diagnostico è lo stesso dell'adulto.

La tiroidite acuta suppurativa è un evento eccezionale in età evolutiva mentre la tiroidite subacuta si diagnostica quasi esclusivamente nell'adulto (2-4).

I tumori della tiroide rappresentano una malattia relativamente rara a tutte le età. Nel caso dell'adolescenza rappresentano circa l'1% di tutta la patologia tumorale. E' nozione comune però che un nodulo tiroideo insorto in un paziente al di sotto dei 14 anni sia nel 30% dei casi tumorale (44, 47-50, 57, 176). Quindi tutti questi pazienti devono eseguire l'agoaspirato del nodulo tiroideo (38-40, 47, 57).

Ecocolordoppler della tiroide

Da molto tempo ormai si è riconosciuta l'importanza dell'Ecocolordoppler della tiroide per la diagnostica delle malattie della tiroide (177). Più recentemente si sono approfondite le conoscenze relative al microcircolo tiroideo grazie all'impiego del Power Doppler (PWR) (178).

Ricorderemo brevemente alcune nozioni basilari che permetteranno di capire le informazioni cliniche derivanti da questa metodica. Il Doppler classico fornisce una rappresentazione grafica della velocità di un fluido in funzione del tempo. Il sangue però è un fluido corpuscolato ed in esso le particelle più rappresentate, i globuli rossi, si muovono velocemente e talvolta in direzioni diverse. Una rappresentazione corretta del flusso ematico deve quindi tenere conto di tutte le direzioni e velocità delle singole componenti corpuscolate. Per questo motivo si è sviluppata l'analisi spettrale. Mediante un procedimento matematico si è stati in grado di rappresentare graficamente le diverse velocità presenti in un certo periodo di tempo, in un dato volume campione.

Quindi l'Ecocolordoppler misura la direzione e la velocità del sangue all'interno di un vaso e riporta, convertita in un colore convenzionale l'informazione del segnale doppler all'interno della classica immagine B-mode.

L'immagine ottenuta con il Power Doppler è invece la risultante cromatica dell'integrale dello spettro doppler. L'immagine PWR dipende dal numero dei globuli rossi presenti in un dato campione di flusso invece che dalla globale direzione del flusso come avviene nel colordoppler. Con il PWR si può incrementare il guadagno di colore di 10-15 Decibel rispetto al comune colordoppler. Questa prerogativa spiega perchè, con il PWR si ha una migliore visualizzazione dei piccoli vasi (179).

I caratteri del flusso colordoppler nella tiroide nel parenchima ghiandolare possono essere così riassunti (180, 181): normale (il flusso è limitato alle sole arterie tiroidee); moderatamente aumentato; chiaramente aumentato; marcatamente aumentato. La Velocità di picco sistolico è in relazione diretta con l'aumento o la diminuzione del flusso ematico.

Nei noduli, invece, i caratteri sono (187): assenza di flusso sanguigno; flusso perinodulare (nella maggior parte dei noduli scintigraficamente "freddi"); marcato flusso intranodulare (nella maggior parte dei noduli scintigraficamente "caldi")

Ipertiroidismo

Nell'ipertiroidismo (M. di Basedow, gozzo nodulare tossico, tiroidite subacuta in fase iniziale, tireotossicosi da iodio ed ectopica) le informazioni date dall'ecocolordoppler sono diverse. Nell'ipertiroidismo spontaneo e nelle tiroiditi subacute di recente insorgenza si osserva sempre un aumento della vascolarizzazione parenchimale e della velocità di picco sistolico (VPS). Nella tireotossicosi dovuta ad ingestione di ormoni, in quella da iodio e nelle tiroiditi subacute in via di risoluzione il pattern vascolare è normale o assente (177, 183-185).

Ipotiroidismo

Nell'ipotiroidismo si nota un modesto incremento del pattern vascolare dovuto alla stimolazione del TSH sui vasi sanguigni (183, 184).

Noduli

L'ecocolordoppler non distingue i tumori dai noduli benigni. Infatti nei carcinomi e nei noduli benigni si possono avere segnali di colore sia perinodulari che intranodulari. Non esiste un pattern di flusso colordoppler specifico per la malignità dei noduli (181, 186). Sono in corso dei trial clinici per valutare la sensibilità del Power Doppler nella diagnosi dei tumori della tiroide (187).

Conclusioni

Volendo sintetizzare quanto abbiamo detto, possiamo affermare che:

le tireopatie sono molto diffuse nel nostro paese e rappresentano un serio problema di salute pubblica. Circa 5 milioni di persone in Italia hanno problemi tiroidei ed in alcune regioni la patologia tiroidea colpisce almeno il 20% della popolazione scolare. Le indagini eseguite negli ultimi decenni hanno rilevato la presenza di gozzo in tutte le regioni, nessuna esclusa. Molti di questi problemi potrebbero essere completamente eradicati con una profilassi iodica generalizzata. Per lo studio della funzionalità tiroidea non si può fare a meno di eseguire FT3-FT4-TSH che permettono di distinguere tra normofunzione, ipofunzione ed iperfunzione.

Per individuare la patologia autoimmune tiroidea occorre eseguire il dosaggio degli anticorpi anti Tg ed anti TPO (Tiroidite di Hashimoto) e degli anticorpi anti recettore del TSH (M. di Basedow).

Per individuare la patologia neoplastica tiroidea (ca papillare, ca follicolare, ca anaplastico, ca midollare ecc) occorre eseguire sempre un agoaspirato dei noduli tiroidei.

Per individuare il carcinoma midollare occorre eseguire il dosaggio della Calcitonina nel siero con metodiche ad alta sensibilità che utilizzano anticorpi monoclonali. Per individuare un'iperplasia delle cellule C parafollicolari occorre eseguire un Test alla Pentagastrina oppure un'indagine cromosomica in laboratori altamente specializzati.

Il dosaggio della Tg nel liquido di lavaggio di un agoaspirato di un linfonodo è diagnostico per metastasi di ca differenziato della tiroide.

Il dosaggio della Tg nel siero è utile solo dopo tiroidectomia totale (per Carcinoma differenziato della tiroide) e successivo trattamento del residuo con 131-I. In questo caso è un utile marker di recidiva o di persistenza tumorale.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr. Sergio Rassu per l'accoglienza fatta a questo lavoro e per tutti i suggerimenti e le utili critiche di cui è stato fatto tesoro. Si ringrazia la Direzione Generale della ASL 2 di Lucca per la fiducia concessa agli estensori di queste linee guida per i Medici di Medicina Generale della Provincia di Lucca. Molto più di un grazie ai rappresentanti dei Medici di Medicina Generale che hanno ritenuto questo lavoro bello e utile. Infine un pensiero affettuoso va a tutto il personale tecnico dell'U.O. di Biochimica Clinica, Endocrinologia e Tossicologia per la pazienza e l'allegria con cui hanno circondato gli autori.

Bibliografia

1. Baraghini G., Capelli M. Il sistema di qualità ISO-9000 in sanità. Franco Angeli editore 1997.
2. Cassano C., Baschieri L. La tiroide. Vallardi, Milano. 1964.
3. Baschieri L., Costa A., Basile A. Il Gozzo. Edizioni L. Pozzi. Roma. 1978.
4. Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991.
5. Messeri G. Attività integrate ambulatorio-laboratorio. Il Cesalpino. 1990 / IV: 124.
6. American College of Physicians. Guideline: screening for thyroid disease. In Eddy DM, ed. Common Screening Tests. Philadelphia: American Coll. Physicians. 1991: 179.
7. Helfand M., Crapo L.M. Screening for thyroid disease. Ann. Intern. Med. 1990; 112: 840.
8. Helfand M., CC Redfern. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. Ann. Intern. Med. 1998; 129: 144.
9. Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F., Rajatanavin R., Lenziardi M. et al.: Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. Ann. Intern. Med. 1984 ; 101(1): 28.
10. Costa A.: Gozzo sporadico e gozzo endemico. In Baschieri L. Costa A. Basile A. eds. Il Gozzo. Edizioni Luigi Pozzi. Roma. 1978: 3.
11. Marabelli R, Guidarelli L, Copparoni R. A project of the Ministry of Health for iodine prophylaxis in Italy: salt in food for the prophylaxis of iodine deficiency and the prevention of hypertension. Ann. Ist. Super. Sanità 1998 ; 34: 367.
12. Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. Efficacy and safety of iodine prophylaxis. Ann. Ist. Super. Sanità 1998 ; 34: 357.
13. Paggi A. Endemic goiter in Latium: environmental and genetic factors. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 403.
14. Ando S, Maggiolini M, Di Carlo A, Diodato A et al. Endemic goiter in Calabria: etiopathogenesis and thyroid function. J. Endocrinol. Invest. 1994 ; 17: 329.
15. Zini M, Poluzzi V, Bertani A, Portioli I et al. Epidemiologic investigation of the prevalence of goiter and urinary excretion of iodine in the school population of the province of Reggio Emilia. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 383.
16. Busnardo B, Girelli ME, Frigato F, Dri AV et al. Goiter and iodine deficiency in Veneto: study on 6285 elementary school children. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 437.
17. Cassio A, Bona G, Colli C, Balsamo A et al. Prevalence of goiter and

urine iodine in a school population of the Bolognese Apennines. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 389.
18. Pagliara S, Spagnuolo E, D'Avanzo A, Vitale M et al. Widespread endemic goiter and iodine deficiency in the province of Avellino. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 417.
19. Maccherini D, Antonangeli L, Leoli F, Rago T et al. Epidemiology of endemic goiter in Tuscany. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 395.
20. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Epidemiology of endemic goiter in Italy. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 311.
21. Panunzi C, Manca Bitti ML, Di Paolo A, Fabbrini R et al. Goiter prevalence and urinary excretion of iodine in a sample of school age children in the city of Rome. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 409.
22. Nasti A, Pisano G, Mariano A, Macchia V. Urinary iodine excretion in the Campania region. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 413.
23. Aiello A, Ruzzi G, Carovillano A, Cristofaro MR et al. Project for the prevention of thyroid pathology and iodine prophylaxis education in the province of Campobasso. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 423.
24. Regalbuto C, Salamone S, La Rosa GL, Calaciura F et al. Iodine deficiency and iodine prophylaxis experience in Sicily. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 429.
25. Franzellin F. Experience with iodine prophylaxis in the province of Bolzano. Ann. Ist. Super. Sanità. 1998 ; 34: 377.
26. Antonangeli L, Leoli F, Maccherini D, Aghini-Lombardi F. Effects of iodine prophylaxis on a voluntary basis on the thyroid volume of a young population in Val Tiberina. Ann. Ist. Super. Sanità 1998 ; 34: 399.
27. Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T et al. Iodized salt prophylaxis of endemic goiter: an experience in Toscana (Italy). Acta Endocrinol. 1993 ; 129: 497.
28. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W., Jones S.C., Sheppard M.C.: Prevalence and follow up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin. Endocrinol. 1991 ; 34: 77.
29. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., Appleton D. et al.: The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickam survey. Clin. Endocrinol. 1977; 7: 481.
30. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D. et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickam survey. Clin. Endocrinol. 1995; 43: 55.
31. Salabe-Lotz H., Salabe G.B.: Population survey of thyroid autoimmunity in Italy. Three year follow up. Thyroidology. 1990; 2: 107
32. Danese M.D., Powe N.R., Sawin C.T., Ladenson P.W. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA. 1996; 276: 285.

33. Nystrom E., Bengtsson C., Lindquist O., Noppa H. et al.: Thyroid disease and high concentrations of serum thyrotrophin in a population sample of women. A 4 year follow up. Acta Med. Scand. 1981; 210: 39.
34. Tunbridge W.M., Brewis M., French J.M., Appleton D. et al.: Natural history of autoimmune thyroiditis. BR. Med. J. 1981; 282: 258.
35. Pinchera A., Pacini F., Vitti P., Bigazzi R., Doveri F. Gozzo endemico. In Baschieri L., Costa A., Basile A. eds. Il Gozzo. Edizioni Luigi Pozzi. Roma. 1978: 141.
36. Delange F., Burgi H.; Iodine deficiency disorders in Europe. Bull. WHO. 1989; 67: 317.
37. Pinchera A., Chiovato L., Pacini F., Di Coscio G., Miccoli P.: Il nodulo tiroideo: diagnosi e terapia. Aggiornamento del medico. 1987; 8: 494.
38. Gharib H., Goellner J.R. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann. Intern. Med. 1993; 118: 282.
39. Hamburger J.I., Kaplan M.M., Husain M.: Diagnosis of thyroid nodules by needle biopsy. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 544.
40. Di Coscio G.: L'aspirazione con ago sottile (FNA) come mezzo di screening nella patologia nodulare tiroidea: esperienza in 1000 pazienti con cancro della tiroide. Pathologica. 1998; 90: 656.
41. Runello F, Garofalo MR, Sicurella C, Filetti S, Vigneri R. Il gozzo nodulare. Collana Caleidoscopio. N° 35. Ed. Medical System SpA. Genova Italy. Giugno 1988.
42. Lenziardi M., Viacava P., Fiorini I. et al.: Presence of endothelin-1 in the normal and pathological human thyroid. J. Endocrinol. Invest. 1995; 18: 336.
43. Costa A. Gozzo e cancro della Tiroide. In Baschieri L. Costa A. Basile A. eds. Il Gozzo. Edizioni Luigi Pozzi. Roma. 1978: 48.
44. Schneider A.B.: Carcinoma of follicular epithelium. Pathogenesis. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991; 1121.
45. Fioretti F, Tavani A, Gallus S, Franceschi S et al. Case-control study of thyroid cancer in Northern Italy: attributable to specific risk. Int. J. Epidemiol. 1999 ; 28: 626.
46. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics 1999. CA Cancer J. Clin. 1999 ; 49: 8.
47. Duffy B.J. Jr., Fitzgerald P.J.: Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1950; 10: 1296.
48. Favus M.J., Schneider A.B., Stachura M.E. et al.: Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. N. Engl. Med. 1976; 294: 1019.
49. Fleming I.D., Black T.L., Thompson E.J., Pratt C., Rau B., Hustu O.: Thy-

roid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. Cancer. 1985; 55: 1190.
50. Rallison M.L., Dobyns B.M., Keating F.R., Rall J.E., Tyler F.H.: Thyroid nodularity in children. JAMA. 1975; 233: 1069.
51. Henshaw DL. Chernobyl 10 years on. BMJ. 1996 ; 312: 1052.
52. Williams ED, Pacini F, Pinchera A. Tyhroid cancer folowing Chernobyl. J. Endocrinol. Invest. 1995 ; 18: 144.
53. Heidenreich WF, Kenigsberg J, Jacob P, Buglova E et al. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident. Radiat. Res. 1999 ; 151: 617.
54. Schluberger M, Cailleux AF, Suarez HG, de Vathaire F. Irradiation and second cancers. The thyroid as a case in point. CR Acad. Sci III 1999 ; 322: 205.
55. Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. Cancer. 2000 ; 15: 1470.
56. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S et al. Thyroid carcinoma after irradiation for a first cancer during childhood. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 2713.
57. Larsen P.R., Ingbar S.H.: Diagnosis and management of a thyroid nodule. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 470.
58. Scopinaro D., Ferrini O., Gambaro G.: Radioiodio e tireopatie. Collana di monografie dell'archivio " E. Maragliano " di patologia e clinica. A. Pesce editore. Genova. 1955.
59. Jacob P, Kenigsberg Y, Goulko G, Buglova E et al. Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with extenal exposure. Radiat. Environ. Biophys. 2000 ; 39: 25.
60. Camiel M, Mulè J, Alexander L, Benninghoff D. Association of thyroid carcinoma with Garner's syndrome in siblings. N.Engl. J. Med. 1968 ; 278: 1056.
61. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature. 1993 ; 363: 458.
62. Pacini F, Elisei R, Romei C, Pinchera A. Ret Proto-oncogene mutations in thyroid carcinoma: clinical relevance. J. Endocrinol. Invest. 2000 ; 23: 328.
63. Fenzi GF, Ambrosino N, Baschieri L. Anamnesi e semeiologia fisica. In Baschieri L. Costa A. Basile A. eds. Il Gozzo. Edizioni Luigi Pozzi. Roma. 1978: 287.
64. Dioguardi N. Sanna GP. Moderni aspetti di semeiotica medica. Società Editrice Universo. 1976: 722.

65. McCaffrey TV. Evaluation of the thyroid nodule. Cancer Control. 2000; 7: 223.
66. Wiersinga WM. Preventing Graves'Ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 1998 ; 338: 121.
67. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. Clin. Endocrinol. 1995 ; 42: 45.
68. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. N. Engl. J. med. 1998 ; 338: 73.
69. Rasmussen AK, Nygaard B, Feldt-Rasmussen U. 131-I and thyroid-associated ophthalmopathy. Eur. J. Endocrinol. 2000 ; 143: 155.
70. Bahn RS, Heufeldere AE. Mechanism of disease: pathogenesis of Graves'ophtalmopathy. N. Engl. J. Med. 1993 ; 329: 1468.
71. Tan GH, Dutton CM, Bahn RS. Interleukin-1 receptor antagonist and soluble interleukin-1 receptor inhibit interleukin-1-induced glycosaminoglycan production in cultured human orbital fibroblast from patients with Graves'ophtalmopaty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 81: 449.
72. Gorman A., Bahn R.S., Garrity J.A.: Graves'disease. Ophthalmopaty. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 657.
73. Werner S.C., Coleman D.J., Franzen L.A.: Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves's disease. N. Engl. J. Med. 1974; 290: 1447.
74. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves'ophthalmopaty: reality and perpectives. Endocr. Rev.. 2000 ; 21: 168.
75. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In: Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 645.
76. Ladenson P.W.: Diagnosis of thyrotoxicosis. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 880.
77. Martino E., Bambini G., Bartalena L. et al.: Human serum thyrotropin measurement by ultrasensitive immunoradiometric assay as first-line test in the evaluation of thyroid function. Clin. Endocrinol. 1986; 24: 141.
78. Studer H., Gerber H.: Clinical manifestations and management of non toxic diffuse and nodular goiter. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 1114.
79. Volpè R.: Autoimmune thyroiditis. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 921.

80. Larsen R., Ingbar S.H.: Thyroiditis. In Wilson & Foster, ed. Williams, Textbook of Endocrinology 8th edition. 1992: 475.
81. Mariotti S., Chiovato L., Vitti P. et al.: Autoimmunitàtiroidea: diagnostica di laboratorio. The Ligand Quaterly. 1993; 12: 190.
82. Pepe M, Di Gregorio A. Le tiroiditi. Collana Caleidoscopio. N° 116. Ed. Medical System SpA. Genova Italy. Novembre 1997.
83. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Anti-thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993 ; 101: 698.
84. National Academy of Clinical Biochemistry. Linee guida per il laboratorio. Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide. Collana Caleidoscopio. N° 120. Ed. Medical System SpA. Genova Italy. Marzo 1998.
85. Busnardo B, Girelli ME, Nacamulli D, Zanatta GP. Il TSH. Collana Caleidoscopio. N° 13. Ed. Medical System SpA. Genova Italy. Giugno 1985.
86. Kraus RP, Phoenix E, Edmonds MW, Nicholson IR et al. Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with “normal” baseline TSH. J. Clin. Psychiatry. 1997 ; 58: 266.
87. Mojminiyi OA, Rege V, Bolodeoku J, Wilcox AH, Barron JL. Thyroid autoantibodies and the response to thyrotropin relesing hormone in patients with subclinical hypotjyroidism. J. Clin. Pathol. 1995 ; 48: 463.
88. Sheth JJ, Thakore PB, Trivedi BB, Shah NN, Vaidya RA. Sub-biochemical hypothyroidism: an exaggerated thyroid stimulating hormone response to thyrotrphin releasing hormone. J. Assoc. Physician India. 1999 ; 47: 275.
89. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Carrozza C et al. Comparison between TRH-stimulated TSH and basal TSH measurer by a commercial immunoradiometric assay in the management of thyroid disease. Q J Nucl. Med. 1996 ; 40: 182.
90. Reichlin S.: Hypophyreotropic hormones of the hypotalamus. In Wilson & Foster, ed. Williams, Textbook of Endocrinology 8th edition. 1992: 154.
91. Larsen R., Ingbar S.H.: The thyroid gland. In Wilson & Foster, ed. Williams, Textbook of Endocrinology 8th edition. 1992: 357.
92. Livraghi T., Peracchi A., Ferrari C. et al.: Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous alcohol injection: preliminary results. Radiology. 1990; 17: 827.
93. Goletti O., Monzani F., Caraccio N. et al.: Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimising of treatment and short term outcome. World J. Surgery 1992; 16: 784.

94. Goletti O., Monzani M., Lenziardi M. et al.: Cold Thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. J. Clin. Ultrasound. 1994; 22: 175.
95. Goletti O., Lippolis P.V., Caraccio N., Lenziardi M. et al.: Percutaneous ethanol injection treatment of the post surgical recurrence of a "cold " thyroid nodule. J. Endocrinol. Invest. 1991; 14 (suppl 2): 11.
96. Goletti O., Lenziardi M., De Negri F., Fiorini I. et al.: Inoperable thyroid carcinoma: palliation with percutaneous injection of ethanol. Eur. J. Surg. 1993; 159: 639.
97. Pacini F., Antonelli A, Lari R. et al.: Unexpected parathyroid cysts diagnosed by measurement of thyroglobulin and parathyroid hormone concentrations in fluid aspirates. Ann. Intern. Med. 1985; 102: 793.
98. Pacini F., Pinchera A.: Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. Biochimie. 1999; 81(5): 463.
99. Haugen B.R., Pacini F., Reiners C. et al.: A comparison of recombinant human thyrotrophin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84 (11): 3877.
100. Utiger R.: Il carcinoma midollare della tiroide. In Felig P, Baxter JD, Broadaus A.E., Frohman L.A. eds. Endocrinologia e Metabolismo. Mc Graw-Hill libri Italia. 1991; 478.
101. Mariotti S., Martino E., Cupini C. et al.: Low serum thyroglobulin as clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. N. Engl. J. Med. 1982; 307: 410.
102. Nicoloff J.T., Fisher D.A., Appleman M.D. Jr. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. J. Clin. Invest. 1970; 49: 1922.
103. Larsen P.R. Atkinson A.J., Welman H.N., Goldsmith R.E. The effect of diphenylhydantoin on thyroxin metabolism in man. J. Clin. Invest. 1970; 49: 1266.
104. Hedegus L Hansen JM, Luhdorf K et al. Increased frequency of goitre in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. Clin. Endocrinol. 1985; 23: 423
105. Emerson CH, Dyson WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973; 36: 338
106. Hershman JM, Jones CM, Bailey AL. Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972; 34: 574
107. Braverman LE. Iodide induced thyroid disease. In Ingbar SH, Braverman LE eds. Werner's The thyroid 5 th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1986: 734

108. Martino E, Aghini Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism risk factors and follow up in 28 cases. Clin. Endocrinol. 1987; 26: 277
109. Martino E, Aghini Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M et al. Treatment of Amiodarone associated thyrotoxicosis by the simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. J. Endocrinol. Invest. 1986; 9: 101
110. Wolff J. Transport of iodide and others anions in the thyroid gland. Physiol. Rev. 1964; 44: 45
111. Savoie SC, Marsin JP, Thomopoulos P, Leger F. Iodine-induced-thyrotoxicosis in apparently normal thyroid gland. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 41: 685
112. Martino E, Macchia E, Aghini Lombardi F, Antonelli A, Lenziardi M et al. Is humoral thyroid autoimmunity relevant in Amiodarone-iodine-induced-thyrotoxicosis (AIIT) ? Clin. Endocrinol. 1986; 24: 627
113. Martino E, Mariotti S, Aghini Lombardi F, Lenziardi M et al. Short term administration of potassium perchlorate restores euthyroidism in Amiodarone-iodine-induced-hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987; 63: 1233
114. Lenziardi M, Bertolozzi G, Grasso L, Cominotto F et al. Effects of hemofiltration (HF), Hemodialysis (HD), Plasmapheresis (PL), Hemoperfusion (HPF) on thyroid hormones (TH) and inorganic iodine pool on Amiodarone iodine induced thyrotoxicosis (AIIT). Blood Purification. 1987; 7: 26
115. Lenziardi M, Bertolozzi G, Odoguardi L, Cominotto F et al. Hemofiltration (HF) in the treatment of Amiodarone-iodine-induced-thyrotoxicosis. Blood Purification. 1987; 7: 26
116. Lenziardi M, Bertolozzi G, De Negri F, Valiensi M et al. Rapid control of Amiodarone-iodine-induced-thyrotoxicosis (AIIT) with intensive combined therapy with Methimazole (MMI), Potassium perchlorate (KCLO4), Plasmapheresis (PL) and hemofiltration (HF): preliminary report. New Trends in Arrhythmias. 1988; 3-4: 297
117. Nicoloff JT, LoPresti JS. Nonthyroidal Illness. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 357
118. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Petterson T. Thyroid-associated components in serum during normal pregnancy. Acta Endocrinol. 1982; 100: 504
119. Glinoer D, De Nayer P, Bourdoux p et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71: 276
120. Gartner R, Henze R, Horn K et al. Thyroxine-binding globulin: investigation of microheterogeneity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 52: 657

121. Whitworth AS, Midgley JEM, Wilkins TA. A comparison of free T4 and the ratio of total T4 to T4-binding globulin in serum through pregnancy. Clin. Endocrinol. 1982; 17: 307
122. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. Acta Endocrinol. 1982; 101: 531
123. Aboul-Khair SA, Crooks J, Turbull AC, Hytten FE. The physiological changes in thyroid function during pregnancy. Clin. Sci. 1964; 27: 195
124. Brander A, Kivisaari L. Ultrasonography of the thyroid during pregnancy. J. Clin. Ultrasound. 1989; 17: 403
125. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hoegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. J. Obstet. Gynecol. 1989; 160: 1216
126. Mezosi E, Molnar I, Jakab A et al. Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east hungary. Eur. J. Endocrinol. 2000; 143 (4): 479
127. Delange F, Walfish P, Willgerodt H et al. Reduction in the iodine stores of the thyroid in iodine deficient newborns. Horm. Res. 1989; 31(Suppl. 1): 75
128. Cunningham MP, Slaughter DP. Surgical treatment of disease of the thyroid gland in pregnancy. Surg. Gynecol. Obstet. 1970; 131: 486
129. Varma K, Larraga L, Selenkow HA. Radioimmunoassay of serum human chorionic gonadotropin during normal pregnancy. Obstet. Gynecol. 1971; 37: 10
130. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increase need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 91
131. Man EB, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy. V. Incidence of maternal low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8 months-old infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 1969; 104: 898
132. Man EB, Serunian SA. Thyroid function in human pregnancy. IX. Development of retardation of 7-year-old progeny of hypothyroxinemic women. Am. J. Obstet. Gynecol.
133. Glinoer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. Thyroid. 2000; 10: 871
134. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 549
135. Mestman JH. Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1999; 11: 167

136. Pop V, Kuipens JL, van Baar ALet al. Low normal maternal free T4 concentrations during early pregnancy are associated with impaired psycomotor development in infancy. Clin. Endocrinol. 1999; 50: 149
137. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hipothyroidism or to maternal hypothyroxinemia ? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 3975
138. van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H et al. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. Biochimie. 1999; 81: 563
139. den Houden AL, Kok JH, Verkerk PH et al. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants Pediatr. Res. 1996; 39: 142
140. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JAet al. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 821
141. Glinoer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. Trends Endocrinol. Metab. 1998; 10: 403
142. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 601
143. Vagenakis A, Koutras D, Burger A et al. Studies of serum triiodothyronine, thyroxine anthyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973; 37: 485
144. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 1704
145. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to patology. Endocr. Rev. 1997; 18: 404
146. Vermiglio F, Lo Presti VP, Scaffidi Argentina G et al. Maternal hypothyroxinaemia during the first half of gestation in a iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. Clin. Endocrinol. 1995; 42: 409
147. Niswander KR. Metabolic and endocrine conditions. In: Niswander KR, Gordon M eds. The women and their pregnacies. Philadelphia: WB Sanders, 1972: 246
148. Milham S, Elledge W. Maternal methimazole and congenital defects in children. Teratology. 1972; 5: 125
149. Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. Obstet. Gynecol. 1975; 46: 282

150. Momotani N, Noh J, Oyanagi H et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformations in the offspring. Clin. Endocrinol. 1984; 20: 695
151. Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 60
152. Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother. Drug Saf. 2000; 23: 229
153. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mother taking methymazole. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 3233
154. Senior B, Chernoff HL. Iodide goiter in the newborn. Pediatrics. 1971; 47: 110
155. Wolff J. Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. Am. J. Med. 1969; 47: 101
156. Gladstone GR, Hordof A, Gersony WM. Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus. J. Pediatr.
157. Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 135: 485
158. Volpè R, Ehrlich R, Steiner G, Row VV. Graves' disease in pregnancy years after hypothyroidism with recurrent passive-transfer neonatal Graves'disease in offspring. Am. J. Med. 1984; 77: 572
159. Tamaki H, Amino N, Aozasz M et al. Universal predictive criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. Am. J. Perinatol. 1988; 5: 152
160. Mortimer RH, Tyak SA, Galligan JO et al. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. Clin. Endocrinol. 1990; 32: 141
161. Cove DH, Johnston P. Fetal hyperthyroidism: experience of treatment in four siblings. Lancet. 1985; 1: 430
162. Zakarija M, McKenzie JM, Hoffman WH. Prediction and therapy of intrauterine and late-onset neonatal hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 62: 368
163. Robinson PL, O'Mullane NM, Alderman B. Prenatal treatment of fetal thyrotoxicosis. Br. Med. J. 1979; 1: 383
164. Serup J, Petersen S. Fetal thyrotoxicosis in utero. Biol. Neonate. 1979; 35: 175
165. Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M et al. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthyouracil. Clin. Endocrinol. 1989; 31: 591
166. Goldman JM. Postpartum thyroid dysfunction. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 1296
167. Sakaihara M, Yamada H, Kato EH et al. Postpartum thyroid dysfun-

ction in women with normal thyroid function during pregnancy. Clin. Endocrinol. 2000; 53: 487
168. Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 3191
169. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. Clin. Endocrrinol. 2000; 53: 265
170. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Peille C, Polak M. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 441
171. Macchia PE, Lapi P, Krude H et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. Nat. Genet. 1998; 19: 83
172. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. Nat. Genet. 1988; 19: 399
173. Biebermann H, Schoneberg T, Krude H et al. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 3471
174. Delange FM. Endemic cretinism. In Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical Text. Sixth edition. J.B. Lippincott Company. 1991: 942
175. Lenziardi M. Tireopatie nell'età evolutiva. Relazione tenuta al 1° Congresso Italo-Sloveno-Croato di Medicina Scolastica. Portorose; SLO; 1992
176. Franceschi S., Fassina A., Talamini R. et al.: Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. Int. J. Epidemiol.. 1989; 18: 578.
177. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP et al. Color-flow doppler sonography in Graves disease: " thyroid inferno". Am. J. Roentgenol. 1988; 4: 781
178. Spiezia S, Cerbone G, Colao A, Picone GM, Lombardi G. Usefulness of power doppler in the diagnostic management of hypoechoic thyroid nodules. Eur. J. Ultrasound. 1997; 3: 165
179. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL et al. Power doppler US: a potential useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. Radiology. 1994; 190: 853
180. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves'disease from Hashimotòs thyroiditis. J. Endocrinol. Invest. 1995; 11: 857
181. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. Eur. J. Endocrinol. 1998; 138: 41

182. Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. J.Clin. Ultrasound. 1995; 4: 215
183. Summaria V, Salvatori M, Rufini V et al. Diagnostic imaging in thyrotoxicosis. Rays. 1999; 2: 273
184. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. Eur. J. Endocrinol; 1999; 5: 452
185. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I et al. Color doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. Thyroid. 1999; 12: 1189
186. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T et al. Thyroid nodules: evaluation with color doppler ultrasonography. J. Ultrasound Med. 1993; 11: 673
187. Carbone G, Spiezia S, Colao A, Di Sarno A et al. Power doppler improves the diagnostic accuracy of color doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. Horm. Res. 1999; 1: 19.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3
Introduzione . . . . . » 5
Linee guida di diagnostica tiroidea . . . . . » 7
Epidemiologia . . . . . » 7
Fattori di rischio . . . . . » 9
Esame obiettivo della tiroide . . . . . » 12
Lo screening della patologia tiroidea . . . . . » 17
Protocolli diagnostici . . . . . » 18
Tiroide aumentata diffusamente di volume . . . . . » 19
Tiroide aumentata di volume e dolente alla palpazione . . . . . » 20
Tiroide nettamente aumentata nella consistenza e/o considerevole diminuzione di volume . . . . . » 20
Gozzo nodulare o multinodulare . . . . . » 22
Valutazione di un eventuale ipertiroidismo secondario . . . . . » 25
Tireotossicosi factitia . . . . . » 25
Interferenza da farmaci . . . . . » 26
Interferenza determinata da malattie non tiroidee (sindrome da bassa T3) . . . . . » 27
Malattie della tiroide in gravidanza . . . . . » 27
Ipotiroidismo congenito (cretinismo endemico) . . . . . » 32
Tireopatie nell'età evolutiva . . . . . » 33
Ecocolordoppler della tiroide . . . . . » 35
Conclusioni . . . . . » 37
Bibliografia . . . . . » 38
Indice . . . . . » 51

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 gravidanza).*** **Luglio ’84.**
7. **Rassu S.:** ***L’obesita’.*** **Settembre ’84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali del - l’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 β-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 morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre ’86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio ’87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico 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’amenorrea.*** **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.**
36. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. **Piantino P., Pecchio F.:** ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. **Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.:** ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. **Sommariva D., Branchi A.:** ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. **Butturini U., Butturini A.:** ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. **Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.:** ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. **Palleschi G.:** ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. **Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.:** ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. **Fanetti G.:** ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. **Contu L., Arras M..:** ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. **Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.:** ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. **Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.:** ***Infezioni oppor - tunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. **Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. **Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.:** ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. **Cappi F.:** ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio*****. Aprile '90.**
51. **Tortoli E., Simonetti M.T.:** ***I micobatteri*****. Maggio '90.**
52. **Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.:** ***Anticorpi antinucleo*****. Giugno '90.**
53. **Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.:** ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. **Goracci E., Goracci G.:** ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. **Rizzetto M.:** ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.:** ***Infezione da HIV-1: patoge - nesi ed allestimento di modelli animali*****. Ottobre '90.**
57. **La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. **La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. **Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.:** ***Le molecole dell'ade - sività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. **Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. **Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. **Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica*****. Giugno '91.**
63. **Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni*****. Luglio '91.**
64. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***In - fezione-malattia da HIV in Africa*****. Agosto '91.**
65. **Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. **Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia*****. Ottobre '91.**
67. **Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**

68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: ***L'ormone della cre - scita.*** **Agosto '92.**
73. Contu L., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I).*** **Settembre '92.**
74. Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.*** **Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II*****. Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. Arras M., Contu L.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II).*** **Aprile '93.**
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
81. Rizzetto M.: ***L'epatite C*****. Settembre '93.**
82. Andreoni S.: ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*****. Ottobre '93.**
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: ***Diagnostica con radio - nuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: ***Applicazioni degli esami immunologici*****. Gennaio 94.**
86. Arras M., Contu L.: ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfo - citi B*****. Febbraio '94.**
87. Rossetti R.: ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: ***Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo*****. Aprile '94.**
89. Fanetti G.: ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*****. Settembre '94.**
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*****. Ottobre '94.**
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: ***Helicobacter pylori.*** **Novembre '94.**
92. Parazzini F.: ***L'epidemiologia della patologia ostetrica*****. Febbraio '95.**
93. Proietti A., Lanzafame P.: ***Il virus di Epstein-Barr*****. Marzo '95.**
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: ***Im - munoflogosi nell'asma bronchiale*****. Maggio '95.**
95. Manduchi I.: ***Steroidi*****. Giugno '95.**
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: ***Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale*****. Luglio '95.**
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: ***Le biotecnologie nella dia - gnosi delle infezioni da retrovirus umani*****. Ottobre '95.**
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*****. Dicembre '95.**
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*****. Gennaio '96.**
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.*** **Marzo '96.**
101. Cogato I. Montanari E.: ***La Sclerosi Multipla*****. Aprile '96.**
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**

103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: ***Il linfoma di Hodgkin.*** **Giugno '96.**
104. Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*****. Novembre '96.**
107. Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali.*** **Dicembre '96.**
108. Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
109. Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
110. Meisner M.: ***Procalcitonina.*** **Marzo '97.**
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112. Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113. Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati.*** **Settembre '97.**
115. Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116. Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
117. Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118. Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119. Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio.*** **Febbraio '98.**
120. National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122. Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123. Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124. Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili*****. Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127. Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128. Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*****. Febbraio '99.**
130. Castello G., Silvestri I.: ***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131. AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.*** **Aprile '99.**
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134. Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**

138. Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica.*** **Dicembre '99.**
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management.*** **Gennaio 2000.**
140. La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142. Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
143. Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
144. Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145. Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari.*** **Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico.*** **Settembre 2001.**
151. Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152. Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide.*** **Novembre 2001.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 19, numero 152

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: sergio.rassu@medicalsystems.it
sergiorassu@libero.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://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, 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: Novembre 2001
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