www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano

A. La Brocca, G. Orso Giacone
D. Zanella, M. Ceretta

Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

173

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Spedizione in A.P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 173 - Dicembre 2003 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA - Genova

Caleidoscopio
Italiano

A. La Brocca, G. Orso Giacone*
D. Zanella*, M. Ceretta*

*Ambulatorio di Endocrinologia - Ospedale di Giaveno e *Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche degli Ospedali di Rivoli e Giaveno*

Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

173

... 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 ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a 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. Apreliminary 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.

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 dellamonografia. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.

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

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

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

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

L'interesse per la patologia tiroidea è notevole, anche per la rilevanza epidemiologica che le malattie della tiroide ricoprono, soprattutto in alcune regioni italiane. La conseguenza di ciò è che, nonostante molti numeri di questa collana siano stati dedicati all'argomento, riceviamo un numero di richieste elevato con l'impossibilità a soddisfarne molte. Abbiamo scelto, al fine di mantenere i contenuti dei volumi aggiornatissimi, quando è possibile, di evitare la ristampa di quelli che potrebbero avere dei contenuti ormai datati e privilegiarne la stampa di nuovi. Ecco quindi la ragione di questo nuovo volume dedicato alle malattie tiroidee.

In realtà, sebbene l'argomento sia lo stesso di un precedente, noterete come l'approccio sia peculiare e lo renda un volume unico ed originale.

Partendo dagli aspetti più generali di anatomia e fisiologia si arriva a quelli centrali del volume che sono il quadro clinico e la diagnostica di laboratorio nelle diverse condizioni cliniche che vanno dal gozzo semplice all'ipo- ed all'ipertiroidismo.

Gli Autori sono in buona parte già noti ai nostri lettori, poichè succede spesso che il successo del volume pubblicato, la curiosità e la continua ricerca spingano gli stessi Autori a riproporsi raccogliendo sempre nuove sfide culturali.

Il dott. Antonello La Brocca ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Attualmente svolge attività di Dirigente Medico ad Alta Specializzazione presso l'Unità Operativa Autonoma di Medicina Interna dell'Ospedale di Giaveno (TO). Il dottor La Brocca ha svolto attività di docenza per l'insegnamento di Endocrinologia presso la Scuola Infermieri Professionali dell'Ospedale di Avigliana (TO) ed è autore di oltre ottanta pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste italiane ed internazionali nel campo dell'endocrinologia e della medicina interna, ha partecipato ad oltre centodieci convegni e congressi nazionali ed internazionali anche in qualità di relatore. E' socio ordinario della Società Italiana di Endocrinologia e della Società Italiana di Medicina Interna.

Nella pratica quotidiana oltre all'attività di diagnosi e cura presso la divisione di Medicina Interna e presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale di Giaveno, è responsabile dell'Ambulatorio Ospedaliero di Endocrinologia occupandosi prevalentemente di tireopatie e dello studio dell'ipertensione arteriosa soprattutto secondaria, con

effettuazione anche del monitoraggio ambulatoriale pressorio delle 24 ore; di recente collabora inoltre all'attività del Servizio Ospedaliero di Diabetologia.

Il dott. Giovanni Orso Giacone è Capo-Dipartimento dei Servizi Diagnostici dell'ASL 5, Primario dell'Unità Operativa Autonoma dei Laboratori Analisi Cliniche dell'Ospedale di Rivoli, dell'Ospedale di Giaveno e del Poliambulatorio di Collegno. Ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva e in Patologia Generale presso l'Università di Torino. E'docente presso la Scuola Infermieri Professionali dell'Ospedale Maria Vittoria di Torino e Professore a contratto presso la Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Torino. Autore di oltre settanta pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste nazionali del settore, ha partecipato a oltre cento convegni e congressi anche in qualità di relatore o moderatore.

Membro delle principali Società scientifiche di Medicina di Laboratorio, è attualmente Presidente regionale della SIMEL (Società Italiana di Medicina di Laboratorio).

La dott.ssa Daniela Zanella è Dirigente Medico del Laboratorio di Analisi Cliniche dell'Ospedale di Giaveno (TO) Responsabile di U.O.S. Nella pratica quotidiana si occupa prevalentemente di Allergologia ed Autoimmunità; in particolare ha sviluppato problematiche e redatto pubblicazioni riguardanti la celiachia. Ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e le Specializzazioni in Igiene e Medicina Preventiva e in Patologia Clinica presso l'Università di Torino. Svolge attività di docenza integrativa presso la Scuola di Specializzazione di Patologia Clinica dell'Università degli Studi di Torino. Autrice di oltre 60 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste italiane del settore, ha partecipato a oltre un centinaio di corsi e convegni, anche in qualità di relatore.

La Sig.ra Marina Ceretta dopo aver conseguito il diploma di tecnico di Laboratorio Biomedico è stata assunta presso l'Ospedale Civile di Giaveno dove è inquadrata come CPE. Autrice di alcune pubblicazioni scientifiche su riviste italiane del settore ha partecipato a numerosi corsi e convegni anche in qualità di relatore.

Sergio Rassu

Introduzione

La tiroide è una ghiandola endocrina posta nella regione anteriore del collo. E' in grado di sintetizzare e produrre l'ormone tiroideo sotto forma di tiroxina (T4) e triiodiotironina (T3); quest'ultima è la forma attiva dell'ormone. Le azioni sono estremamente ampie e vanno dallo sviluppo del sistema nervoso centrale, all'accrescimento corporeo, al controllo di numerose funzioni metaboliche. Possiamo dire che la tiroide regola il numero di giri di numerosi motori del nostro organismo.

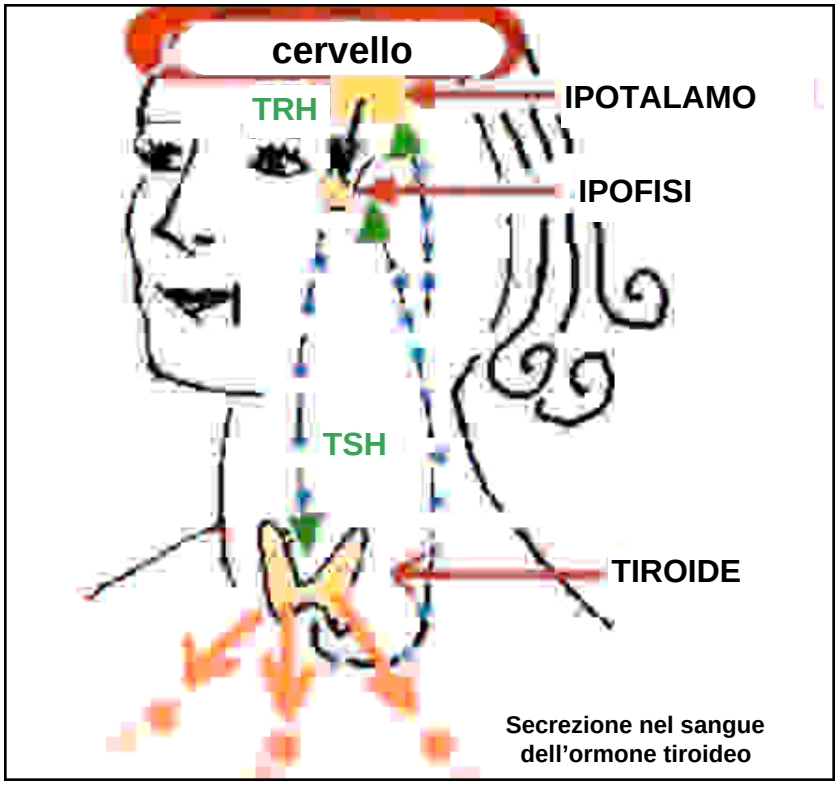


Figura 1. Regolazione a feed back della funzione ghiandolare.

Ci accorgiamo facilmente delle sue importanti funzioni quando la tiroide funziona troppo o troppo poco, come vedremo in seguito. L'unità funzionale della tiroide è rappresentata dai follicoli, sfere di tessuto rivestite da un unico strato di tireociti o cellule follicolari. Al loro interno è contenuta la colloide costituita da una sostanza gelatinosa detta tireoglobulina (Tg): essa rappresenta un "magazzino" in cui sono conservati gli ormoni tiroidei e da dove sono liberati a seconda delle esigenze dell'organismo. L'apporto di quantità adeguate di iodio rappresenta un requisito essenziale per la normale produzione di ormone tiroideo.

Lo iodio è un elemento raro ed è presente negli alimenti e nelle acque in quantità variabile a seconda di quello che viene definito il "tenore iodico" dell'ambiente. La carenza iodica nel suolo e di conseguenza negli alimenti costituisce un fattore predisponente alla patologia tiroidea. Lo iodio assunto con l'alimentazione viene assorbito sotto forma di ioduro è captato dalla tiroide che lo immagazzina all'interno della colloide nei follicoli.

La funzione della ghiandola è controllata dall'ipofisi mediante un ormone detto TSH (Figura 1); se l'ormone tiroideo si abbassa, il TSH comanda la sua liberazione dalla tiroide; se invece circola troppo ormone tiroideo, l'ipofisi mette a riposo la ghiandola tiroidea. Questo meccanismo di regolazione, simile a quello di molti altri settori ghiandolari, è definito "feed back negativo".

Cenni di Anatomia

La ghiandola tiroidea (o semplicemente tiroide) appartiene alle cosi dette ghiandole chiuse endocrine e fra queste è la maggiore. Considerata globalmente è un corpo impari e mediano a forma di ferro di cavallo con la concavità rivolta in alto; è adagiata sui primi anelli tracheali e sulla laringe.

La sua superficie anteriore è convessa e la posteriore concava. Consta di due parti laterali pressoché uguali o lobi laterali, unite fra di loro sulla linea mediana da un tratto di congiunzione, detto istmo (Figura 2).

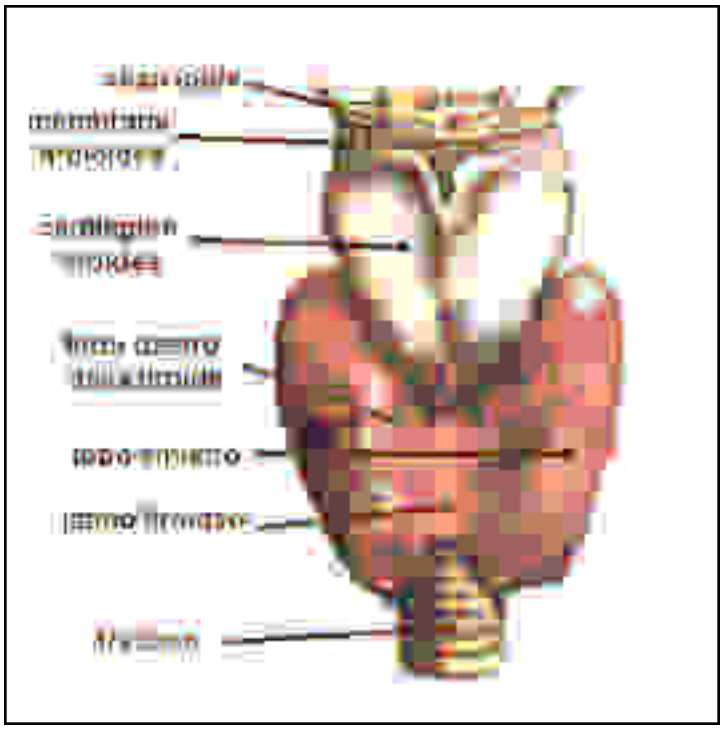


Figura 2. Rapporti della ghiandola con le strutture circostanti.

L'istmo quando ha uno sviluppo notevole, è detto lobo medio. Setti fibrosi dividono la ghiandola in pseudolobuli, che a loro volta sono costituiti da vescicole dette follicoli o acini, (Figura 3) circondate da una rete di vasi capil-

lari. Normalmente le pareti dei follicoli sono costituite da epitelio cuboidale. Il lume è riempito di materiale proteico detto colloide, contenente una specifica proteina, la tireoglobulina. La tiroide contiene una seconda popolazione cellulare, le cellule C che producono calcitonina.

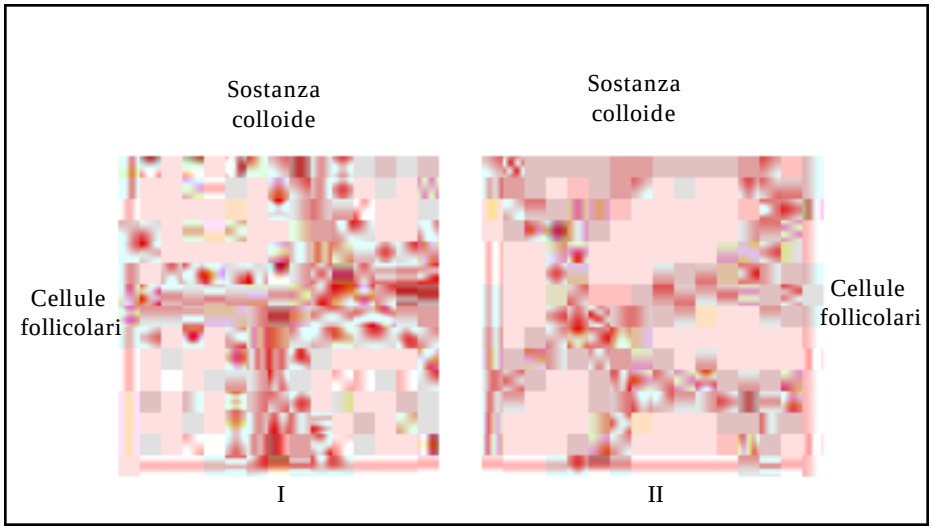


Figura 3. Struttura di cellule follicolari.

Fisiologia degli ormoni tiroidei

La funzione tiroidea è controllata dal TSH che agisce attraverso il legame con il recettore per il TSH (TSH-R) situato sulla membrana basolaterale delle cellule follicolari tiroidee. Il legame del TSH al recettore consente l'attivazione dei segnali intracellulari dell'adenilciclasi e della fosfolipasi C, che regolano la funzione tiroidea e la crescita. Il recettore per il TSH appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G ed è costituito da tre domini: uno extracellulare di 398 aminoacidi, uno di membrana con 266 aminoacidi ed uno intracellulare.

Sintesi e secrezione ormonale

La sintesi degli ormoni tiroidei dipende dall'apporto alla tiroide di quantità adeguate di iodio, un costituente della T3 e della T4, dal normale metabolismo dello iodio all'interno della ghiandola e dalla sintesi della tireoglobulina, una proteina per l'accumulo dello iodio. La struttura della tireoglobulina favorisce la iodazione ed in particolare la sintesi di T3 e T4. Lo iodio entra nella tiroide sotto forma di iodio inorganico o ionico, derivante dalla desiodazione degli ormoni tiroidei o dallo iodio introdotto con il cibo, l'acqua, i farmaci. In condizioni normali, la concentrazione plasmatica di iodio è molto bassa (0.2-0.4 μg / dl; circa 15-30 nM), ma la tiroide trasporta lo ione efficacemente e attivamente. Di conseguenza, il rapporto tra le concentrazioni di ioduro nella tiroide e nel plasma è generalmente compreso tra 20 e 50 e può essere più di 100 quando la ghiandola viene stimolata. Gli ioduri presenti nel plasma vengono rimossi dalla tiroide, dai reni, e dalle ghiandole salivari e gastrointestinali; tuttavia, gli ioduri contenuti nelle secrezioni gastrointestinali vengono riassorbiti e per tale ragione la loro clearance avviene in realtà solo a livello della tiroide e dei reni (Figura 4).

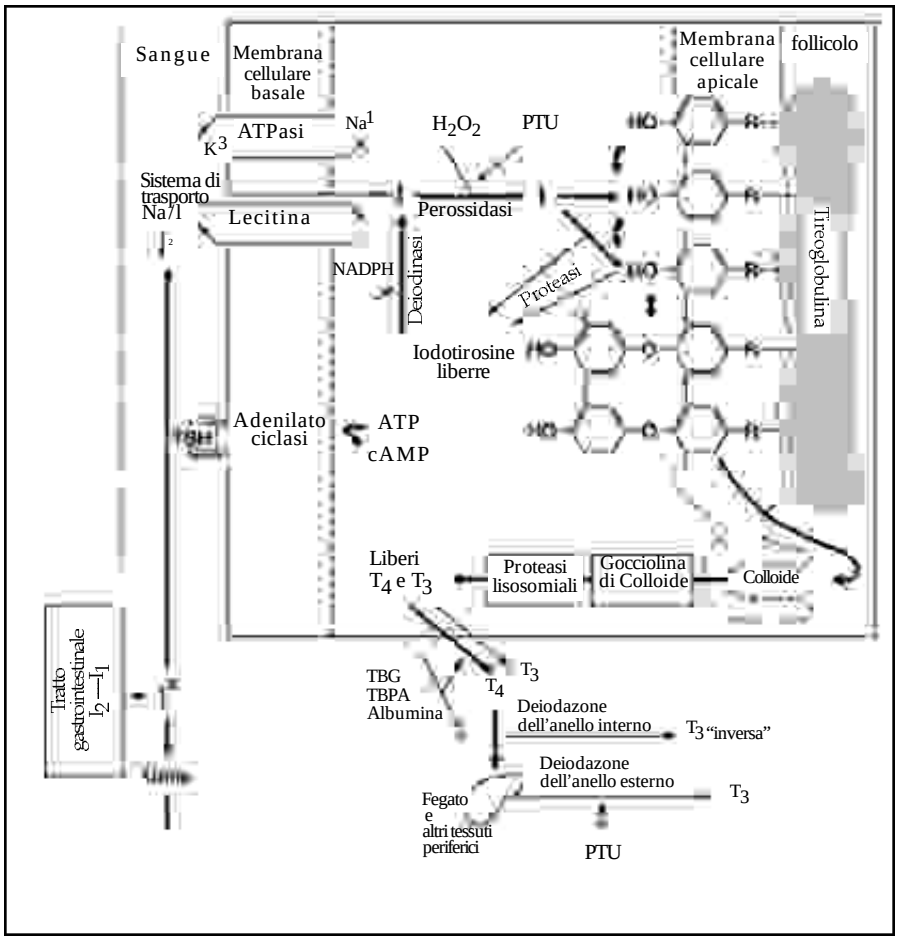


Figura 4. Biosintesi degli ormoni tiroidei. ATP= adenosina trifosfato; cAMP = adenosina 3´:5´-monofosfato ciclico; I = ioduro; NADPH = forma ridotta del nicotinamide adenin dinucleotide fosfato; PTU = propiltiouracile; T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina; TBG = globulina legante la tiroxina; TBPA = prealbumina legante la tiroxina (transtiretina); TSH = ormone tireo-stimo - lante. Tratta da: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman: Endocrinologia e Meta - bolismo, McGraw-Hill, 1997.

Il processo di sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei attivi può essere suddiviso in quattro fasi, ognuna delle quali è sotto il controllo del TSH. La prima fase coinvolge il trasporto attivo dello iodio all'interno della cellula tiroidea; questo processo è mediato da una proteina, chiamata trasportatore

Na^+ / I^-, situata sulla membrana plasmatica cellulare. L'energia necessaria per il trasporto attivo dello iodio proviene dal metabolismo ossidativo della ghiandola. La seconda fase comporta l'ossidazione degli ioduri in una forma ad alta valenza, la quale è in grado di legare i residui tirosilici della tireoglobulina (glicoproteina con p.m. di 660000 daltons, sintetizzata nelle cellule follicolari). L'ossidazione degli ioduri viene effettuata ad opera di una perossidasi che utilizza il perossido di idrogeno durante il metabolismo ossidativo della ghiandola. La iodazione organica si verifica a livello dell'interfaccia fra cellula e colloide, dando luogo alla sintesi di nuova tireoglobulina, la quale raggiunge il lume per esocitosi. La conseguenza di questo processo è la formazione dei precursori monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Nella terza fase le iodotirosine vengono sottoposte a condensazione ossidativa, nuovamente con la mediazione della perossidasi. Questa reazione di accoppiamento si verifica all'interno della molecola della tireoglobulina e produce diverse iodotironine, tra cui la T4 e la T3. La maggior parte della tireoglobulina è trattenuta nella ghiandola dove funge da mezzo di immagazzinamento degli ormoni tiroidei. La secrezione degli ormoni attivi nel sangue si verifica per un processo di pinocitosi della colloide follicolare a livello del margine apicale delle cellule con formazione di goccioline di colloide. Le goccioline si fondono con i lisosomi tiroidei per formare "fagolisosomi" in cui la tireoglobulina viene sottoposta a idrolisi ad opera di proteasi. La fase finale è rappresentata dalla secrezione delle iodotironine libere T4 e T3 nel sangue. La tiroide rappresenta l'unica fonte di T4 endogena, mentre solo il 20% della T3 viene prodotta a livello della tiroide; il resto viene prodotto nei tessuti extraghiandolari dal processo di rimozione enzimatica dello iodio 5' dall'anello esterno della T4. Le iodotirosine inattive liberate dall'idrolisi della tireoglobulina sono private dello iodio da un enzima intratiroideo, la iodotirosina dealogenasi (Figura 5). La maggior parte dello iodio così liberato viene riutilizzato per la sintesi ormonale, ma una piccola quota viene persa nel sangue; in alcune circostanze la perdita di iodio può diventare imponente. Oltre che con meccanismo di endocitosi non specifica la Tg può essere internalizzata da recettori endocitici. Sono stati identificati almeno due recettori endocitici:

- il primo, il recettore asialoglicoproteico della tiroide, è probabilmente il responsabile del recycling della Tg nella colloide. Questa via serve ad eliminare dalla colloide molecole di Tg non completamente glicosilate (immature), che una volta internalizzate vanno nuovamente incontro a glicosilazione nell'apparato di Golgi per essere nuovamente secrete nella colloide in forma matura;
- il secondo recettore denominato megalina o gp 330 fa parte della famiglia dei recettori delle LDLed è responsabile della transcitosi della Tg. Questa via serve principalmente ad eliminare dalla colloide molecole di Tg con basso contenuto in ormoni tiroidei sintetizzate in eccesso.

L'espressione di tutte le proteine coinvolte nella sintesi degli ormoni tiroidei: NIS, pendrina, Tg, TPO, recettore asialoglicoproteico, e megalina, è stimolata dal TSH che è sintetizzato e secreto dall'ipofisi anteriore. Il TSH lega un recettore specifico presente sulla membrana basolaterale dei tireociti ed induce la sintesi delle suddette proteine, nonché la crescita del tireocita e l'endocitosi della Tg.

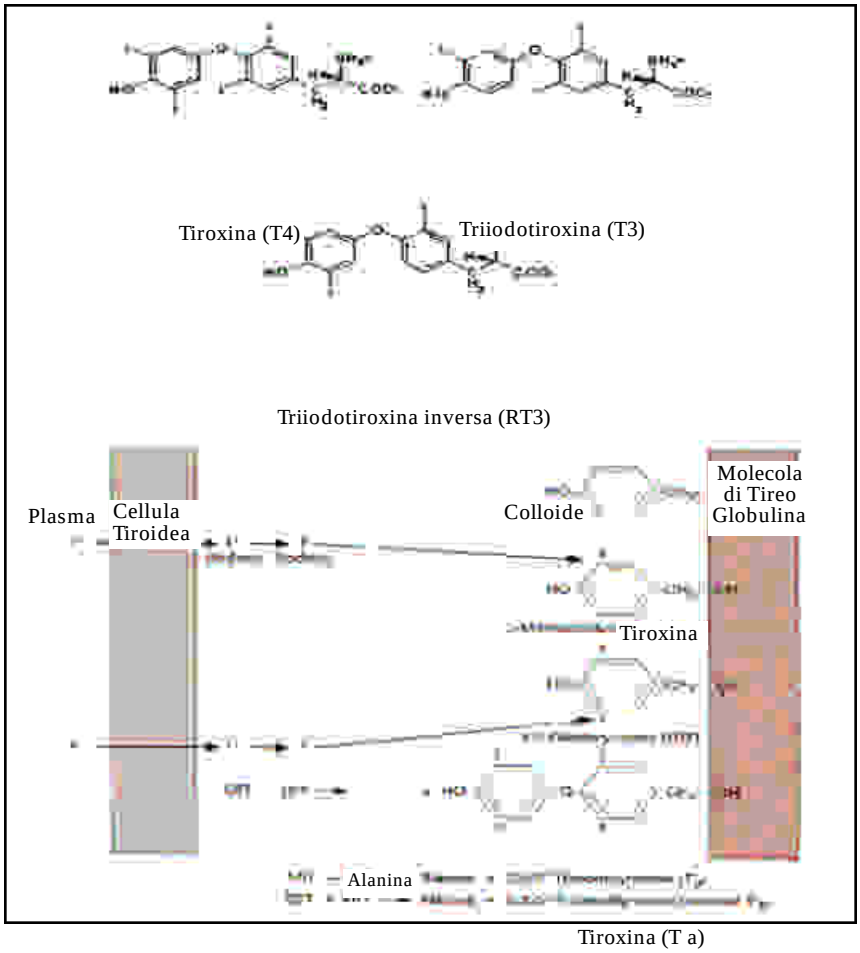


Figura 5. Struttura degli ormoni tiroidei. Tratta da: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman: Endocrinologia e Metabolismo, McGraw-Hill, 1997.

Metabolismo e trasporto ormonale

Trasporto ormonale

Nel sangue la T4 e la T3 sono quasi interamente legate alle proteine plasmatiche. La T4 è legata in ordine decrescente di affinità, a una prealbumina legante la T4 (transtiretina TTR) e all'albumina. Le lipoproteine ad alta densità legano circa il 3% della T4 circolante e il 6% della T3. Grazie alla sua elevata affinità per la T4 la TBG cosituisce il fattore più importante per il legame normale. La T4 e le sue proteine di trasporto interagiscono mediante un legame reversibile all'equilibrio, nel quale la maggior parte dell'ormone è legata e una piccola parte (normalmente lo 0,03%) è libera. La T3 non è legata in modo significativo alla TTR e il suo legame con la TBG è 10-20 volte meno stabile di quello della T4. Di conseguenza la percentuale di T3 libera (approssimativamente lo 0.3%) è circa 8-10 volte superiore a quella della T4. Solo l'ormone libero o non legato è disponibile per i tessuti; perciò lo stato metabolico è più strettamente correlato alla concentrazione di ormone libero rispetto alla concentrazione plasmatica totale e la regolazione omeostatica della funzione tiroidea è diretta al mantenimento di una concentrazione normale dell'ormone libero. Inoltre il legame relativamente debole della T3 spiega il rapido inizio e la brevità della sua azione. Le alterazioni dell'interazione ormone tiroideo-proteina plasmatica sono di due tipi principali (Tabella 1).

Tipo di alterazione	T3 e T4 sieriche	% di FT4 e FT3
Alterazione primitiva della TBG		
[ ] Aumentata	↑↑↑	↓↓↓
[ ] Ridotta	↓↓↓	↑↑↑
Alterazione primitiva della funzione tiroidea		
Ipotiroidismo	↓	↓
Ipertiroidismo	↑	↑

Tabella 1. Classificazione delle alterazioni delle interazioni ormone tiroideo-proteina plasmatica.

Nel primo l'asse ipofisi-tiroide è intrinsecamente normale e il controllo omeostatico della secrezione degli ormoni tiroidei è intatto. Sicché in questo caso le alterazioni dei rapporti ormone-proteina derivano da anomalie di legame degli ormoni tiroidei. Il secondo tipo di anomalia delle interazioni di legame degli ormoni tiroidei deriva da una alterazione primitiva della concentrazione plasmatica di questi ultimi, come nell'ipotiroidismo o nella tireotossicosi. In questi casi viene perso il normale controllo omeostatico della secrezione dell'ormone, sia per un difetto del meccanismo di controllo stesso e sia per incapacità di un meccanismo di controllo peraltro non in grado di controbilanciare gli effetti della malattia di base.

Metabolismo ormonale

Una volta all'interno della cellula la T4 e la T3 vanno incontro a reazioni che conducono infine alla loro inattivazione o escrezione. Gli ormoni tiroidei vengono sottoposti a rimozione sequenziale di singoli atomi di iodio (monodesiodazione) che si conclude con la formazione di un nucleo di tironina privato del suo contenuto iodico. Il processo di desiodazione contribuisce per circa il 70% all'eliminazione della T4 e della T3. Nel caso della T4 la via metabolica più importante è la 5'-monodesiodazione che determina la produzione di T3. Circa il 40% del metabolismo della T4 è ascrivibile alla monodesiodazione in posizione 5 del suo anello interno, con formazione di reverse T3 (rT3). L'rT3 non possiede praticamente alcuna attività metabolica; i fattori che riducono la formazione di T3 incrementano quasi invariabilmente le concentrazioni sieriche di rT3. Questo incremento non è dovuto a un aumento della produzione di rT3 dalla T4 ma a una riduzione della 5'-monodesiodazione dell'rT3 a 3,3'-diiodotironina; per cui sia la ridotta conversione della T4 a T3 che la ridotta degradazione della rT3 sono dovute ad una interazione selettiva della 5'-monodesiodazione.

Una seconda importante via metabolica della T4 , della T3 e dei loro metaboliti è la coniugazione a livello epatico essenzialmente con il glucuronato e con il solfato. I prodotti coniugati sono desiodati localmente oppure secreti nella bile. Il riassorbimento completo non viene mai raggiunto perché circa il 20% della T4 e della T3 e dei loro metaboliti contenenti iodio vengono eliminati per via intestinale.

Le azioni degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei possiedono una grande varietà di azioni che si possono così schematizzare:

a) aumentano il consumo di ossigeno e la produzione di calore da parte dell'intero organismo;

b) incrementano la neoglicogenesi e la glicogenolisi a livello epatico;

c) sul metabolismo lipidico sono molto complesse e riguardano in sintesi:

- riduzione dell'LDL-colesterolo circolante per l'effetto favorente la captazione epatocitaria;
- modulazione positiva della 7α-idrossilasi epatocitaria, che comporta l'aumento della metabolizzazione del colesterolo con effetto favorente la catabolizzazione del colesterolo e dell'eliminazione di acidi biliari;
- aumento della sintesi del colesterolo attraverso la stimolazione della conversione di β-idrossi-β-metil-glutaril-CoAin mevalonato;
- modulazione positiva della lipoprotein-lipasi;
- sensibilizzazione all'azione lipolitica di catecolamine, GH, glucocorticoidi, glucagone;
- conseguente aumento della sintesi epatica di trigliceridi, per maggiore disponibilità di acidi grassi liberi e glicerolo;
- aumento della trascrizione genica di una proteina attivatrice della lipogenesi, definita "spot 14" (s 14);
- aumento della β-ossidazione degli acidi grassi attraverso la modulazione del passaggio intramitocondriale delle molecole di Acil-Coenzima A tramite transacilazione della carnitina.

d) stimolano la sintesi proteica;

e) stimolano la crecita, lo sviluppo e la maturazione somatica e scheletrica;

f) stimolano lo sviluppo del sistema nervoso centrale favorendo la mielinizzazione delle fibre nervose, stimolando l'aumento del numero e delle dimensioni dei neuroni della corteccia cerebrale, favorendo il costituirsi di sinapsi fra le cellule nervose ed un adeguato apporto ematico al cervello;

g) agiscono sul sistema cardiovascolare sia direttamente che indirettamente attraverso una azione di potenziamento degli effetti delle catecolamine.

Diagnostica di laboratorio

Il dosaggio combinato dell'FT4 e del TSH sembra essere il miglior approccio diagnostico alle tireopatie. La misurazione dell'FT4 è una metodica più affidabile rispetto alla misura della T4 totale, in quanto la T4 libera è l'unica che penetra nei tessuti periferici, esercitando direttamente l'azione ormonale oppure andando incontro a conversione enzimatica nella sua forma biologicamente più attiva, la triiodotironina (T3).

Inoltre, titoli di T4 totale sono spesso influenzati da variazioni spontanee, o indotte da farmaci, dei livelli di proteine leganti (ad esempio, la somministrazione di estrogeni tende ad accrescere i livelli di TBG, mentre il dosaggio dell'FT4 può risultare scarsamente affidabile solo in caso di gravi patologie extra-tiroidee o di anormalità ereditarie dell'albumina).

In condizioni di eutiroidismo, con frazioni ormonali libere nei limiti della norma, si ritiene che gli effetti degli ormoni tiroidei siano da attribuire per l'80% alla FT3 e per il rimanente 20% alla FT4. In questo contesto, circa l'80% della T3 circolante deriva da una conversione periferica della T4. Quando invece la ghiandola è sottoposta ad iperstimolazione (ad esempio nella malattia di Basedow e negli adenomi tossici metabolicamente indipendenti), una quota più significativa di T3 è di derivazione direttamente parenchimale.

La concentrazione del TSH indica il livello di stimolazione ipofisaria. L'FT4 provoca infatti inibizione al rilascio del TSH da parte dell'ipofisi mediante feed-back negativo. Il titolo del TSH sembra essere l'indice più fedele di funzione tiroidea, poiché, presupponendo che l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide sia normale, esso rispecchia l'azione biologica integrata di tutti gli ormoni tiroidei a livello degli organi bersaglio.

Se le metodiche scelte per la misurazione dell'FT4 e del TSH soddisfano standards elevati di sensibilità e specificità, l'accuratezza diagnostica può risultare elevatissima; il dosaggio combinato di questi parametri fornisce infatti informazioni sullo stato dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, sulla capacità incretiva della tiroide e sull'azione biologica dell'ormone tiroideo. Ad esempio, in caso di ipotiroidismo primitivo, i diminuiti livelli di FT4 attenueranno il segnale di feed-back negativo sull'increzione di TRH ipotalamico, con conseguente elevazione dei livelli sierici di TSH. L'opposto si verifica nei pazienti affetti da ipertiroidismo.

E' di particolare importanza che il metodo scelto per il dosaggio del TSH abbia sensibilità sufficiente a permettere di distinguere agevolmente tra i valori fortemente abbassati di TSH che si osservano nell'ipertiroidismo e quelli, talora ai limiti inferiori della norma, che possono osservarsi nelle popolazioni eutiroidee.

I test di laboratorio per la valutazione della funzione tiroidea possono essere suddivisi nelle categorie seguenti:

- **Test diretti per la valutazione della funzione tiroidea**
- **Test per la valutazione della concentrazione degli ormoni tiroidei**
- **Test di valutazione dell'attività ormonale**
- **Test eziologici**
- **Test a finalità specifica**

I test per la valutazione della funzione tiroidea comportano la somministrazione in vivo di iodio radioattivo e valutano la funzione tiroidea intrinseca. Il più comune dei test misura la captazione di iodio radioattivo (I^{123} è preferibile poiché impiega dosi nettamente inferiori allo I^{131}). Il radioiodio somministrato diffonde uniformemente con lo ioduro endogeno nei liquidi extracellulari. La captazione tiroidea di iodio radioattivo viene solitamente misurata in 24 ore, poiché dopo tale periodo generalmente raggiunge un valore stabile. L'entità della captazione è inversamente proporzionale allo stato funzionale della tiroide. Questo test è poco discriminante per la distinzione tra stato normale e stato ipotiroideo.

Valori superiori alla norma solitamente indicano un'iperfunzione tiroidea e sono utili per diagnosticare gli stati di ipertiroidismo. Il riscontro di bassi valori di captazione di iodio radioattivo nel corso di tireotossicosi è molto importante per la diagnosi differenziale nel caso di ipertiroidismo indotto da iodio, tirotossicosi fittizia, tiroidite post-partum, tiroidite subacuta.

Test per la valutazione della concentrazione degli ormoni tiroidei: i test qui descritti sono volti a ricostruire lo stato funzionale della ghiandola tiroidea attraverso la misurazione dei suoi prodotti ormonali attivi: T4, T3 e relative frazioni libere.

Tiroxina Totale (T4): Sono attualmente disponibili metodi di dosaggio che utilizzano anticorpi diretti specificamente contro la T4. Il 99,97% della T4 circolante è in fase legata; eventuali alterazioni delle proteine "carrier" dovute ad ereditarietà, gravidanza, trattamento estrogenico, ed altre condizioni, possono quindi alterare la precisione del test.

Tiroxina libera (FT4): Rappresenta lo 0,03% circa della T4 totale nel siero. I metodi di separazione diretta richiederebbero l'estrazione preliminare dell'FT4 mediante procedure complesse, quali la dialisi al punto di equilibrio o l'ultrafiltrazione. Nell'attività analitica routinaria si preferiscono quindi dei sistemi di valutazione indiretta, che sono attualmente tre: indice FT4, FT4 two-step e metodi dell'analogo.

Triiodotironina Totale (T3) e Libera (FT3): La T3 può essere dosata con tecniche immunologiche che utilizzano anticorpi specifici anti-T3. Nonostante i

livelli periferici di T3 siano insignificanti rispetto a quelli di T4, la misurazione diretta è abbastanza agevole, perché la cross-reattività anticorpale tra le due specie è molto bassa. Si può anche misurare la T3 libera (FT3) con metodi dell'analogo o mediante calcolo dell'indice FT3, che si basano sugli stessi principi esposti per l'FT4.

Test di valutazione dell'attività ormonale: come già discusso in precedenza, il TSH sierico è probabilmente l'indicatore più sensibile e specifico di attività periferica degli ormoni tiroidei; gli altri indici sierologici indiretti di tale attività (colesterolo, fattore natriuretico atriale, ferritina) hanno specificità di gran lunga più bassa, e sono di variabile interpretazione.

Test eziologici: il dosaggio degli autoanticorpi diretti contro il parenchima tiroideo può essere di notevole utilità in alcuni processi patologici a genesi autoimmune. Di solito si ricercano gli autoanticorpi contro la perossidasi microsomiale, la tireoglobulina e i recettori del TSH. La presenza di autoanticorpi anti-perossidasi o anti-tireoglobulina avvalora l'ipotesi di malattia tiroidea autoimmune (ad esempio, tiroidite di Hashimoto e morbo di Basedow); ai primi viene attribuito maggior significato diagnostico. Gli anticorpi contro il recettore per il TSH hanno azione prevalentemente stimolante sul recettore stesso, ma una frazione di minore entità può bloccare il recettore, con conseguente ipotiroidismo.

Test a finalità specifica: questi test trovano generalmente indicazione nelle fasi finali dell'iter diagnostico, ove si debba condurre uno studio mirato di alcune particolari condizioni morbose. L'isolamento del tripeptide ipotalamico (TRH)ha consentito la messa a punto di una procedura standardizzata di stimolazione al rilascio ipofisario di TSH. Viene inoculata per via endovenosa una dose di 200 μg di TRH sintetico, che provoca una rapida ascesa dei valori di TSH sierico entro 20-30 minuti.

Applicazione degli screening: criteri di selezione dei pazienti: la maggior parte dei pazienti a cui vengono prescritti esami per lo studio della tiroide sono, in genere, portatori di patologia tiroidea conclamata.

In realtà, i disturbi funzionali sembrano avere, in alcune categorie di pazienti, prevalenza sufficientemente elevata da giustificare un approfondimento diagnostico anche se asintomatici. Le indicazioni, assolute e relative, allo studio della funzione tiroidea sono comunque molto più estese, anche in soggetti apparentemente eutiroidei (Tabella 2).

Test di funzionalità	**Test di valutazione dell'attività ormonale**	**Test eziologici**	**Test a finalità specifica**
T4	TSH	Autoanticorpi	TRH-test
FT4		1. Antiperossidasi	Tg sierica
		(TPO-Ab)	RAIU
T3		2. Anti-tireoglobulina	Scintigrafia
		(Tg-Ab)	
FT3		3. Anti-recettore	
		TSH (TR-Ab)	

Tabella 2. Test di laboratorio per la valutazione della funzione tiroidea.

Gozzo non tossico

Il Gozzo è una tumefazione della tiroide non riferibile a processi flogistici o neoplastici e non accompagnata da manifestazioni di iper o ipotiroidismo.

L'ingrossamento tiroideo può essere più o meno cospicuo, diffuso o nodulare, simmetrico o asimmetrico, con aspetti anatomopatologici estremamente variabili. Si tratta quindi di un gruppo di affezioni eterogeneo, comprendente quadri morbosi variamente descritti come "gozzo od iperplasia tiroidea semplice ", "gozzo colloide", "gozzo cistico", "gozzo edematoso".

Il gozzo non tossico viene distinto in endemico, sporadico o familiare. Viene definito sporadico quando è di occasionale riscontro; endemico quando colpisce una parte consistente della popolazione di una determinata area geografica; familiare quando è causato da un gruppo ben definito di difetti congeniti ed ereditari della sintesi degli ormoni tiroidei, spesso accompagnati da ipotiroidismo (vedi capitolo sull'ipotiroidismo).

Gozzo endemico: definizione ed epidemiologia

Si parla di Gozzo Endemico quando la presenza di gozzo è rilevabile in più del 5% della popolazione totale, o in più del 10% della popolazione scolastica in una determinata area geografica.

Si tratta di una tra le più frequenti affezioni endocrine, largamente diffusa in molte aree del globo terrestre. Si calcola che oltre 400 milioni di persone siano attualmente affette da questa patologia, che pertanto costituisce tuttora un grave problema socio-sanitario.

Il gozzo endemico è particolarmente frequente nelle regioni montane (Alpi, Ande), ma è stato anche osservato in varie località di pianura (Argentina occidentale, Africa centrale, Cina). In Italia sono presenti focolai di endemia gozzigena in tutto il paese; ai focolai noti da tempo (aree alpine e subalpine, zone appenniniche dell'Italia centrale), se ne aggiungono altri dimostrati da indagini più recenti (zone collinari e montane della Toscana, della Puglia, della Calabria, della Sicilia e della Sardegna).

Nella quasi totalità delle aree di endemia gozzigena è stato riscontrato uno scarso contenuto di iodio sia nell'acqua potabile che negli alimenti consumati dalla popolazione in rapporto ad una carenza di questo elemento nel suolo.

Si distinguono endemie di grado lieve, medio o grave. In Italia prevalgono le endemie di lieve o medio grado, ma sono state anche reperite aree di grave endemia.

Eziopatogenesi

Il grado di carenza iodica può essere agevolmente valutato in base alla misura della escrezione urinaria dello ioduro, che rappresenta un indice attendibile della quantità di iodio introdotta nell'organismo con gli alimenti.

Il fabbisogno minimo di iodio per una normale funzione tiroidea è valutato intorno ai 100-150 mg al giorno, la quantità ottimale è compresa fra 150 e 300 mg al giorno, tuttavia in condizioni particolari (gravidanza, allattamento o pubertà) queste quantità sono superiori. Il valore della ioduria costituisce un utile indice della gravità dell'endemia gozzigena; la frequenza del gozzo e delle altre manifestazioni della carenza iodica quali l'ipotiroidismo ed il cretinismo endemico è tanto maggiore quanto più bassa è l'escrezione urinaria dello iodio (Tabella 3).

Si ritiene comunemente che la carenza iodica determini un aumento di volume della tiroide in seguito ad una ridotta sintesi di ormoni tiroidei e conseguente iperincrezione dell'ormone tireotropo (TSH). L'aumentata increzione tireotropinica determina inizialmente modificazioni puramente funzionali della ghiandola, con accelerazione di tutte le tappe del metabolismo intratiroideo dello iodio.

Ioduria media giornaliera	Gradi dell'endemia di gozzo
100 μg / g creatinina	Assenza di gozzo
> 50 μg / g creatinina	Endemia di I grado Eutiroidismo
25-50 μg / g creatinina	Endemia di II grado Possibile ipotiroidismo
< 25 μg / g creatinina	Endemia di III grado Possibile cretinismo endemico

Tabella 3. Rapporti tra ioduria e gradi di endemia di gozzo.

Permanendo la carenza iodica, con il continuo stimolo esercitato dal TSH si giunge ad alterazioni organiche quali l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule follicolari tiroidee, cioè al gozzo. Mentre questo meccanismo è sicuramente quello di maggiore importanza nella genesi della tumefazione tiroidea, il ruolo del TSH nel mantenimento di un gozzo già formato è ancora incerto. Altri fattori che agendo sulle cellule follicolari della tiroide ne determinano una crescita progressiva contribuendo alla formazione e/o alle recidive del gozzo sono rappresentati da: *epidermal growth factor* (EGF), *insulin growth factor-1* (IGF-1), TGF-β, PDGF, *insulina*, *interleuchina 1*, *basic fibroblast growth factor* (b-FGF), *carenza di selenio*, *fumo di sigaretta*, e le proteine della famiglia *ras* e Gsα.

Altri meccanimi TSH-indipendenti di autoregolazione possono intervenire nei processi di adattamento della tiroide alla carenza iodica. Il rilievo che in zone con il medesimo grado di carenza iodica la frequenza del gozzo è spesso diversa e che nella stessa area solo alcuni individui presentano iperplasia tiroidea indica che, oltre al fattore ambientale, una certa responsabilità nello sviluppo del gozzo possono averla fattori familiari o genetici. Questi fattori, peraltro non sempre ben definiti, hanno una maggiore importanza quando la carenza iodica ambientale è meno marcata. Le informazioni cliniche e i dati sperimentali disponibili suggeriscono la seguente concatenazione di eventi: in base a fattori geneticamente determinati e tuttora sconosciuti o in seguito a modificazioni epigenetiche acquisite, con la formazione di meccanismi molecolari che favoriscono la crescita, alcune cellule svilupperebbero una potenzialità di crescita superiore a quella normale. Da queste cellule, con il tempo, si generano *cluster* di cellule figlie di dimensioni variabili i cui effetti ultimi saranno veri adenomi derivanti da cellule clonali altamente proliferanti in maniera autonoma. Spesso nella tiroide coesistono cellule con differenti capacità proliferanti, e un tessuto iperplastico (gozzo) può presentare microcloni proliferanti monoclonali e policlonali (Figura 6).

La grave carenza iodica durante lo sviluppo fetale può essere causa di notevoli alterazioni della funzione intellettiva associate a deficit staturale (*cretinismo endemico*). Si distingue una forma con ipotiroidismo (*cretinismo mixedematoso*) ad una associata a gozzo, senza ipotiroidismo ma con marcati disturbi neurologici quali il sordomutismo e la paresi spastica (*cretinismo neurologico*) (vedi capitolo sull'ipotiroidismo).

La possibilità che la carenza iodica favorisca l'insorgenza del carcinoma tiroideo è dibattuta, ma viene generalmente riconosciuto che nelle aree di endemia gozzigena si ha un aumento relativo dei fenomeni a carattere più aggressivo quali il carcinoma follicolare e soprattutto le forme anaplastiche.

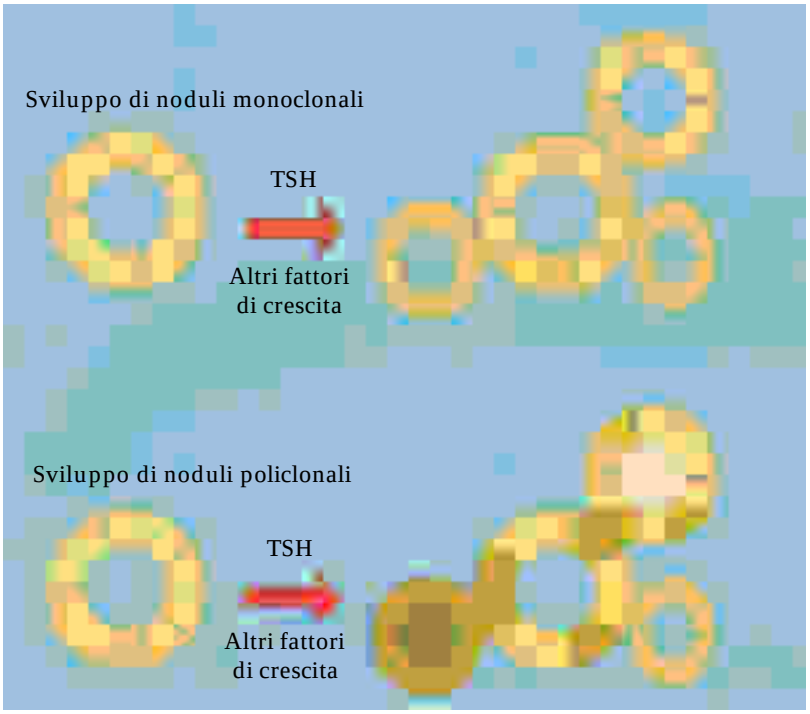


Figura 6. Effetti della crescita monoclonale e policlonale nella tiroide " in caso di noduli monoclonali, le cellule figlie derivanti dal nodulo iniziale pre - sentano le stesse caratteristiche del nodulo originario; in caso di noduli a derivazione policlonale, gli aspetti possono essere differenti sia per quanto riguarda la morfologia sia per la funzione ". Tratta da: Macchia P.E., Fenzi G.: Il gozzo nodulare. L'Endocrinologia, vol. 3, num. 2, pagine 154-165, 2002.

Quadro anatomo-patologico

Il quadro anatomo-patologico del gozzo endemico varia con lo stadio evolutivo della malattia. Negli stadi iniziali si ha un aumento di volume del parenchima tiroideo che sul piano istologico presenta un aspetto microfollicolare (gozzo parenchimatoso o microfollicolare). Successivamente compaiono fenomeni involutivi con accumulo di colloide in cavità pseudocistiche (gozzo colloido-cistico). L'intensa reazione connettivale intorno alle cavità pseudocistiche può portare alla formazione di cisti vere con concamerazioni multiple (gozzo cistico). La rottura delle pareti vascolari per compressione o distorsione può determinare versamenti emorragici nelle cisti (cisti emorra-

giche). L'esaltata attività proliferativa di alcune isole di tessuto epiteliale può dare luogo alla formazione di noduli adenomatosi (gozzo adenomatoso), che nel tempo possono rendersi funzionalmente autonomi e provocare l'insorgenza di ipertiroidismo (Figura 7).

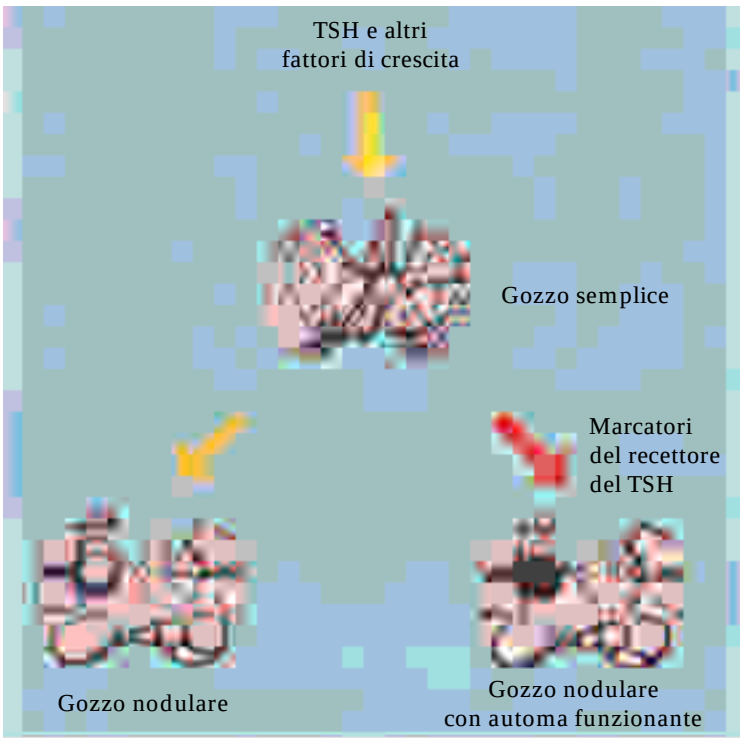
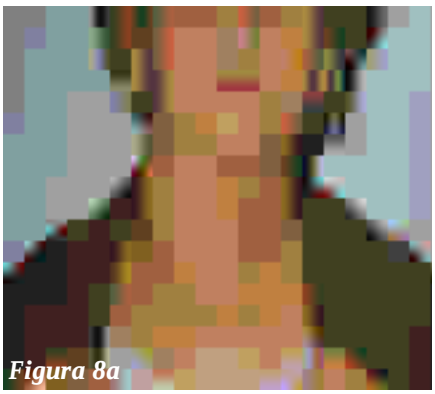


Figura 7. Schematica rappresentazione dell'evoluzione del gozzo. I fattori di crescita agiscono dapprima determinando un aumento diffuso della tiroide (gozzo semplice) e successivamente la comparsa di noduli (gozzo nodulare); talora a questo processo si sovrappongono mutazioni del recettore del TSH che determinano anche una maggiore attività del nodulo con produzione di ormoni tiroidei non controllata dal TSH (gozzo nodulare tossico). Tratta da: Macchia P.E., Fenzi G.: Il gozzo nodulare: L'Endocrinologo, vol. 3, num. 2, pagine 154-165, 2002.

Sintomatologia

La sintomatologia del gozzo endemico è in genere limitata al riscontro della tumefazione tiroidea ed al conseguente danno estetico che può essere più o meno rilevante (Figure 8a e 8b).



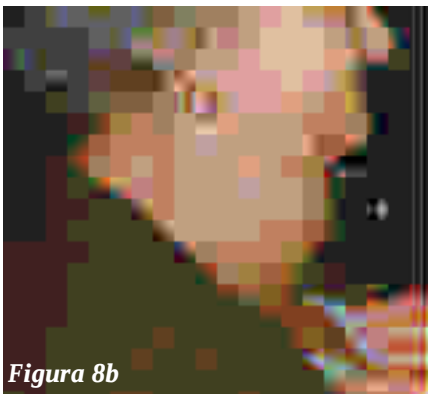


Figure 8a e 8b: Voluminoso gozzo multinodulare – vista di fronte e di profi - lo. A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Tuttavia si possono anche verificare disturbi da compressione dell'esofago (disfagia), della trachea (dispnea), dei nervi ricorrenti (disfonia). Nelle *endemie più lievi* l'ingrossamento della tiroide è di regola modesto, a carattere diffuso, ha una chiara predilezione per il sesso femminile e si manifesta generalmente nell'adolescenza. Nei maschi il gozzo tende ad attenuarsi o a scomparire dopo la pubertà, mentre nella donna può subire un incremento, specie in rapporto con le gravidanze. L'evoluzione nodulare è reperto frequente, ma non costante. I casi di cretinismo sono oggi eccezionali.

Nelle *endemie più gravi* il gozzo colpisce la massima parte degli adolescenti di entrambi i sessi, ed una quota più o meno elevata di adulti, ha un'evoluzione nodulare più precoce e frequente e tende ad aumentare progressivamente di volume, talora fino a raggiungere dimensioni enormi (gozzo intratoracico o retrosternale o immerso). Il cretinismo è relativamente frequente, con prevalenza che in alcuni casi può giungere al 10%. In mancanza del quadro completo del cretinismo la popolazione di queste zone presenta spesso ritardi mentali e staturali più o meno marcati. La classificazione del gozzo, sulla base delle consuete e ben note modalità di semeiologia fisica (ispezione, palpazione), si articola secondo la graduazione esposta nella Tabella 4.

Nel gozzo endemico mancano di regola chiare manifestazioni cliniche di ipotiroidismo, anche quando i livelli della tiroxinemia (T4) risultano subnormali. Ciò è dovuto al concomitante incremento dei valori della triodotironinemia (T3), che tende a mantenere lo stato di eutiroidismo. Segni di ipotiroidismo di varia entità sono però comunemente riscontrabili nelle endemie gozzigene più gravi.

Grado 0 Soggetto senza gozzo: tiroide normale	**Grado 1b** Tiroide palpabile e visibile a capo esteso
	Grado 2 Tiroide visibile oltre che palpabile
Grado 1a Tiroide palpabile ma non visibile neppure a capo esteso	**Grado 3** Quando l'aumento della ghiandola è tale da deformare le normali linee del collo

Tabella 4. Classificazione del gozzo.

Diagnosi

La diagnosi di gozzo endemico implica necessariamente la residenza passata o attuale del paziente in una zona di endemia gozzigena.

I dati di laboratorio dimostrano di regola una tiroxinemia (T4) normale o lievemente diminuita, con un aumento relativo della T3 ed un captazione tiroidea dello I^{131} elevata in presenza di eutiroidismo. I livelli di TSH circolante sono in genere nella norma, ma possono essere elevati nelle endemie più gravi.

Questi reperti caratteristici possono essere riscontrati anche in altre tireopatie a carattere non endemico. Il criterio diagnostico più sicuro per il gozzo da carenza iodica è l'accertamento di una bassa escrezione urinaria di iodio, tenendo tuttavia presente che il riscontro di una normale ioduria non esclude che il gozzo sia dovuto ad una pregressa esposizione alla carenza iodica. Va peraltro sottolineato che nel singolo caso la diagnosi di gozzo endemico si basa su criteri anamnestici ed epidemiologici, senza necessariamente ricorrere alla determinazione della ioduria.

Gozzo sporadico: definizione ed eziopatogensi

Si parla di Gozzo Sporadico quando il gozzo è presente in meno del 5% della popolazione di una determinata area geografica.

Esso rappresenta uno dei più frequenti disordini del sistema endocrino ed ha una frequenza comparabile a quella del diabete mellito, interessando fino al 5-6% della popolazione generale.

Rispetto al gozzo endemico, è caratterizzato da una più spiccata predilizione per il sesso femminile (rapporto femmine / maschi di 7-9 / 1).

Le cause del gozzo sporadico sono in gran parte oscure. I *fattori endogeni* hanno indubbiamente un peso maggiore di quelli *esogeni*, come indicano tra l'altro la netta predilezione di questa malattia per il sesso femminile e la sua frequente insorgenza alla pubertà o durante la gravidanza.

Tra i vari fattori endogeni possiamo annoverare:

- ridotta concentrazione intratiroidea dello iodio, imputabile a qualche disordine metabolico piuttosto che ad una carenza alimentare di questo elemento;
- aumentata perdita urinaria di iodio, connessa ad un aumento della clearance renale dello ioduro (gozzo da perdita di iodio); gli estrogeni, ad esempio, agiscono su questa clearance deprimendo il riassorbimento tubulare dello ioduro: ciò potrebbe spiegare almeno in parte la comparsa e l'accentuazione del gozzo nelle donne durante il periodo puberale e gravidico;
- difetti parziali dell'ormonogenesi tiroidea;
- autoanticorpi capaci di stimolare la replicazione della cellula tiroidea ma, a differenza degli anticorpi tireostimolanti presenti nel morbo di Basedow, non la sua funzione e quindi non sarebbero capaci di indurre aumento della produzione ormonale: Thyroid Growth Stimulating Immunoglobulin (TGI); questo rilievo suggerisce che almeno una parte dei gozzi sporadici potrebbe essere di natura autoimmune;
- riduzione dell'apporto alimentare di iodio;
- ingestione di piccole quantità degli stessi gozzigeni naturali implicati nel gozzo endemico.

Quadro anatomopatologico

Il quadro anatomopatologico del gozzo sporadico non differisce sostanzialmente da quello del gozzo endemico, se si eccettua che nel gozzo sporadico la tiroide raggiunge raramente dimensioni molto grandi e le alterazioni iperplastiche e regressive sono di regola meno accentuate.

Sintomatologia e complicanze

Al di fuori dell'evidenza della tumefazione tiroidea, i pazienti con gozzo sporadico non presentano di norma alcun segno clinico.

A volte vengono riferite sensazioni di "corpo estraneo in gola" o di "soffocamento", pur in assenza di fenomeni compressivi obiettivabili a livello tra-

cheo-esofageo. Tuttavia, la localizzazione e lo sviluppo del gozzo, soprattutto se nodulare, possono provocare reali disturbi compressivi a carico di trachea (difficoltà respiratoria, 'tirage'), esofago (disfagia, soprattutto per i cibi solidi) e nervo ricorrente (raucedine con o senza voce bitonale).

La più importante complicanza del gozzo sporadico è costituita dalla sua non rara evoluzione in tireotossicosi. Questa è dovuta alla progressiva autonomizzazione di noduli adenomatosi preesistenti. I sintomi dell'ipertiroidismo insorgono tipicamente in maniera lenta e subdola e spesso si rendono clinicamente manifesti, soprattutto nei pazienti anziani, con la comparsa di fibrillazione atriale e/o scompenso cardiaco. I segni neuropsichici sono di regola scarsi. Eccezionale è l'evoluzione in ipotiroidismo.

L'affondamento del gozzo nel mediastino (gozzo immerso o retrosternale), può causare compressione sulla vena cava con conseguente ostacolo al deflusso ematico con comparsa di reticoli venosi superficiali al collo e nella regione toracica superiore e, raramente, edema a mantellina. Talora il gozzo può andare incontro ad improvvisi aumenti di volume con dolore, a volte anche intenso, ma generalmente transitorio: questa sintomatologia è di regola la conseguenza di emorragie all'interno di formazioni cistiche o adenomatose presenti nel gozzo.

Diagnosi

Nel gozzo sporadico non complicato da ipertiroidismo i livelli degli ormoni tiroidei circolanti totali e liberi sono normali, come pure il TSH basale e la sua risposta al TRH; la ricerca degli anticorpi antitiroidei è di solito negativa.L'esame scintigrafico mette in rilievo un aumento più o meno cospicuo delle dimensioni della ghiandola, che può essere simmetrico ma più spesso asimmetrico; la distribuzione del radioiodio è variabile: omogenea nella forme diffuse, disomogenea in quelle nodulari. Si possono osservare aree di captazione ridotta o assente ("fredde") nelle zone colpite da processi degenerativi, ed aree di ipercaptazione ("calde") in corrispondenza dei noduli adenomatosi funzionanti (Figura 9).

L'esame ecografico permette un ulteriore definizione morfologica del gozzo ed è particolarmente utile per distinguere la natura solida o cistica delle aree scintigraficamente "fredde" (Figure 10a e 10b).

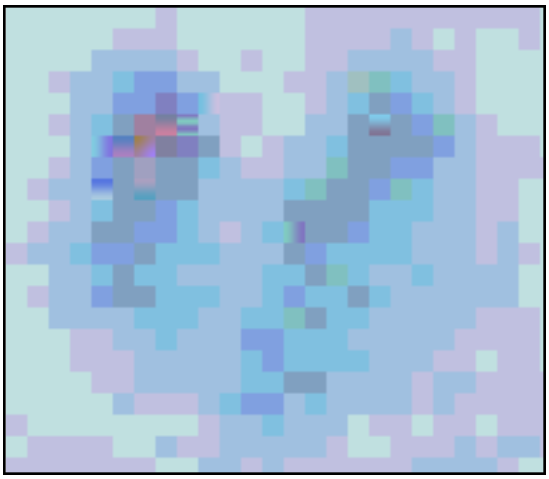


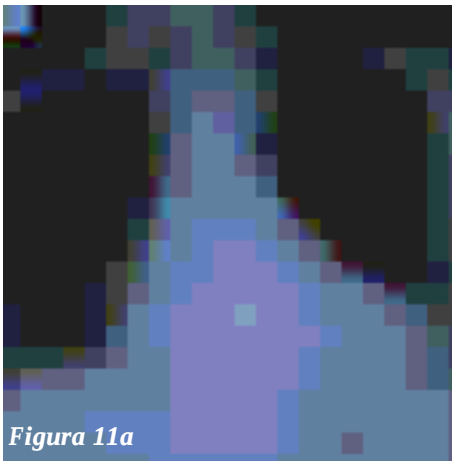
Figura 9. Scintigrafia Tiroidea con 99mTC "mappa tiroidea di dimensioni sensibilmente incrementate e di forma assai grossolana e asimmetrica, con forte irregolarità nella distribuzione del tracciante radioattivo per l'alternarsi da ambo i lati di aree normocaptanti ad aree ipocaptanti o fredde ". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Figure 10a e 10b: Ecotomografia Tiroidea "sezione longitudinale del lobo destro della tiroide (figura 10a) che mette in evidenza nell'ambito di uno gozzo multinodulare la presenza di un'area anecogena di 2.5 cm. di diametro caratteristica per nodulo cistico; sezione longitudinale del lobo sinistro della tiroide (figura 10b) che mette in evidenza nell'ambito di un gozzo multinodulare la presenza di un'area solida disomogenea circondata da orletto ipoecogeno periferico di 3 cm. di diametro caratteristica per nodo solido iperplastico ". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

L'esame citologico su agoaspirato permette di verificare la benignità dei noduli freddi spesso presenti nell'ambito di un gozzo multinodulare.

L'esame radiologico del collo e del torace, integrato da uno studio del transito esofageo dopo somministrazione di bario, permette di verificare l'estensione delgozzo, di mettere in rilievo le eventuali calcificazioni e di valutare l'entità di fenomeni compressivi a carico di trachea ed esofago (Figure 11a e 11b).

In caso di modificazioni della voce è indicato l'esame della motilità delle corde vocali.



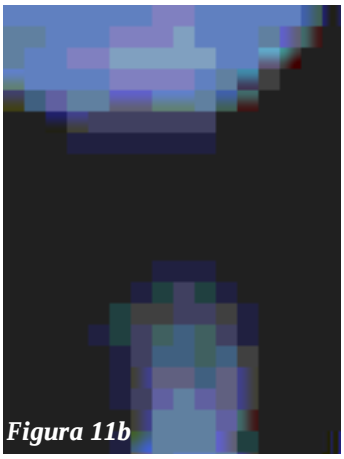


Figure 11a e 11b. Rx Torace e Trachea in A.P. " evidente dislocazione a destra dell'albero tracheale con modica riduzione del lume aereo per effetto com - pressivo esercitato dalla presenza di un gozzo multinodulare ad impegno intratoracico ". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Prevenzione del gozzo endemico

Il gozzo endemico può essere prevenuto fornendo un'adeguata quantità di iodio nella dieta, eliminando le sostanze gozzigene e la malnutrizione. Lo iodio può essere fornito con vari sistemi; quello più utilizzato nelle società più evolute è l'aggiunta di iodio al sale alimentare, ma altri metodi sono stati utilizzati con successo, come l'aggiunta alle acque potabili. Nelle popolazioni meno evolute è stata usata con successo la somministrazione intramuscolare di olio iodato. Molte dimostrazioni esistono in letteratura che il supplemento di iodio riduce la prevalenza di gozzo nella popolazione e quindi questa è da considerarsi la misura fondamentale nella prevenzione del gozzo.

Terapia del gozzo non tossico

Se lo iodio costituisce il cardine nella prevenzione del gozzo endemico, altre misure terapeutiche dovranno essere adottate quando il gozzo si sia già manifestato, sia in forma endemica sia sporadica.

L'*intervento chirurgico* si effettua nel gozzo di grado voluminoso, con fenomeni di compressione locali a livello della trachea e dei grossi vasi, o quando l'esame citologico di materiale relativo ad uno o più noduli in esso presenti ottenuto mediante agoaspirazione abbia posto il sospetto di neoplasia maligna. Se il gozzo nodulare interessa esclusivamente un lobo della tiroide, è possibile una chirurgia mirata alla rimozione di questo, lasciando in sede il lobo controlaterale (emitiroidectomia o lobectomia totale extracapsulare). Se invece la ghiandola è interessata nella sua totalità dal gozzo nodulare, al fine di evitare recidive post-chirurgiche, la tiroidectomia deve essere la più allargata possibile, ossia quasi totale (near total) o totale.

Nel gozzo, anche di modeste dimensioni e senza sintomi di compressione, è indicato il trattamento medico. Il motivo è quello di prevenire la evoluzione nodulare del gozzo non tossico, che è la naturale conseguenza di una prolungata stimolazione della tiroide da parte del TSH, oppure di prevenire l'ulteriore aumento di volume della tiroide nonché l'incremento delle dimensioni di noduli già presenti e/o la formazione di ulteriori altre nodularità. Il fondamento del trattamento medico è la somministrazione di L-tiroxina allo scopo di sopprimere la secrezione ipofisaria del TSH.

Le dosi di L-tiroxina da somministrare nell'adulto con gozzo non tossico sono comprese tra 1.9-2.3 μg/kg di peso corporeo/die, mentre nell'adolescenza e nell'età giovanile sono in genere necessarie dosi superiori, variabili tra 2.5-3.0 μg/kg di peso corporeo/die. E' opportuno iniziare il trattamento con L-tiroxina a dosi basse, sicuramente non soppressive, ed aumentare gradualmente la quantità di ormone, fino ad ottenere un valore di TSH indosabile con metodica ultrasensibile. Nella pratica il dosaggio è quasi sempre compreso tra 100 e 150 μg di L-tiroxina/die, in media 125 μg/die, mentre solo raramente si raggiungono 200 μg/die. Il farmaco deve essere assunto in dose unica, al mattino, possibilmente a digiuno, in modo da permettere un migliore e costante assorbimento del preparato. La posologia individuale dovrà essere determinata sulla base dei dati clinici e dei livelli sierici degli ormoni tiroidei liberi, in particolare della FT3 che è un indice più sensibile di un'eventuale tireotossicosi medicamentosa, e del TSH dosato con metodica ultrasensibile. Dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento con L-tiroxina è necessario ripetere i dosaggi ormonali per verificare l'avvenuta soppressione del TSH e la persistenza di uno stato di eutiroidismo. Se i dosaggi ormonali dimostrano che la quantità di L-tiroxina è insufficiente oppure che la triio-

dotironina libera è elevata, si procederà alle opportune modifiche della dose.

Escluse le controindicazioni riportate di seguito, il trattamento con L-tiroxina deve essere eseguito nel paziente giovane e/o giovane-adulto, mentre non è opportuno intraprenderlo ed occorre cessarlo se è gia in atto nei pazienti con più di 60 anni. A questa età infatti il volume del gozzo tende a rimanere stabile e soprattutto possono essere presenti aree di autonomia funzionale sganciate dal controllo tireotropinico e quindi non influenzate dall'azione soppressiva della L-tiroxina. Sono inoltre più frequenti dopo i 60 anni le condizioni di rischio cardiovascolari ed ossee del trattamento con L-tiroxina.

Per quanto riguarda la *durata della terapia con L-tiroxina*, essa deve essere effettuata in maniera continuativa e richiede pertanto l'accettazione consapevole del paziente, che dovrà assumere l'ormone in maniera regolare e dovrà sottoporsi a periodici controlli ormonali e clinici. E' importante sottolineare che il trattamento con L-tiroxina deve essere eseguito indipendentemente dalla contemporanea assunzione di altri farmaci, con i quali tra l'altro non si crea interferenza. Alcuni farmaci e fattori dietetici però possono interferire nell'assorbimento della L-tiroxina e pertanto vanno distanziati nella loro somministrazione da quest'ultima; essi sono rappresentati da: antiacidi (idrossido di alluminio, simeticone), carbonato di calcio, resine a scambio ionico (colestiramina, colestipol), solfato ferroso, sucralfati, pasto ricco di grassi, soja, olio di semi di cotone, noci, alcune fibre e cereali. Se in corso di terapia ben calibrata si dovesse osservare un aumento consistente del gozzo e/o dei noduli in esso contenuti, è bene considerare la terapia soppressiva inefficace e quindi valutare la necessità dell'intervento chirurgico.

Lo stato di *gravidanza* non solo non rappresenta una controindicazione al trattamento con L-tiroxina, ma addirittura costituisce un'indicazione ulteriore a proseguire la terapia, ed anzi ad aumentare la dose di L-tiroxina perché, come accennato precedentemente, la gravidanza ha un chiaro effetto gozzigeno. Quindi nel corso della gravidanza è necessaria una maggiore attenzione nell'assunzione delle compresse e più frequenti controlli clinici ed ormonali, ogni 3 mesi circa. Anche durante l'allattamento la terapia può essere continuata considerando che la L-tiroxina che può passare nel latte è una minima frazione e quindi non in quantità tale da produrre effetti nel lattante.

Un'indicazione particolare alla terapia soppressiva del TSH con L-tiroxina è rappresentata dai pazienti già sottoposti ad intervento di *tiroidectomia per gozzo non tossico*. Dopo la rimozione chirurgica di un gozzo non tossico, la somministrazione di L-tiroxina è intesa a prevenire la rigenerazione del gozzo e quindi la recidiva.

Esistono poche ma precise controindicazioni al trattamento con L-tiroxina quali la presenza di cardiopatie aritmiche e/o ischemiche, l'età avanzata (superiore ai 60 anni), la presenza di malattie croniche e la somministrazione cronica di steroidi che possono aggravare l'effetto osteopenizzante degli

ormoni tiroidei. Nelle donne in post-menopausa è bene far precedere l'inizio della terapia soppressiva da un controllo della densitometria ossea (MOC), in quanto l'evidenza di osteoporosi ne controindica l'effettuazione. Come già accennato precedentemente, il tessuto tiroideo nodulare, sia nel gozzo uniche multinodulare può diventare funzionalmente autonomo dallo stimolo del TSH e non risentire quindi dell'effetto inibitore della terapia con L-tiroxina. Il tessuto autonomo è capace di secernere ormoni tiroidei indipendentemente dalla regolazione del TSH che, nel caso della somministrazione di L-tiroxina esogena, si sommano alla produzione endogena di ormoni tiroidei, causando tireotossicosi. Nei casi di autonomia è evidente che la terapia con L-tiroxina è controindicata.

La *terapia con radioiodio con dosi ablative* del gozzo nodulare non tossico è stata recentemente riproposta nei soggetti che, pur presentando fenomeni compressivi, non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico. Il radioiodio in dose ablativa sarebbe capace in questi casi di ridurre il volume globale del tessuto tiroideo con miglioramento della sintomatologia compressiva anche se questo effetto non è paragonabile a quello che si ottiene con l'exeresi chirurgica.

Gozzo nodulare tossico

Oltre al gozzo non tossico, gli adenomi solitari autonomi o TSH-indipendenti ed il gozzo multinodulare tossico costituiscono una patologia diffusa in tutte le aree geografiche dove la popolazione è esposta ad una dieta carente di iodio.

Adenoma tossico

L'adenoma tossico della tiroide è un nodulo isolato nell'ambito di una ghiandola di normali dimensioni che alla scintigrafia è capace di captare elettivamente un tracciante radioattivo. Raramente due o più adenomi coesistono in una ghiandola di normali dimensioni (adenomatosi multipla).

Dal punto di vista anatomopatologico l'adenoma tossico è caratterizzato dalla presenza di un nodulo isolato nel contesto di una ghiandola di dimensioni normali che è circondato da una capsula fibrosa, e può avere un aspetto micro o macro follicolare o misto.

Dal punto di vista biochimico l'area iperfunzionante della tiroide è caratterizzata da una maggiore capacità di captare lo iodio circolante. La quantità di ormone tiroideo T4 misurabile all'interno del nodulo è maggiore rispetto al tessuto non funzionante, la produzione di H_2O_2 è ridotta mentre la percentuale di cellule in fase di attiva replicazione è aumentata.

Per quanto riguarda la espressione genica, è stato osservato come nel nodulo iperfunzionante rispetto alla porzione della tiroide non funzionante vi sia un incremento della espressione genica delle proteine del Trasportatore dello Ioduro (NIS) e della Tireoperossidasi (TPO). La espressione genica della Tireoglobulina e del Recettore del TSH (TSHr) non sono modificati rispetto al tessuto quiescente. Tutte queste caratteristiche biochimiche e la espressione di questi geni fanno pensare che il nodulo iperfunzionante dipende dalla attivazione della via metabolica dell'AMP ciclico (AMPc). Infatti nella cellula tiroidea l'incremento della produzione dell'AMPc determina la crescita, la funzione e induce la espressione dei geni propri del differenziamento.

Un ruolo importante nell'inizio della cascata metabolica dell'AMPc è giocato dal TSHr: questo recettore appartiene alla famiglia dei recettori associati alle proteine G, è costituito da una catena polipeptidica che attraversa 7 volte la membrana citoplasmatica ("seven loops"), ed è costituito da una porzione extracellulare che lega il TSH ed una porzione intracitoplasmatica.

Negli ultimi dieci anni è stato dimostrato che mutazioni attivanti del gene del recettore del TSH sono state ritrovate fino nell'80% dei tessuti di pazienti affetti da adenoma tossico. La mutazione è stata rilevata soltanto nel tessuto nodulare mentre non era presente nel tessuto sano circostante e/o contro-

laterale. Le mutazioni che sono state descritte nell'adenoma tossico della tiroide sono distribuite principalmente nella porzione transmembrana del recettore del TSH, mentre alcune sono state ritrovate anche nella porzione extracellulare. La frequenza delle mutazioni del gene del recettore del TSH riportate in letteratura è variabile soprattutto in rapporto alla regione geografica studiata. In Europa e nelle aree a carenza iodica le percentuali variano dal 20% all'80%, mentre in Giappone e in USA, aree dove la popolazione è alimentata con una dieta sufficiente di iodio, non sono state rilevate mutazioni del TSHr.

Patognomonico dell'adenoma tossico è il quadro scintigrafico: poiché il nodulo ha l'effetto di inibire funzionalmente il resto della ghiandola attraverso il blocco a feedback della liberazione del TSH, l'immagine scintigrafica che si ottiene è quella di una area di ipercaptazione del radioisotopo ("nodulo caldo") circondata da tessuto non captante (Figure 12a e 12b).

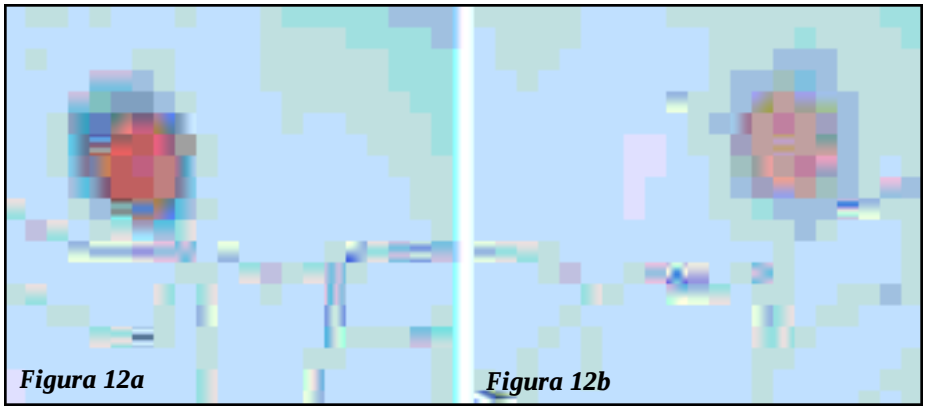


Figure 12a e 12b. Scintigrafia Tiroidea con 99mTc "area ipercaptante il radioisotopo ("nodulo caldo") a destra (figura 12a) e a sinistra (figura 12b) con silenzio funzionale (inibizione) del tessuto tiroideo circostante e del rispettivo lobo controlaterale ". A. La Brocca, osservazione e casistica per - sonale.

Gli adenomi tiroidei solitari, pur essendo frequenti, spesso non sviluppano un grado sufficiente di autonomia funzionale da diventare tossici (adenomi cosidetti "pretossici"). Infatti, la maggior parte degli adenomi "caldi", ossia quelli che all'esame scintigrafico presentano un'intensa captazione del radioisotopo, non determina ipertiroidismo franco sia a livello clinico che biochimico, ma solamente ipertiroidismo subclinico (ormoni tiroidei liberi normali e TSH ridotto-inibito).

Data la patogenesi dell'adenoma tossico, la terapia con farmaci antitiroidei (metimazolo o propiltiouracile) non può risolvere definitivamente il problema per cui deve essere utilizzata per portare il paziente a un buon compenso metabolico in preparazione all'intervento chirurgico o prima di somministrare il radioiodio.

La chirurgia è la terapia di scelta negli adenomi tossici di grandi dimensioni (≥ 5 cm di diametro massimo) con associati sintomi compressivi. La giovane età del paziente è un altro fattore che indirizza al trattamento chirurgico. La lobectomia totale è il tipo di intervento indicato nell'adenoma tossico tipico (nodulo iperfunzionante isolato in una tiroide normale). Anche in questo caso è necessario che il paziente giunga all'intervento in condizioni di eutiroidismo clinico ed ormonale. A differenza del morbo di Basedow, non è indicato il trattamento preoperatorio con Lugol in quanto in tale affezione non c'è la situazione di esuberante vascolarizzazione generalizzata a tutta la ghiandola.

L'ipertiroidismo dell'adenoma tossico risponde in maniera ottimale alla terapia con radioiodio che provoca anche una riduzione parziale delle dimensioni del nodulo. A seguito della natura autonoma del nodulo caldo, lo I^{131} viene preferenzialmente captato dal nodulo iperfunzionante cosicchè il resto della ghiandola viene risparmiato da danni da radiazioni. L'ipotiroidismo è pertanto una conseguenza rara della terapia con radioiodio per adenoma tossico, ma questa evoluzione funzionale è più frequente nei pazienti che hanno anticorpi anti-tiroidei circolanti. Tale trattamento è indicato nei pazienti di età avanzata, in quelli che presentano controindicazioni all'intervento chirurgico, ed in quei pazienti che rifiutano la risoluzione chirurgica.

Il trattamento con iniezione percutanea di etanolo (PEIT) è stato proposto come un'ulteriore opzione terapeutica negli adenomi tossici o pretossici. La PEIT consiste nell'iniezione diretta di etanolo al 98% all'interno del nodulo. Benchè sia un trattamento generalmente ben tollerato, alcuni pazienti lamentano dolore locale, disfonia transitoria e un malessere generalizzato. E' possibile anche una transitoria esacerbazione della tireotossicosi. La normalizzazione dello stato tiroideo e la riduzione del volume nodulare si ottengono nel 70% circa dei pazienti dopo 3-5 iniezioni di etanolo. La risposta alla PEIT dei noduli di grandi dimensioni è meno soddisfacente. La PEIT può essere proposta come trattamento alternativo negli adenomi tossici o pretossici di dimensioni modeste (3 cm). La necessità di ripetute iniezioni percutanee, i costi relativamente elevati, le possibili recidive dell'ipertiroidismo a distanza di tempo e gli effetti collaterali locali costituiscono un limite all'impiego di questo trattamento.

Infine occorre sottolineare che, tentativi di inibire un nodulo autonomo iperfunzionante somministrando ormoni tiroidei esogeni sono naturalmente

privi di qualsiasi base razionale: un nodulo autonomo, infatti, è per definizione non inibibile, e la somministrazione di ormoni non può far altro che aggravare la condizione di tireotossicosi.

Gozzo multinodulare tossico

Il gozzo multinodulare tossico è caratterizzato dalla presenza di uno o più noduli ipercaptanti nell'ambito di un gozzo. E' più frequente nei pazienti di età superiore ai 60 anni, con una lunga storia di gozzo multinodulare e spesso con patologie associate quali cardiopatie, diabete, vasculopatie.

Il meccanismo patogenetico che porta alla formazione e sviluppo del gozzo multinodulare tossico è la formazione di nuovi follicoli. E' noto dagli studi di Studer che le cellule follicolari dei singoli follicoli tiroidei hanno una diversa capacità di crescita, cioè alcune cellule sono capaci di crescere più velocemente di altre, ed una eterogeneità di funzione, ossia accanto a cellule metabolicamente molto attive ce ne sono altre con minore attività.

Studer propose che tale autonomia di crescita e di funzione delle cellule follicolari tiroidee potesse dipendere o da un carattere innato di alcuni stipiti cellulari (cioè una proprietà intrinseca della cellula, geneticamente determinata) o da una modificazione somatica della cellula stessa che avviene o per una mutazione genica o per un fenomeno epigenetico.

Si ritiene pertanto che all'inizio del processo di formazione del gozzo il TSH giochi un ruolo fondamentale per lo sviluppo del gozzo stesso. All'interno del gozzo successivamente si sviluppano delle aree di autonomia e poi sia per l'aumento del numero di tali aree e per l'incremento della loro massa la secrezione di TSH viene inibita, la ghiandola diventa autonoma, cioè capace di funzionare indipendentemente dal TSH e si può sviluppare ipertiroidismo franco.

Dal punto di vista anatomopatologico nella maggior parte dei gozzi nodulari tossici si osserva che le aree iperfunzionanti possono essere rappresentate da noduli iperplastici, cioè formati da aggregati di follicoli micro-macrofollicolari non ben delimitati da una capsula e molte volte non ben distinguibili dal parenchima circostante.

Il quadro scintigrafico del gozzo multinodulare è caratterizzato dalla presenza di multiple aree ipercaptanti che sono distribuite in maniera irregolare a livello della ghiandola tiroidea (aspetto a "scacchiera"), e queste aree possono corrispondere a noduli anche clinicamente palpabili oppure possono non avere un carattere nodulare (Figure 13a e 13b).

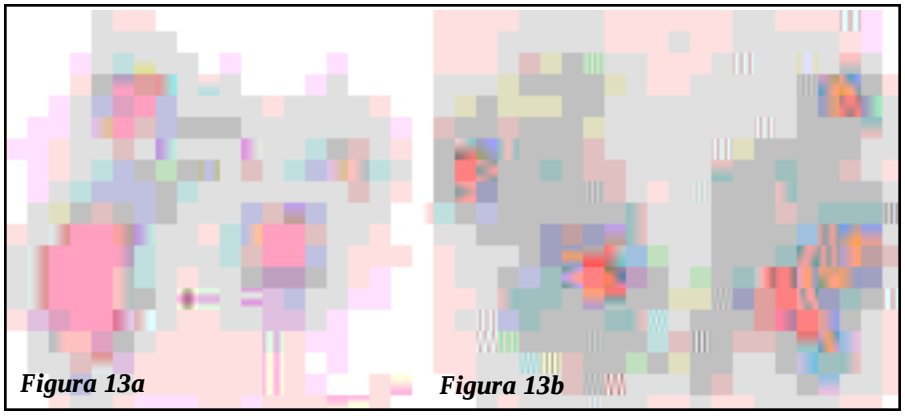


Figure 13a e 13b. Scintigrafia Tiroidea con 99mTc " mappa tiroidea di dimen - zioni nettamente incrementate e di forma assai grossolana e asimmetrica, con forte irregolarità nella distribuzione del tracciante radioattivo per l'al - ternarsi da ambo i lati di aree ipercaptanti ad aree ipocaptanti ". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

Anche nei noduli iperfunzionanti presenti nell'ambito del gozzo sono state ricercate le mutazioni del gene del TSHr. In particolare Tonacchera e collaboratori hanno osservato che la maggior parte dei noduli o delle aree iperfunzionanti presenti nel gozzo e che all'esame istologico erano costituiti da aggregati di follicoli possedevano una mutazione attivante del TSHr. Inoltre nella stessa ghiandola erano presenti noduli che possedevano mutazioni attivanti localizzate in punti differenti del TSHr.

Anche per il gozzo multinodulare tossico la terapia medica con farmaci antitiroidei è efficace per controllare l'ipertiroidismo, ma non ha alcuna possibilità di indurre una remissione stabile per la natura della patologia di base. Le tionamidi sono quindi utilizzate solo per la preparazione alla terapia definitiva con radioiodio o con tiroidectomia.

L'età relativamente anziana dei pazienti affetti da gozzo multinodulare tossico rende particolarmente attraente la terapia con iodio radioattivo che però necessità di dosaggi più elevati di I^{131} o somministrazioni ripetute poiché quest'ultimo, diversamente da quanto accade nell'adenoma tossico o nel morbo di Basedow, viene captato in maniera meno intensa. Sebbene il controllo dell'ipertiroidismo possa essere ottenuto in tutti i casi, la riduzione volumetrica del gozzo è spesso solo parziale per la presenza di calcificazioni intratiroidee, fibrosi e ampie aree di tessuto tiroideo non funzionante. Nei pazienti con gozzo multinodulare tossico cervico-mediastinico di grandi

dimensioni e con controindicazione all'intervento chirurgico, la somministrazione di dosi complessivamente elevate di radioiodio può ridurre significativamente il volume della tiroide e la sintomatologia compressiva. Prima di effettuare la terapia con ^{131}I è necessario verificare mediante esame citologico su agoaspirato la benignità dei noduli freddi spesso presenti nell'ambito di un gozzo multinodulare tossico. L'ipotiroidismo post-radioiodio è meno frequente nel gozzo multinodulare tossico rispetto al morbo di Basedow, ma può manifestarsi anche alcuni anni dopo la somministrazione del radioiodio. E' sempre opportuno far precedere la terapia con radioiodio da un breve ciclo di tionamidi per evitare un eccessivo rilascio di ormoni tiroidei dopo ^{131}I. Questo trattamento dovrebbe essere sospeso 2-3 settimane prima della terapia con radioiodio per consentire ai noduli iperfunzionanti di riprendere la loro attività.

La terapia chirurgica è considerata di prima scelta nei pazienti non particolarmente anziani, che non presentino controindicazioni all'intervento, e soprattutto che presentano un gozzo multinodulare di grandi dimensioni, con estensione retrosternale e mediastinica (gozzo cervico-mediastinico), con evidenti segni e sintomi clinici e strumentali di compressione tracheale o vascolare. La chirurgia trova indicazione anche in quei gozzi multinodulari che per la presenza di vaste aree di tessuto non funzionante hanno una captazione del radioiodio relativamente bassa, o in quei pazienti che rifiutano il trattamento con ^{131}I. La tiroidectomia totale o quasi totale sembra essere la soluzione più idonea al trattamento del gozzo multinodulare tossico, ed anche in questo caso si ribadisce la tassativa necessità che il paziente arrivi all'intervento chirurgico in condizione di normofunzione stabilizzata. Il conseguente ipotiroidismo post-operatorio richiede l'inizio della terapia sostitutiva con levo-tiroxina.

Ipertiroidismo

L'Ipertiroidismo è una condizione di iperfunzione ghiandolare tiroidea responsabile di aumentata sintesi e liberazione ormonale. Più raramente è determinata da altre cause quali l'ingestione di dosi elevate di ormoni tiroidei (tireotossicosi fattizia o medicamentosa) o la liberazione passiva di ormoni tiroidei da una ghiandola affetta da un processo tiroiditico distruente.

L'ipertiroidismo è presente in vari quadri morbosi che si differenziano tra di loro per le caratteristiche eziopatogenetiche e fisiopatologiche e, in parte, per la sintomatologia clinica (Tabella 5).

Gozzo tossico diffuso o Morbo di Basedow-Graves

Il Gozzo Tossico Diffuso (morbo di Basedow-Graves) è una malattia autoimmune organo-specifica, frequentemente associata ad altre malattie autoimmuni quali la vitiligine, la gastrite atrofica, l'artrite reumatoide, il diabete mellito tipo I.

E' relativamente frequente nella popolazione generale e colpisce soprattutto il sesso femminile (rapporto donne / uomini = 7 / 1). La prevalenza è stimata intorno al 2%, il picco di incidenza è tra la 3° e la 4° decade di vita.

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che essa è la causa più frequente di ipertiroidismo nelle aree a sufficiente apporto iodico.

Per la malattia di Basedow è stata ipotizzata una patogenesi autoimmunitaria: cellule T indurrebbero cellule B specifiche a sintetizzare anticorpi (immunoglobuline della classe G) contro i recettori del TSH (TSAb, thyroid stimulating antibodies o TRAb) a livello della membrana plasmatica delle cellule dei follicoli tiroidei, con conseguente aumento dell'attività di sintesi ormonale e della crescita ghiandolare. Non è tuttavia chiaro da cosa verrebbe innescata la sintesi anticorpale. Secondo alcuni autori in tale processo sarebbero implicati dei batteri, come ad esempio la Yersinia Enterocolitica, altri invece hanno descritto una relazione tra malattia di Basedow e infezioni da retrovirus.

E' stata inoltre documentata una elevata predisposizione familiare: l'importanza dei fattori genetici è confermata dal riscontro di una associazione significativa tra morbo di Basedow ed espressione degli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità HLA-B8 e DR3 (Figura14).

Tipo di tireotossicosi	Meccanismo patogenetico
Frequenti	
Tireotossicosi associata a ipertiroidismo	
Gozzo diffuso tossico	Anticorpi tireostimolanti (TSab)
Gozzo multinodulare	Focolai di autonomia funzionale
Adenoma tossico	Tumore benigno
Ipertiroidismo iodio indotto	Eccesso di iodio su pre-esistente
❍ Farmaci contenenti iodio	autonomia funzionale tiroidea o
❍ Mezzi di contrasto iodati	morbo di Basedow subclinico
Tireotossicosi non associata ad ipertiroidismo	
Malattie infiammatorie	
❍ Tiroidite silente	Rilascio di OT preformati
❍ Tiroidite subacuta	Rilascio di OT preformati
❍ Tiroidite farmaco-indotta (amiodarone, α e β-interferone)	Rilascio di OT preformati
Assunzione di ormoni tiroidei esogeni	
❍ Tireotossicosi fittizia	OT assunti in farmaci in dose eccessiva
❍ Tireotossicosi medicamentosa	Dose eccessiva di farmaci contenenti OT
Rare	
Tireotossicosi associata a ipertiroidismo	
Da agenti stimolanti la funzione tiroidea	
❍ Adenoma ipofisario TSH-secernente	Ipersecrezione di TSH
❍ Resistenza parziale agli ormoni tiroidei	Ipersecrezione di TSH per resistenza al feed back negativo degli OT
❍ Mola idatiforme	Ipersecrezione di β-HCG
❍ Ipertiroidismo familiare non autoimmune in gravidanza	Mutazione germinale del TSH-R con iperrisposta a β-HCG
Autonomia tiroidea primitiva	
❍ Carcinoma tiroideo	Foci di autonomia funzionale
❍ Ipertiroidismo non autoimmune familiare	Mutazioni germinali attivanti il TSH-R
Produzione ectopica di OT	
❍ Struma ovarii	Adenoma tossico in un tumore dermoide dell'ovaio
Tireotossicosi non associata ad ipertiroidismo	
Malattie infiammatorie	
❍ Tiroidite da radiazioni	Rilascio di OT preformati
❍ Emorragia in adenoma tiroideo	Rilascio di OT preformati

Tabella 5. Classificazione etiopatogenetica dell'ipertiroidismo.

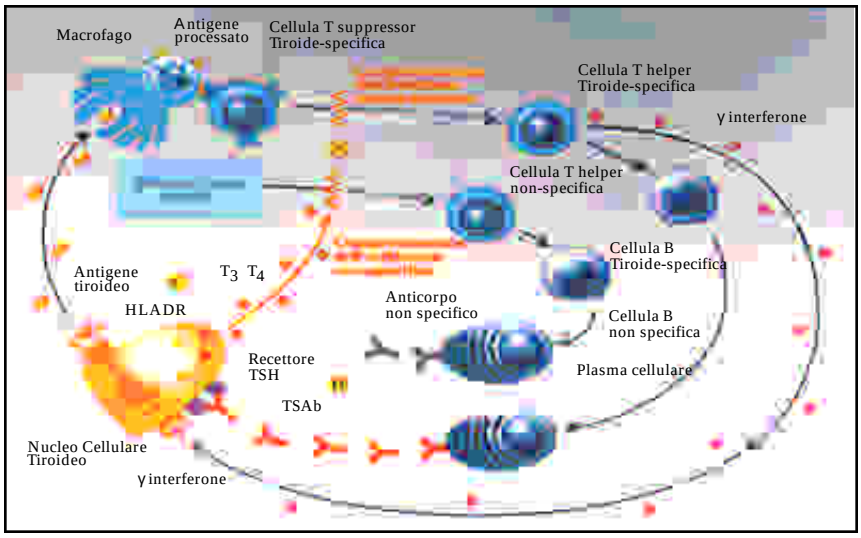


Figura 14. Come per molte altre malattie endocrine, anche per la malattia di Graves si sospetta una patogenesi autoimmunitaria. Il difetto risiederebbe in una compromissione, associata a HLA-DR, della funzione delle cellule T suppressor tiroide-specifiche solitamente indotta dalla presentazione antigenica. La funzione delle cellule T suppressor potrebbe essere inoltre compromessa, in maniera non specifica, dall'azione di fattori ambientali come infezioni, stress o traumi (A). I risultati di questa azione combinata possono essere così schematizzati: cellule T helper, tiroide-specifiche e non-specifiche, proliferano; viene indotta la differenziazione di cellule B autoreattive che producono anticorpi stimolanti la tiroide (TSAb); il γ-interferone derivante dalle cellule T helper stimola l'espressione di antigeni HLA-DR a livello delle cellule tiroidee (B). Le cellule tiroidee diventano in tal modo cellule di presentazione antigenica, che stimolano le cellule T helper e perpetuano l'autoreattività. Livelli elevati di ormoni tiroidei inibiscono inoltre l'espressione di cellule T suppressor non specifiche, stimolando ulteriormente la produzione di cellule T helper (C). In assenza del difetto delle cellule T suppressor tiroide-specifiche il ciclo si interromperebbe. Tratta da: Wartofsky L. Opzioni terapeutiche nell'ipertiroidismo. Minuti, num. 126, pagine 7-21, 1997.

Anche l'esoftalmo nella malattia di Basedow è causato da una risposta infiammatoria autoimmunitaria nella quale intervengono in varia misura fattori sia umorali che cellulo-mediati. Il riscontro di determinanti antigenici comuni alla tireoglobulina (TG) nei muscoli estrinseci dell'occhio ha fatto supporre che la tireoglobulina proveniente dalla tiroide raggiunga i muscoli oculari per via linfatica e che si determini una alterazione tissutale per la formazione di complessi immuni con anticorpi anti-tireoglobulina circolanti.

E' stato anche prospettato un meccanismo cellulo-mediato basato sull'attivazione di linfociti sensibilizzati per interazione con antigeni orbitari, comuni o meno ad antigeni tiroidei. Nel connettivo orbitario sono stati infine documentati recentemente recettori per il TSH.

Quadro clinico

La presenza di gozzo diffuso, esoftalmo e mixedema pretibiale costituisce la classica triade sintomatologica della malattia. I tre elementi non sono tuttavia sempre presenti, e le uniche manifestazioni possono essere costituite da un gozzo tossico diffuso o da alterazioni oculari (Tabella 6).

Quadro clinico	Eretismo psichico			
	Tremori (mani): piccoli, rapidi			
	Astenia muscolare			
	Riflessi osteotendinei vivaci			
	Irrequietezza motoria			
	Intolleranza al caldo			
	Oftalmopatia	Non infiltrativa:	Retrazione spastica delle palpebre	Facies tipica
			Rarità ammiccamento	
			Scorretta convergenza	
			Mancato corrugamento frontale	
		Infiltrativa	Esoftalmo	
			Oftalmoplegia	
			Diplopia	
	Iperplasia tiroidea			
	Tachicardia			
	Pr. art. differenziale ↑	Portata cardiaca ↑		
	Dimagrimento			
	Polifagia			
	Turbe gonadiche:	♀: a-Ipomenorrea		
		♂: Impotenza		
	Edemi pretibiali			
Test Ormonali	↑ FT3 ed FT4			
	↓ TSH			
Scintigrafia	Ipercaptazione diffusa			

Tabella 6. Caratteristiche cliniche, ormonali e scintigrafiche del morbo di Basedow.

Gozzo

Generalmente la ghiandola è ingrandita diffusamente, di consistenza parenchimatosa; il gozzo può peraltro presentare a volte un aspetto pseudonodulare o essere quasi del tutto assente. A livello del gozzo si riscontra spesso un soffio sistolico all'auscultazione ed un fremito palpatorio, causati dall'aumento del flusso di sangue attraverso la ghiandola ingrandita, e che costituisce un reperto obiettivo patognomonico nella malattia di Basedow.

Esoftalmo

Nella fase iniziale della malattia l'interessamento dell'occhio è limitato a retrazione della palpebra superiore che non segue il movimento del bulbo oculare quando il paziente guarda verso il basso lasciando scoperto un tratto di sclera al di sopra dell'iride (segno di Grafe), sguardo fisso, lagoftalmo. Lo stadio successivo è caratterizzato invece da edema periorbitale, chemosi, ingrandimento delle ghiandole lacrimali. I pazienti lamentano una sensazione di presenza di corpi estranei (come "sabbia") nell'occhio, che può causare frequenti risvegli notturni. Con la progressione dell'interessamento oculare un occhio o entrambi presentano protrusione, e i pazienti possono non essere in grado di chiudere completamente le palpebre. Con il passar del tempo l'interessamento dei muscoli extraoculari può causare diplopia. Inizialmente il disturbo può presentarsi solo quando il paziente volge lo sguardo di lato o verso l'alto, ma in una fase successiva diventa multidirezionale. Nei casi più gravi la trazione e compressione del nervo ottico causata dall'esoftalmo porta a neurite ottica e a cecità (Tabella 7).

La maggior parte dei pazienti, tuttavia, non presenta sintomi oculari. Anche quando sono presenti, essi sono in genere lievi e non progrediscono fino alla diplopia o alla compromissione della capacità visiva (Figure 15a e 15b).

Figure 15a e 15b. Esoftalmo basedowiano – immagine di fronte e di profilo. Tratta da: Il cuore nelle malattie endocrine. Rivista del Medico Pratico. Cardiologia, vol. 65, pagine 5-23, 1989.

Classe/manifestazione	Sintomi e/o segni	Grado	Punteggio
Classe 0			
Nessun sintomo o segno	–	–	–
Classe 1			
	(retrazione della palpebra superiore, asinergia oculo -palpebrale)	–	–
Classe 2			
Interessamento dei tessuti molli con sintomi e segni	(Edema periorbitario, irritazione congiuntivale, chemosi)	(lieve) (moderato) (marcato)	1 2 3
Classe 3			
Proptosi (esoftalmometro di Hertel) Valore normale < 17 mm	Tra 20 e 21 mm Tra 22 e 24 mm Maggiore di 24 mm		1 2 3
Classe 4			
Interessamento dei muscoli estrinseci oculari	Limitazione solo nei momenti estremi Restrizione anche nei movimenti comuni Fissità del globo oculare		1 2 3
Classe 5			
Interessamento della cornea	Abrazioni Ulcerazioni Opacizzazione, necrosi, perforazione		1 2 3
Classe 6			
Interessamento del nervo ottico (Riduzione dell'acuità visiva, difetti campimetrici)	Visus tra 20/20 e 20/60 Visus tra 20/70 e 20/200 Visus minore di 20/200		1 2 3

Tabella 7. Valutazione delle manifestazioni oculari dell'oftalmopatia Basedowiana e formulazione dell'indice di oftalmopatia. L'indice viene calcolato attribuendo un punteggio da 1 a 3. Tratta da: A. Pinchera, G. Faglia, G. Giordano, C. Martini: Endocrinologia e Metabolismo. Fisiopatologia e Clinica, Casa Editrice Ambrosiana, 1991.

In alcuni pazienti con malattia di Basedow l'interessamento patologico è evidente a livello di un solo occhio. Ciò non costituisce in genere un problema diagnostico, ma può essere fonte di confusione soprattutto in quelli paucisintomatici e senza gozzo: in tal caso la diagnosi differenziale va posta con un processo espansivo della cavità orbitaria, una emorragia retrorbitaria, una trombosi del seno cavernoso o della vena oftalmica, e richiede l'esecuzione di indagini diagnostiche quali l'ecotomografia orbitaria e/o la TAC delle orbite.

Cute ed Annessi

I pazienti con interessamento oculare possono presentare anche lesioni cutanee caratteristiche. Per tali lesioni viene utilizzato il termine "mixedema pretibiale", anche se una definizione più precisa potrebbe essere quella di "dermopatia pretibiale". La condizione è attribuibile all'infiltrazione di mucopolisaccaridi a livello del derma, infiltrazione che si verifica in genere in area pretibiale.

La cute appare rilevata e con alterazioni della pigmentazione, con colorito e consistenza simili a quelle di un pallone da football. La lesione non è dolorosa, appare di consistenza dura, e non presenta il segno del dito. In rari casi può interessare tutta la circonferenza della gamba, e compromettere la funzione di vasi e nervi.

A causa della vasodilatazione periferica, dell'aumento del flusso ematico e dell'ipersudorazione, la cute diviene calda, arrossata, umida, ed il paziente sviluppa una caratteristica ed a volte diagnostica intolleranza al caldo; inoltre perde i capelli e non "tiene una permanente". Le unghie tendono a rompersi, e si sollevano rispetto al letto ungueale (segno di Plummer); la semplice pulizia delle unghie né può provocare il distacco.

Apparato Cardiovascolare

Il quadro emodinamico è molto simile a quello dovuto ad una iperattività adrenergica. Esso può essere determinato da una accresciuta sintesi delle catecolamine, da un'aumentata sensibilità tissutale alle catecolamine, o ad un sinergismo tra queste e gli ormoni tiroidei. Diversi studi dimostrano che sono gli ormoni tiroidei stessi ad esercitare un effetto inotropo e cronotropo con conseguente aumento della gettata e dell'indice cardiaco. Ciò giustifica la frequente compromissione cardiovascolare che si riscontra nell'ipertiroidismo, e che spesso domina il quadro clinico.

Soggettivamente, i pazienti accusano palpitazioni, astenia e, spesso, anche una discreta dispnea da sforzo.

Numerosi e molto significativi sono i reperti obiettivi:

· tachicardia sinusale (90-130 battiti / minuto), persistente durante il riposo e il sonno;

· iperpulsatilità arteriosa periferica (polso iperdinamico) cui corrisponde una elevata pressione differenziale, per aumento della pressione arteriosa sistolica e diminuzione della diastolica; è talora evidente un polso capillare analogamente a quanto si osserva nella grave insufficienza aortica; occorre ricordare che tutti questi reperti costituenti il quadro iperdinamico sono giustificati dalla cospicua vasodilatazione periferica (vedi anche la cute calda e sudata), a sua volta secondaria all'aumento del metabolismo basale e alla necessità di disperdere calore;

· toni cardiaci scoccanti, itto della punta ampio e sollevante: si tratta del tipico eretismo cardiovascolare, ossia del quadro "ipercinetico";

· un soffio sistolico da eiezione frequentemente si ascolta sul focolaio della polmonare, dovuto all'aumentata gettata cardiaca;

· pseudo-sfregamento pericardico in 2° spazio intercostale destro, causato dallo stato iperdinamico del cuore (rumore di Means-Larman);

· aritmie: i disturbi del ritmo sono frequenti, per lo più sopraventricolari (aritmia completa da fibrillazione atriale, flutter, extrasistoli atriali);

· una insufficienza cardiocircolatoria (scompenso ad alta portata) non è comune nella maggior parte dei pazienti basedowiani che non presentino una cardiopatia di base; tuttavia vi sono evidenze che dimostrerebbero come un ipertiroidismo grave in corso di morbo di Basedow possa precipitare uno scompenso anche in un cuore sano;

· per la angina valgono le stesse considerazioni: solitamente essa compare quando l'ipertiroidismo si impianta su una preesistente cardiopatia coronarica, ma in letteratura sono riportati casi di angina in pazienti basedowiani con coronarie sane (spasmo indotto dagli ormoni tiroidei?);

· anche il prolasso della mitrale pare che raddoppi o triplichi la sua frequenza nell'ipertiroidismo basedowiano.

Sistema Muscolare e Scheletrico

Frequente è l'astenia muscolare determinata dall'ipercatabolismo proteico: il paziente presenta difficoltà ad alzarsi dalla sedia, a salire le scale, a riassumere la posizione eretta partendo dalla posizione accosciata, le donne possono avere problemi a pettinarsi in quanto non riescono a tenere sollevate le braccia sopra la testa per lunghi periodi. In caso di prolungata tireotossicosi si può riscontrare osteoporosi per un aumento dei processi di riassorbimento osseo.

Apparato Digerente

L'appetito è generalmente aumentato ma talvolta, specie in pazienti anziani, si può verificare anoressia con notevole perdita di peso tale da mimare una neoplasia digestiva. L'alvo è più frequente del normale per aumento della peristalsi intestinale, con emissione di feci formate.

Sistema Neuropsichico

I pazienti risultano ansiosi, nervosi, lamentano insonnia, irrequietezza, fini tremori agli arti superiori, presentano riflessi osteotendinei vivaci ed accelerati. Negli anziani il quadro clinico è caratterizzato dalla mancanza dei sintomi neuropsichici, e per questo si parla di "ipertiroidismo apatico".

Metabolismo Basale ed Intermedio

L'ipermetabolismo in corso di tireotossicosi determina calo ponderale, che si manifesta in presenza di un'introduzione alimentare normale o addirittura aumentata. Per una aumentata degradazione del colesterolo ed una aumentata sintesi dei recettori LDL si riscontra ipocolesterolemia.

La tireotossicosi altera inoltre il metabolismo glicidico con aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi per cui si può manifestare una ridotta tolleranza al glucosio o un aggravamento di un diabete mellito preesistente (Tabella 8).

Sistema adrenergico ↑	
Consumo energetico ↑	(Metabolismo basale)
Consumo di O_2 ↑	
Produzione di calore ↑	
Processi catabolici ↑	
Bilancio azotato ↑	(Azoto urinario) ↑
Liberazione di creatinina dai muscoli ↑	(Miopatia)
Creatinina urinaria ↑	
Matrice proteica ossea ↓	Osteoporosi
Mobilitazione calcica dall'osso ↑	
Calcemia e calciuria ↑	
Glicogenolisi epatica ↑	Dismetabolismo glicidico
Riserva di glicogeno epatico ↓	
Fabbisogno di insulina ↑	
Colesterolemia ↓	Dismetabolismo lipidico
Trigliceridemia ↓	
Catabolismo lipidico ↑	

Tabella 8. Disfunzioni metaboliche nel morbo di Basedow.

Raramente nei soggetti giovani ipertiroidei anziché un calo ponderale può insorgere un incremento di peso fino all'obesità (cosidetto "Basedow Grasso"). L'iperinsulinismo conseguente all'iperglicemia stimola la produzione di fattori di crescita "insuline-like", quali l'IGF-1, che causano incremento del tessuto adiposo e quindi del peso corporeo, ritensione idrosalina, aumento della pressione sisto-diastolica, ipertrofia ventricolare sinistra. Quindi, questi pazienti cosidetti "Basedow Grassi" presentano un elevato rischio cardiovascolare in quanto alla fine in realtà non risultano essere affetti solamente da ipertiroidismo, ma anche da obesità, ipertensione arteriosa sisto-diastolica, iperglicemia ed iperinsulinemia.

Apparato Riproduttivo

Nelle donne si possono osservare distrurbi mestruali con comparsa di oligomenorrea fino all'amenorrea.

Diagnosi

La diagnosi, facile quando le manifestazioni cliniche sono molto evidenti, presenta maggiori difficoltà nei pazienti con assenza di gozzo e negli anziani in cui spesso sono assenti molte delle manifestazioni tipiche del morbo di Basedow. Reperto diagnostico fondamentale è l'elevazione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni tiroidei liberi con concomitante riduzione o inibizione del TSH. Patognomonico della malattia è inoltre il riscontro di un tasso elevato di TSAb (o TRAb); il rilievo di elevati livelli di anticorpi antitiroidei (anti-TG ed anti-TPO) non ha invece rilevante valore diagnostico, in quanto tali anticorpi sono presenti anche nei pazienti affetti da altre tireopatie autoimmuni. All'esame scintigrafico con ^{99}Tc o con ^{131}I la tiroide appare ipercaptante in toto (Figura 16).

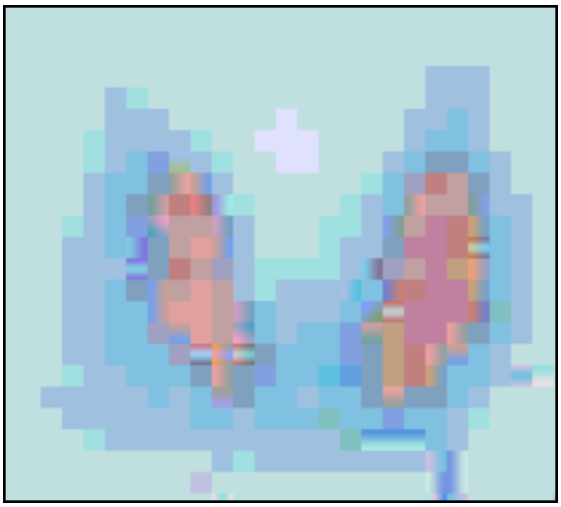


Figura 16. Scintigrafia Tiroidea con 99mTc "mappa tiroidea di dimensioni incrementate e di forma simmetrica con captazione e distribuzione ghiandolare del tracciante radioattivo intensa ed omogenea". A. La Brocca, osservazione e casistica personale.

L'elettrocardiogramma permette di evidenziare una tachicardia sinusale anche a riposo e, se presente, una aritmia totale da fibrillazione atriale. Si possono inoltre riscontrare disturbi della conduzione, che vanno dal semplice allungamento del tratto PR al blocco di branca completo; il voltaggio dei complessi QRS nelle precordiali è spesso aumentato, e si possono osservare anomalie del tratto ST e dell'onda T, non specifiche.

Possibilità terapeutiche

L'obiettivo fondamentale del trattamento della tireotossicosi nella malattia di Basedow è la riduzione dell'ipersecrezione di ormone tiroideo. Esso si può ottenere attraverso la terapia farmacologica, chirurgica o con radioiodio.

La scelta terapeutica deve tener conto di diversi fattori e principalmente delle dimensioni del gozzo, dell'età nonché delle preferenze del paziente.

Terapia medica

Il trattamento iniziale dovrebbe essere sempre farmacologico utilizzando tireostatici di sintesi (*metimazolo o propiltiouracile*) associati ai β-bloccanti. I farmaci β-bloccanti vengono somministrati allo scopo di controllare le manifestazioni di iperattività adrenergica. Il propanololo, ad esempio, somministrato ad un dosaggio di 20-40 mg 3 volte al giorno allevia sintomi come tremore, palpitazioni, sudorazione eccessiva, eccessivo nervosismo ed iperattività, tachicardia e altre aritmie. I farmaci antitiroidei tionamidici inibiscono in maniera competitiva l'incorporazione dello iodio negli ormoni tiroidei, ed esercitano anche un utile effetto immunosoppressore, riducendo i livelli di anticorpi contro i recettori del TSH. Il trattamento iniziale prevede in genere, per quanto riguarda il propiltiouracile, la somministrazione giornaliera di 300-600 mg in 3-4 dosi suddivise, mentre per il metimazolo il dosaggio iniziale è di 30-60 mg in 2-3 dosi suddivise. Il trattamento inibisce la nuova sintesi di ormoni tiroidei, consentendo una progressiva diminuzione dei depositi dell'omone contenuti nella ghiandola.

Nella scelta tra i due farmaci occorre ricordare che, a parità di dosaggio, il metimazolo è circa 10 volte più potente rispetto al propiltiouracile. Tale differenza può essere dovuta al fatto che la frazione di metimazolo legata alle proteine plasmatiche è trascurabile, facilitando l'entrata del farmaco nelle cellule delle tiroide e l'attraversamento delle membrane biologiche in generale. Il propiltiouracile richiede una frequenza di somministrazione più elevata, e ciò può naturalmente causare maggiori problemi di compliance.

Per alcune altre sue caratteristiche, d'altro canto, il propiltiouracile pre-

senta dei vantaggi rispetto al metimazolo. Grazie al maggiore legame con le proteine plasmatiche e alla più bassa solubilità, ad esempio, il passaggio del farmaco attraverso la placenta è inferiore a quanto descritto per il metimazolo, che è maggiormente liposolubile e passa quindi prontamente anche a livello del latte materno. Il propiltiouracile è pertanto più indicato in donne gravide o che allattano. Il propiltiouracile, inoltre, a differenza del metimazolo può inibire la 5'-monodeiodinazione da T_4 a T_3, e ciò può rappresentare un vantaggio in pazienti affetti da ipertiroidismo grave, ad esempio in una situazione di "tempesta tiroidea". Va però ricordato che tale farmaco non è disponibile in Italia, e pertanto il suo utilizzo nella pratica clinica è notevolmente basso a causa del suo difficile reperimento.

Gli effetti collaterali dei due farmaci sono simili. Entrambi sono associati a un'incidenza piuttosto significativa di reazioni allergiche lievi, come rash cutanei e prurito. Tali effetti collaterali sono tuttavia in genere controllabili aggiungendo alla terapia un antistaminico. L'effetto collaterale più grave è costituito dall'agranulocitosi, la cui comparsa impone l'immediata cessazione della somministrazione del farmaco antitiroideo, la scelta di un trattamento antibiotico adeguato e di una terapia antitiroidea alternativa. Fortunatamente l'agranulocitosi è rara, comparendo in circa 2-3 casi ogni 1000 pazienti trattati. Nei primi 2-3 mesi di terapia (caratterizzati dalla comparsa della maggior parte degli effetti collaterali) è tuttavia consigliabile eseguire controlli seriati dei livelli di leucociti. L'agranulocitosi, inoltre, viene in genere "preannunciata" da disturbi come faringodinia e febbre. Tutti i pazienti trattati con farmaci antitiroidei devono essere istruiti a contattare immediatamente il proprio medico all'insorgenza di sintomi del genere. Se l'agranulocitosi viene diagnosticata in fase precoce, la sospensione del trattamento in genere è in grado di riportare nella norma la crasi leucocitaria nell'arco delle 2-3 settimane successive. Altre complicanze gravi, ma rare sono: l'epatite citotossica, l'epatite colestatica, le vasculiti e le sindromi lupoidi. Anche queste complicanze richiedono la sospensione delle tionamidi. Per quanto riguarda il possibile effetto epatotossico dei farmaci antitiroidei è opportuno ricordare che la tireotossicosi di per sé può provocare una modesta elevazione delle transaminasi e che le concentrazioni sieriche di questi enzimi tendono a normalizzarsi con il ritorno all'eutiroidismo indotto dalla terapia antitiroidea. Un progressivo incremento delle transaminasi nonostante la normalizzazione degli ormoni tiroidei circolanti deve essere considerato con sospetto e richiede un attento monitoraggio della funzione epatica.

I farmaci antitiroidei non influenzano la secrezione di ormoni tiroidei gia sintetizzati e contenuti nei depositi della ghiandola, o i loro effetti metabolici periferici. Prima di poter osservare qualsiasi miglioramento clinico occorre infatti che si verifichi una significativa deplezione dei depositi intraghiandolari degli ormoni tiroidei. La velocità con cui tale deplezione avviene

dipende da diversi fattori, come il grado di inibizione della sintesi ormonale ottenuto con i farmaci, l'entità del pool ormonale intratiroideo (depositi colloidali), la velocità di liberazione degli ormoni immagazzinati. Prima di raggiungere uno stato di eutiroidismo possono trascorrere anche più di 6-8 settimane. Nella fase iniziale del trattamento con farmaci antitiroidei il paziente va pertanto controllato ogni 2-3 settimane, mediante valutazione clinica e monitoraggio dei livelli degli ormoni e del TSH, anche per evitare una condizione di ipotiroidismo da sovradosaggio del farmaco che determinerebbe tra l'altro un aumento di volume del gozzo. Una volta che i livelli di T4 raggiungono il range di normalità il dosaggio del farmaco antitiroideo viene progressivamente ridotto, fino a raggiungere una dose di mantenimento. Essa corrisponde in genere, per il propiltiouracile, a 100-200 mg al giorno, e per il metimazolo a 10-20 mg al giorno. Il trattamento viene poi continuato, riducendo ulteriormente il dosaggio delle tionamidi fino al raggiungimento della dose minima possibile in grado di tenere bene sotto controllo la funzione tiroidea (50-100 mg/die per il propiltiouracile, 5-10 mg /die per il metimazolo), per un periodo di tempo di circa 12-24 mesi, in quanto trattamenti più brevi comportano un'alta percentuale di recidive.

Nel complesso, dopo un ciclo di 12-24 mesi di terapia antitiroidea le probabilità di una remissione prolungata sono pari al 60% circa. Secondo alcuni autori l'insuccesso dei farmaci antitiroidei sarebbe associato a una persistenza della sintesi di anticorpi anti-recettore del TSH, stimolata dalla liberazione in circolo di antigeni tiroidei nel corso del trattamento. I fattori che influenzano la probabilità di recidive dopo il trattamento medico comprendono la giovane età, le dimensioni del gozzo, la gravità della malattia (valori elevati di T_3 e un rapporto elevato T_3/T_4), la persistenza di un tasso elevato di TRAb al termine del ciclo terapeutico. Un altro fattore importante, e spesso trascurato, nella genesi delle recidive è costituito dall'esposizione a fonti alimentari o di altro tipo di iodio, compresi i mezzi di contrasto utilizzati a livello diagnostico.

Nei pazienti in cui il trattamento medico non è stato in grado di ottenere la guarigione della malattia, si dovrà prendere in considerazione l'opportunità di realizzare un trattamento più radicale, o chirurgico o con radioiodio.

Terapia chirurgica

L'intervento chirurgico trova una precisa indicazione nei pazienti più giovani e/o in presenza di gozzo di rilevanti dimensioni con segni di compressione tracheale e/o esofagea, dopo avere ottenuto un completo compenso metabolico con la terapia tireostatica. La presenza di cardiopatie, di gravi affezioni polmonari, epatiche ed ematologiche, così come precedenti interventi di tiroidectomia o trattamenti con radioiodio rappresentano generalmente una controindicazione all'intervento chirurgico.

Nel morbo di Basedow per molto tempo ci sono state notevoli discussioni in merito al tipo di approccio chirurgico. Il problema più dibattuto e controverso nella chirurgia di tale patologia riguardava proprio l'estensione dell'exeresi chirurgica ghiandolare.

Il traguardo ideale e teorico, soprattutto nella terapia di una patologia benigna tiroidea come l'ipertiroidismo, sarebbe l'eradicazione della malattia lasciando il paziente in uno stato di normofunzione tiroidea spontanea per il resto degli anni. Questo traguardo non è assolutamente raggiungibile per due motivi: a) esiste una diretta relazione tra la quantità di residuo tiroideo lasciato e l'insorgenza dell'ipotiroidismo post-chirurgico, ma b) c'è pure una diretta relazione tra la quantità di residuo tiroideo e l'insorgenza, soprattutto precoce, di una recidiva di ipertiroidismo.

Ci sono numerosi lavori che hanno tentato di quantificare in grammi quale sia il residuo minimo per lasciare il paziente in eutiroidismo, ma ci si è accorti che anche con una quantità teoricamente sufficiente spesso il paziente necessita di terapia sostitutiva. Infatti il volume del residuo è il solo fattore sotto il diretto controllo del chirurgo, ma ci sono altri fattori che giocano un ruolo importante sul residuo ghiandolare lasciato, quali ad esempio: l'infiltrazione linfocitaria della ghiandola, episodi di tiroidite, insufficiente vascolarizzazione. Poiché non è possibile quindi con relativa certezza impedire l'ipotiroidismo post-chirurgico giostrando sul residuo tiroideo, lo scopo dominante della terapia chirurgica diventa quello di curare la malattia e prevenirne la recidiva. Quindi per ridurre la probabilità di recidiva post-chirurgica è necessario lasciare un residuo minimo o nullo. E' chiaro che in questo modo si va inconto all'ipotiroidismo. L'ipotiroidismo post-chirurgico nella terapia chirurgica dell'ipertiroidismo quindi, non deve essere considerato come una complicanza ma come una naturale conseguenza ed un successo del procedimento terapeutico. Esso va corretto mediante la somministrazione ad vitam di levo-tiroxina. Gli interventi chirurgici possibili, tenendo conto delle precisazioni appena esposte, sono:

- tiroidectomia quasi totale;
- loboistmectomia extracapsulare + lobectomia quasi totale;
- tiroidectomia totale.

Da terere presente che la tiroidectomia totale è spesso più una convinzione del chirurgo che un effettivo risultato dell'intervento. Secondo alcuni autori dopo un intervento di tiroidectomia totale si osserverebbe un miglioramento dell'esoftalmo. Nel morbo di Basedow particolare attenzione va posta al lobo piramidale spesso ipertrofico e quindi da togliere in toto.

E' imperativo che il paziente arrivi all'intervento in perfetto eutiroidismo stabilizzato. Per questo motivo è importantissimo che la determinazione dei valori ematici degli ormoni tiroidei sia recente rispetto alla data dell'inter-

vento e che venga ripetuta prima dell'intervento stesso, nel dubbio che si sia momentaneamente squilibrata la normofunzione ottenuta con la terapia tireostatica. Un ulteriore trattamento da instaurare 10-12 giorni prima dell'intervento, allorquando il paziente abbia già raggiunto la normofunzione tiroidea, è rappresentato dallo *ioduro di potassio* (*soluzione di Lugol*). Il Lugol viene usato al dosaggio di 10 gocce al giorno ed ha lo scopo di inibire la sintesi e bloccare la liberazione degli ormoni tiroidei (effetto Wolff-Chaikoff), ridurre il volume della tiroide rendendola più compatta e ridurre la sua vascolarizzazione. Quest'ultima proprietà è stata documentata da un brillante lavoro di alcuni autori giapponesi che hanno misurato il flusso ematico della tiroide attraverso l'eco-doppler pulsato, e ne hanno dimostrato la netta diminuzione dopo l'uso del Lugol. Una volta che il trattamento con Lugol è iniziato e portato a termine, l'intervento chirurgico programmato non deve più essere rimandato poiché un altro ciclo di trattamento con iodio o il protrarsi oltre i termini della sua somministrazione potrebbe peggiorare l'ipertiroidismo, o causare scialoadeniti o tiroiditi. Ne consegue un accorgimento molto pratico, ma molto utile: non è prudente mettere in lista operatoria, come ultimo, un intervento per morbo di Basedow in quelle sale operatorie in cui è prassi non rara il rimandare gli interventi, proprio per non correre il rischio di prolungare oltre il limite la preparazione con Lugol. Fa parte della preparazione preoperatoria e riveste particolare importanza sia medico-legale che anestesiologica l'effettuazione della visita ORL per la determinazione della funzionalità delle corde vocali.

Nel trattamento chirurgico del morbo di Basedow esistono le usuali possibili complicanze della chirurgia tiroidea, rappresentate da:

A. Lesioni dei nervi laringei inferiori (ricorrenti): hanno attualmente una incidenza variabile tra lo 0.5 ed il 2% degli operati.

Il nervo laringeo inferiore può essere danneggiato in seguito a sezione completa nel corso dell'atto chirurgico, lacerazione, compressione (da ematoma il più delle volte), schiacciamento, contusione, stiramento, ustione (in corso di elettrocoagulazione).

Dal punto di vista clinico la lesione di un solo ricorrente provoca disfonia conseguente a paralisi della corda vocale omolaterale, che in genere dura circa 6 mesi e poi progressivamente recede poiché si instaura una compensazione ad opera della corda vocale controlaterale. La lesione di entrambi i ricorrenti provoca afonia e difficoltà nella respirazione con grave dispnea a seguito della chiusura dell'aditus laringeo.

B. Lesioni della branca esterna dei nervi laringei superiori.

C. Emorragie: rappresentano una complicanza molto pericolosa, gravate da una mortalità che oscilla tra lo 0.3 e lo 0.8%. Vengono distinte in intraoperatorie ed in post-operatorie; queste ultime a loro volta in immediate e tardive. Le emorragie intraoperatorie sono legate soprattutto a problemi di ordi-

ne emostatico-coagulativo, o a cattiva preparazione medica pre e peri-operatoria all'intervento (a causa dell'ipervascolarità della ghiandola); le emorragie postoperatorie immediate sono causate soprattutto dalla tosse e dai conati di vomito che, determinando un aumento pressorio, possono provocare il sanguinamento di piccoli vasi collassati oppure la rimozione di legature emostatiche.

D. Ipoparatiroidismo: esso può essere transitorio con calcemia che rientra nella norma dopo 5-6 giorni dall'intervento, oppure permanente. Un esempio tipico di ipoparatiroidismo transitorio è rappresentato della Hungry Bone Syndrome (Sindrome dell'Osso Affamato). Fisiologicamente nell'osso normale vi è un equilibrio tra il processo di riassorbimento e quello di neoformazione: in altri termini esiste un equilibrio tra l'attività degli osteoclasti (responsabili del riassorbimento osseo) e quella degli osteoblasti (deputati alla neoformazione ossea), il quale condiziona i valori della calcemia. Dopo un intervento di tiroidectomia, le paratiroidi residue superstiti all'intervento possono subire transitoriamente uno stupor vascolare e non secernere così temporaneamente paratormone (PTH). Poiché il PTH agisce elettivamente sugli osteoclasti, con il venir meno della sua produzione l'attività di queste cellule fagocitarie non viene stimolata, mentre gli osteoblasti continuano a formare osso sottraendo calcio dal sangue, e contribuendo così all'insorgenza di una ipocalcemia transitoria: per questo si parla di sindrome dell'osso affamato. Ovviamente, tali complicanze sono estremamente rare se l'intervento chirurgico viene eseguito da mani esperte ed in centri specializzati nei quali si effettua usualmente questo tipo di chirurgia.

Terapia con radioiodio

I principali candidati alla terapia con iodio radioattivo (^{131}I) sono i pazienti anziani, coloro che hanno presentato una recidiva dopo l'intervento chirurgico alla tiroide, i pazienti senza o con modesto gozzo, e quelli nei quali il trattamento con farmaci antitiroidei ha fallito ma non vogliono o non possono risolvere chirurgicamente l'ipertiroidismo poiché affetti da patologie che costituiscono una controindicazione all'intervento. Occorre tuttavia ricordare che negli Stati Uniti il trattamento con iodio radioattivo è pressocchè esclusivo nella terapia del morbo di Basedow.

L'azione terapeutica del radioiodio è dovuta agli effetti lesivi delle radiazioni che colpiscono elettivamente il tessuto tiroideo, grazie all'elettiva concentrazione dello iodio nelle cellule tiroidee. Le preoccupazioni riguardanti l'induzione di neoplasie maligne, mutazioni genetiche, compromissioni della fertilità, a seguito del trattamento con iodio radioattivo non sono state fino ad oggi confermate. La gravidanza rappresenta una controindicazione assoluta, per cui prima di iniziare il trattamento in una donna in età fertile occorre pertanto accertare l'assenza di una gravidanza in corso. Lo iodio radioat-

tivo può infatti danneggiare la tiroide del feto causando grave ipotiroidismo, gozzo neonatale e asfissia. Il passaggio dello iodio nel latte può persistere anche fino a 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento, per cui la somministrazione di iodio radioattivo è controindicata nelle donne che allattano.

Il dosaggio terapeutico di ^{131}I viene in genere determinato (in microcurie - μCi - per grammo) in base alla capacità di captazione e al peso stimato della ghiandola, utilizzando la seguente formula:

$$\text{Dose } (\mu Ci) = \frac{\text{peso tiroideo stimato ecograficamente (g)} \times \text{dose pianificata } (\mu Ci/g) \times 1.000}{\text{Captazione \% del radioiodio alla 24° h}}$$

In passato l'obiettivo era quello di somministrare il dosaggio più basso di ^{131}I in grado di ottenere una condizione di eutiroidismo. E' tuttavia dimostrato che questo approccio non riduce il rischio di ipotiroidismo post-terapeutico, ma ne ritarda semplicemente la comparsa. Pertanto, la maggior parte dei pazienti sottoposti a tale trattamento va incontro a una condizione di ipotiroidismo, e richiede quindi un trattamento ormonale sostitutivo. Un'evenienza del genere sembra tuttavia preferibile alla persistenza dell'ipertiroidismo, e alla conseguente somministrazione ripetuta di ^{131}I.

Le complicanze della terapia con iodio radioattivo sono la conseguenza dell'intensa tiroidite che compare dopo 10-14 giorni dal trattamento. Grosse quantità di ormoni tiroidei vengono liberate dai depositi della ghiandola, danneggiata dal radioisotopo. L'aumento dei livelli circolanti di ormoni tiroidei viene in genere tollerato da pazienti giovani trattati con β-bloccanti, ma può risultare pericoloso in pazienti anziani o in coloro che presentano patologie cardiovascolari sottostanti. In questi casi, pertanto, è consigliabile somministrare, prima dello iodio radioattivo, un ciclo di farmaci tionamidici tale da ottenere una situazione di eutiroidismo. I farmaci antitiroidei, paraltro, riducono l'efficacia della terapia con iodio radioattivo, e pertanto la loro somministrazione va interrotta 3-5 giorni prima di quella dello iodio radioattivo, e va ripresa 3-5 giorni dopo quest'ultima. La ripresa del trattamento con farmaci antitiroidei, dopo la somministrazione di iodio radioattivo, riveste un'importanza cruciale in quanto lo ^{131}I da solo potrebbe richiedere fino a 4-6 mesi prima di determinare una condizione di eutiroidismo. Inoltre, in alcuni pazienti può rendersi necessaria una seconda somministrazione di iodio radioattivo. Nella maggior parte dei casi è tuttavia sufficiente continuare a somministrare un dosaggio di mantenimento di un farmaco antitiroideo e di un β-bloccante fino a quando gli esami di funzionalità tiroidea evidenziano il ritorno ad una condizione di eutiroidismo.

Il problema se pazienti affetti da malattia di Basedow caratterizzati da una significativa oftalmopatia possano presentare un aggravamento dell'interessamento oculare in seguito al trattamento con ^{131}I rappresenta un argomento piuttosto controverso. Il meccanismo ipotizzato per spiegare il fenomeno prevede il legame di anticorpi circolanti anti-recettore per il TSH a fibroblasti presenti nel grasso retroorbitario. In uno scenario del genere, la liberazione, indotta dallo ^{131}I, di antigeni tiroidei comuni con i muscoli del cavo orbitale potrebbe determinare un aggravamento dell'oftalmopatia. Al fine comunque di evitare un peggioramento dell'esoftalmo, al trattamento con iodio radioattivo si fa seguire la somministrazione per via sistemica di corticosteroidi.

Trattamento dell'oftalmopatia

Il trattamento di questa affezione è sovente più problematico. La protezione della cornea può essere ottenuta tramite l'uso di lacrime artificiali o con la tarsorrafia. La riduzione del volume del tessuto retroorbitario si può ottenere tramite plasmaferesi o l'utilizzo di corticosteroidi locale o per via generale. Per il trattamento con corticosteroidi per via sistemica è necessario ricorrere, almeno inizialmente, a dosi elevate (ad esempio 100 mg al giorno di prednisone), con riduzioni progressive della posologia effettuate sulla base della risposta clinica. Efficace è pure la radioterapia orbitaria, specie quando associata alla terapia con corticosteroidi. Nei casi particolarmente gravi, con presenza di fenomeni di trazione e di compressione a carico del nervo ottico, può essere indicato l'intervento di decompressione orbitale. La correzione chirurgica della diplopia potrà essere effettuata una volta risoltasi la fase acuta dell'oftalmopatia.

Ipertiroidismo subclinico

L'Ipertiroidismo Subclinico è una condizione caratterizzata da valori circolanti di ormone tireotropo (TSH) più bassi del limite inferiore del range di normalità o indosabili ma con livelli sierici di ormoni tiroidei liberi nella norma, senza le caratteristiche manifestazioni cliniche dell'ipertiroidismo franco.

Le cause di ipertiroidismo subclinico sono imputabili a:

1. Terapia con L-tiroxina:
   - soppressiva
   - eccessiva sostituzione
   - factitia
2. Malattia di Basedow-Graves:
   - recidiva / remissione
   - recidiva post-terapeutica
   - calibrazione terapia antitiroidea
3. Oftalmopatia Basedowiana isolata (Euthyroid Graves' disease)
4. Adenoma tiroideo autonomamente funzionante
5. Gozzo multinodulare con aree di autonomia funzionale
6. Tiroidite subacuta o silente
7. Tiroidite del post-partum
8. Tiroidite da interferone o da amiodarone
9. Assunzione di farmaci:
   - glucocorticoidi
   - dopamina
   - anticonvulsivanti
   - amiodarone
10. Primo trimestre di gravidanza (in tale periodo i valori del TSH sono ai limiti bassi della norma per la stimolazione tiroidea indotta dalla gonadotropina corionica).

Le implicazioni mediche che l'ipertiroidismo subclinico può determinare sul sistema cardiovascolare e scheletrico sono importanti.

Apparato Cardiovascolare ed Ipertiroidismo Subclinico

Nei pazienti con ipertiroidismo subclinico sia esogeno che endogeno sono stati descritti effetti sull'apparato cardiovascolare, e sono relativi alla possi-

bilità di indurre un significativo incremento della frequenza cardiaca media delle 24 ore ed un aumento delle aritmie sopraventricolari e soprattutto della fibrillazione atriale come evidenziato dall'ECG dinamico Holter-24 ore. Inoltre, la valutazione ecocardiografica ha evidenziato un incremento degli indici di funzione sistolica con un aumento significativo della massa del ventricolo sinistro, una disfunzione diastolica ed una ridotta tolleranza all'esercizio fisico. La valutazione della funzione cardiaca effettuata mediante ventricolografia radioisotopica ha dimostrato una chiara disfunzione sistolica da sforzo. Il test cardiopolmonare nei pazienti in terapia TSH soppressiva con L-tiroxina ha confermato che la tolleranza all'esercizio fisico, il picco massimo di VO2 all'acme dell'esercizio e la soglia anaerobica sono significativamente ridotti. I dati riportati in letteratura nei pazienti con ipertiroidismo subclinico esogeno ed endogeno suggeriscono pertanto che la lunga durata di un lieve eccesso di ormoni tiroidei può indurre effetti cardiovascolari negativi nei pazienti giovani o di media età con conseguenze ancora più dannose nei soggetti anziani.

Recentemente è stato riportato un aumento della mortalità per varie cause, ma soprattutto per malattie cardiocircolatorie, nei pazienti con ipertiroidismo subclinico. Infatti nei soggetti con età superiore ai 60 anni un'aumentata mortalità per eventi cardiovascolari è stata riscontrata già nei primi 5 anni di follow-up, in presenza di un TSH soppresso in confronto a quelli con TSH normale. Il meccanismo di tale alto rischio cardiovascolare non è ancora chiaro; comunque nei pazienti con ipertiroidismo subclinico l'incremento della massa del ventricolo sinistro, anche se non di entità tale da essere classificato come "ipertrofia ventricolare sinistra", potrebbe giocare un ruolo nell'aumentata mortalità cardiovascolare insieme all'incremento della frequenza cardiaca e delle aritmie sopraventricolari. L'aumento della massa ventricolare sinistra, condizione che a lungo andare può provocare disfunzione diastolica mediata dalla ridotta compliance ventricolare, potrebbe tuttavia essere prevenuto dalla concomitante somministrazione di farmaci β-bloccanti.

Metabolismo Osseo ed Ipertiroidismo Subclinico

Da tempo è noto come un eccesso di ormoni tiroidei aumenti il riassorbimento osseo producendo un bilancio negativo del calcio. Diversi studi anche recenti hanno messo chiaramente in evidenza come una condizione di ipertiroidismo subclinico conseguente all'effettuazione di terapia soppressiva a base di L-tiroxina determini un aggravamento dell'osteoporosi post-menopausale con una significativa riduzione della massa ossea a livello del femore, del tratto lombare del rachide ed anche della porzione distale del radio. In altri studi l'effetto ormonale tiroideo di stimolo del riassorbimento osseo era evidenziato da un incremento dei livelli plasmatici di osteocalcina (indicatore di aumentata attività osteoblastica) e da un'aumentata escrezione di deri-

vati piridinolinici e desossipiridinolinici (segno di aumentata attività osteoclastica). Non mancano tuttavia studi in aperto contrasto con i precedenti che non dimostrano un significativo aumento del riassorbimento osseo associato alla condizione di ipertiroidismo subclinico.

Il trattamento della fisiologica osteoporosi post-menopausale con estrogeni a dosi sostitutive sembra essere capace di ridurre notevolmente sia la perdita ossea da carenza di estrogeni che di esercitare un effetto protettivo nei confronti dell'eccessivo riassorbimento osseo indotto da concentrazioni soprafisiologiche di ormoni tiroidei. Nelle donne in età fertile, così come nei soggetti di sesso maschile, invece, la condizione di ipertiroidismo subclinico non sembra modificare in maniera significativa la densità minerale ossea nei diversi siti in cui essa è stata valutata, ad esclusione di un debole effetto a livello femorale.

Un'adeguata terapia ormonale sostitutiva con L-tiroxina condotta a dosaggi di 1.6-1.9 μg / kg / die in pazienti ipotiroidei non sembra invece essere capace di provocare sensibili variazioni della densità minerale ossea anche in donne in menopausa non trattate con estrogeni.

Trattamento dell'Ipertiroidismo Subclinico

Come riportato in precedenza (vedi cause di ipertiroidismo subclinico), il riscontro di livelli ridotti di TSH in presenza di concentrazioni plasmatiche di ormoni tiroidei perfettamente normali non deve far porre immediatamente la diagnosi di ipertiroidismo subclinico, soprattutto se non ricorrono le cause più frequenti del disordine biochimico (terapia con L-tiroxina, presenza di nodulo o di gozzo tiroideo multinodulare ecc.). In tal caso è conveniente escludere l'eventualità di malattie non tiroidee e, comunque, ripetere i dosaggi ormonali a distanza di almeno 6 mesi. Nel caso di un ipertiroidismo subclinico da cause tiroidee è consigliabile tentare di normalizzare la funzione ghiandolare soprattutto nel paziente anziano con complicanze cardiovascolari o con osteoporosi di grado significativo, eliminando in tal modo una possibile causa o concausa dei disturbi clinici. Nel paziente portatore di gozzo eucrino la terapia ormonale antistrumigena-TSH soppressiva non dovrebbe essere proseguita oltre il compimento del 60° anno di vita, soprattutto se i risultati ottenuti in termini di riduzione volumetrica del gozzo non appaiono esaltanti. Nel soggetto giovane, in assenza di una chiara sintomatologia clinica o di patologie cardiovascolari congenite o acquisite, è invece possibile soprassedere al trattamento e tentare di ridurre alcuni dei sintomi più evidenti, come ad esempio la tachicardia, mediante la somministrazione di farmaci β-bloccanti.

Le opzioni terapeutiche disponibili per l'ipertiroidismo subclinico sono le stesse dell'ipertiroidismo franco. La terapia medica con farmaci antitiroidei è efficace per controllare l'ipertiroidismo subclinico causato dalle patologie

nodulari tiroidee, ma non ha alcuna possibilità di indurre una remissione stabile per la natura della patologia di base. Le tionamidi sono quindi utilizzate solo per la preparazione alla terapia definitiva con radioiodio o con tiroidectomia. Il gozzo multinodulare con autonomia funzionale è più frequente nei pazienti di età superiore a 60 anni che spesso hanno altre patologie (cardiopatie, diabete, vasculopatie) che comportano un rischio aggiuntivo per la chirurgia. Per questo motivo nella maggior parte di questi pazienti il trattamento di scelta dell'ipertiroidismo subclinico è il radioiodio o, in alternativa, la terapia cronica a basso dosaggio (2.5-5 mg / die) con metimazolo. Di recente, soprattutto in Italia, è stato proposto il trattamento di lesioni nodulari autonomamente funzionanti in fase pretossica mediante alcoolizzazione sotto monitoraggio ecografico. I risultati ottenuti appaiono discreti anche se la tecnica non è immune da complicanze e pare non essere particolarmente amata dai chirurghi che lamentano difficoltà (formazione di aderenze) in un eventuale successivo intervento di tiroidectomia.

Ipotiroidismo

L'Ipotiroidismo è una sindrome clinica provocata dalla insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale, e caratterizzata da un generale rallentamento di tutti i processi metabolici dell'organismo.

L'Ipotiroidismo è il più comune disordine della funzione tiroidea. Studi epidemiologici condotti nel nord-est dell'Inghilterra indicano che la prevalenza dell'ipotiroidismo dell'adulto è circa 7% nelle donne e circa 1% negli uomini, con una maggiore incidenza nell'età avanzata.

Nella maggior parte dei casi esso è causato da una ridotta sintesi e secrezione di ormoni tiroidei per danno primitivamente ghiandolare *(ipotiroidismo primitivo*), meno frequentemente l'ipofunzione della tiroide è secondaria ad una ridotta o assente stimolazione della ghiandola da parte dell'ormone tireotropo (*ipotiroidismo centrale*).

La forma più rara di ipotiroidismo è quella dovuta ad una *resistenza dei tessuti periferici alla azione degli ormoni tiroidei.* Una classificazione etiopatogenetica dell'ipotiroidismo è riportata nella tabella 9.

Ipotiroidismo Primitivo

L'Ipotiroidismo Primitivo è la forma di gran lunga più frequente, rappresentando oltre il 95% delle cause di deficit funzionale tiroideo. Può essere ulteriormente suddiviso in forme *congenite* o *acquisite*.

La disgenesia, l'aplasia e l'ectopia tiroidea sono responsabili dell'80-90% dei casi di ipotiroidismo congenito sporadico.

Quando la tiroide è in sede, nel 10-20% dei casi le cause di Ipotiroidismo Congenito sono da ricondursi a:

1. Difetti ereditari dell'ormonogenesi tiroidea

Trattasi di un gruppo di difetti congeniti del metabolismo, trasmessi per via ereditaria. Lo stimolo tireotropinico che deriva dalla ridotta o assente produzione di ormoni tiroidei, produce un'iperplasia compensatoria della ghiandola che tuttavia non è sufficiente a riportare alla norma i valori degli ormoni tiroidei.

Gozzo ed ipotiroidismo congeniti costituiscono il quadro clinico di questi difetti. I disordini dell'ormonogenesi tiroidea sono trasmessi di solito come carattere autosomico recessivo e divengono clinicamente evidenti solo nei soggetti omozigoti. Si distinguono sei tipi di difetto dell'ormonogenesi tiroidea.

a) *Assente responsività della tiroide al TSH per*:

· ridotto legame del TSH al recettore;

Ipotiroidismo primitivo

	Congenito:
Da ridotta o assente massa tiroidea	– Agenesia – Disgenesia – Ectopia
Da ridotta funzione tiroidea	– Difetti dell'ormonogenesi – Carenza iodica (cretinismo) – Eccesso di iodio – Assunzione dalla madre di farmaci anti tiroidei – Passaggio transplacentare di anticorpi inibenti l'attività funzionale della ghiandola
	Acquisito:
Da processi infiammatori	– Tiroidite atrofica (mixedema idiopatico dell'adulto o morbo di Gull) – Tiroidite cronica di Hashimoto – Tiroidite di Riedel – Fase ipotiroidea della tiroidite subacuta di De Quervain
Da causa iatrogena	– Tiroidectomia – Terapia con iodio radioattivo – Terapia radiante esterna sul collo
Da ridotta funzione tiroidea	– Carenza di iodio – Farmaci antitiroidei – Litio – Gozzigeni naturali
	Ipotiroidismo centrale
Da lesione ipofisaria	– Panipopituitarismo – Deficit isolato di TSH
Da lesione ipotalamica	
Da secrezione di TSH biologicamente inattivo	
	Ipotiroidismo da resistenza periferica all'azione degli ormoni tiroidei
Forma parziale	
Forma totale (Sindrome di Refetoff)	

Tabella 9. Classificazione etiopatogenetica dell'ipotiroidismo.

· resistenza o insensibilità delle cellule follicolari tiroidee al TSH;
· alterazione dell'interazione e dell'accoppiamento del complesso TSH-recettore del TSH con la proteina Gs;

è l'unica forma in cui non è presente gozzo.

b) *Difetto del trasporto dello ioduro*: è caratterizzato dall'incapacità della tiroide a concentrare lo ioduro presente in circolo. Il difetto riguarda il trasporto attivo dello ioduro.

c) *Difetto dell'organificazione dello ioduro*: è il difetto più frequente ed è caratterizzato da una ridotta incorporazione dello ioduro nella molecola della tireoglobulina per:
· difetti quantitativi della TPO;
· difetti qualitativi della TPO;
· presenza di inibitori della TPO;
· anomalie della localizzazione intracellulare della TPO;
· anomalie della capacità della TPO di legare lo ioduro.

d) *Difetto di accoppiamento delle iodiotirosine*: in questo difetto è compromessa la reazione di accoppiamento delle iodiotirosine (MIT e DIT) che porta alla sintesi di tiroxina e triiodotironina.

e) *Difetto dell'espressione e della secrezione della tireoglobulina per*:
· tireoglobulina di basso peso molecolare;
· alterata glicosilazione della tireoglobulina;
· alterazione quantitativa della tireoglobulina.

f) *Difetto di desiodasi*: in questo difetto si verifica una insufficiente desiodazione intraghiandolare delle iodiotirosine per mancanza dell'enzima desiodasi. Il difetto di desiodasi, attraverso la continua perdita di iodio sotto forma di MIT e DIT, porta ad una profonda carenza intraghiandolare di iodio e quindi ad una ridotta sintesi di ormoni tiroidei.

2. <u>Esposizione della madre a farmaci o sostanze ad azione antitiroidea</u>

L'assunzione da parte della gestante di farmaci ad azione tireostatica a dosi elevate dopo il terzo mese di gravidanza, quando la tiroide fetale è già formata e funzionante, può causare gozzo e ipotiroidismo nel feto e nel neonato. I farmaci più frequentemente chiamati in causa sono le tionamidi (metimazolo e propiltiouracile) e il litio carbonato.

3. <u>Carenza iodica materna</u>

Nelle aree di grave carenza iodica, dove il gozzo è endemico, è frequente l'ipotiroidismo neonatale transitorio. La frequenza dell'ipotiroidismo neona-

tale varia dallo 0.6% al 13%, in dipendenza del grado di carenza iodica. Le conseguenze tardive ed irreversibili della grave carenza iodica nel corso della gravidanza e nel periodo neonatale sono rappresentate dal cretinismo endemico. Si distinguono due forme di cretinismo endemico: neurologico e mixedematoso.

Il cretinismo neurologico più frequentemente si associa spesso a gozzo ed è caratterizzato da diplegia spastica, ritardo mentale, sordità percettiva, mutismo; il ritardo di crescita è lieve e l'ipotiroidismo conclamato è presente solo nel 10% dei casi.

Nel cretinismo mixedematoso predominano i disturbi somatici: grave ritardo di crescita, immaturità scheletrica, bassa statura, ritardo psico-motorio senza sordomutismo; l'ipotiroidismo è frequente mentre il gozzo è spesso assente.

E' possibile la presenza di quadri intermedi fra le due forme.

4. Anticorpi materni inibenti la funzione tiroidea del feto e del neonato

Il passaggio transplacentare di anticorpi materni diretti contro il recettore del TSH del tipo "inibente" e non "stimolante" il recettore tireotropinico, talora presenti nel corso di una tiroidite cronica autoimmune con ipotiroidismo, può causare ipotiroidismo fetale e neonatale. L'ipotiroidismo neonatale è transitorio, ma prolungato per 3-6 mesi fino alla completa eliminazione dell'anticorpo materno dal siero del bambino.

L'*Ipotiroidismo Acquisito* può essere il risultato di un processo infiammatorio di origine autoimmune (tiroidite cronica linfocitaria o tiroidite di Hashimoto, tiroidite cronica atrofica, evoluzione verso l'ipotiroidismo del morbo di Basedow) o non autoimmune (tiroidite di Riedel, tiroidite subacuta di De Quervain).

Forme acquisite sono anche quelle iatrogene dovute a tiroidectomia e/o a trattamento con radioiodio per morbo di Basedow, adenoma o gozzo multinodulare tossico, carcinoma della tiroide, o a irradiazione esterna sulla regione del collo per affezioni benigne o maligne non tiroidee. La carenza ma anche l'eccesso di iodio, i farmaci antitiroidei, il carbonato di litio, l'amiodarone, causano ipotiroidismo riducendo o bloccando completamente la sintesi degli ormoni tiroidei.

Ipotiroidismo centrale

Nell'ipotiroidismo centrale l'insufficiente funzione tiroidea è secondaria alla ridotta stimolazione tireotropinica di una ghiandola normale. Classicamente questa forma viene distinta in secondaria (o ipofisaria) e terziaria (o ipotalamica).

Le cause più frequenti sono: neoplasie primitive della regione ipotalamo-

ipofisaria, lesioni vascolari, terapia chirurgica o radiante; meno comuni sono i processi infetti o infiltrativi, e le metastasi da carcinoma della mammella, del polmome e del grosso intestino nella regione ipotalamo-ipofisaria. Nelle rare forme "idiopatiche" il deficit secretorio di TSH può essere isolato o associato al deficit di altre tropine ipofisarie, tra cui più frequentemente il GH. Tra le forme di origine ipotalamica, alcune dipendono da deficit della secrezione di TRH. L'ipotiroidismo centrale può essere anche conseguente alla secrezione di una molecola di TSH biologicamente inattiva (difetto della subunità beta del TSH).

Ipotiroidismo da resistenza periferica all'azione degli ormoni tiroidei

Questa rarissima condizione familiare, nota anche come sindrome di Refetoff, è causata da una resistenza all'azione degli ormoni tiroidei. Tale resistenza può essere:

a) generalizzata e può determinare eutiroidismo o lieve ipotiroidismo;

b) ipofisaria e può determinare eutiroidismo o lieve ipertiroidismo.

Alla base della resistenza all'azione degli ormoni tiroidei vi è la presenza di una mutazione del recettore nucleare degli ormoni tiroidei di tipo beta. Tale mutazione ha trasmissione genetica autosomica dominante e determina una diminuzione dell'affinità di legame per l'ormone T_3. Le mutazioni più frequenti risiedono nell'esone 5, 9 e 10.

Clinica dell'ipotiroidismo dell'adulto

Il quadro clinico è caratterizzato dai segni e sintomi conseguenti al rallentamento dei processi metabolici di tutti gli organi ed apparati. Il quadro conclamato è presente solo nell'ipotiroidismo grave di lunga durata, mentre la sintomatogia è sfumata o addirittura assente nelle forme lievi (ipotiroidismo subclinico).

Apparato Digerente

Sono presenti disturbi dispeptici e stipsi ostinata, la quale è dovuta alla rallentata peristalsi intestinale. Nell'ipotiroidismo autoimmune è frequente l'associazione con la gastrite atrofica che può provocare ipo-acloridria gastrica con difettoso assorbimento del ferro, della vitamina B_{12} e dei folati. L'appetito è ridotto in rapporto al ridotto fabbisogno energetico.

Sistema Emopoietico

Nel 30% dei pazienti ipotiroidei è presente una anemia di tipo normocro-

mico-normocitico da ridotta secrezione renale di eritropoietina. Talora essa è ipocromica-microcitica da ridotto assorbimento del ferro o da sua perdita per ripetute meno-metrorragie, o macrocitica-megaloblastica da ridotto assorbimento di vitamina B12 e folati allorquando concomita la presenza della gastrite atrofica.

Sistema Endocrino e Riproduttivo

Nell'ipotiroidismo di lunga durata l'ipofisi è spesso aumentata di volume per iperplasia delle cellule tireotrope al punto da causare talora uno slargamento della sella turcica ed una deformazione dei suoi contorni, così da far pensare alla presenza di un adenoma ipofisario. Nel 25% dei casi si riscontra una iperprolattinemia che nella donna può essere associata a disturbi mestruali e galattorrea (sindrome galattorrea-amenorrea-ipotiroidismo), ciò perché fisiologicamente il TSH è in grado di stimolare la secrezione della prolattina. Nella donna ipotiroidea in età fertile sono comuni i cicli anovulatori, le meno-metrorragie e la oligomenorrea fino all'amenorrea. L'infertilità e l'aborto sono anch'essi frequenti. In entrambi i sessi è presente una riduzione della libido. In alcuni casi l'ipotiroidismo primitivo su base autoimmune si associa ad iposurrenalismo primitivo, anch'esso a patogenesi autoimmune. E' questa la sindrome di Schmidt o sindrome polighiandolare autoimmune di tipo II, nella quale può essere presente anche il diabete mellito insulinodipendente e/o l'epatopatia cronica attiva, che ha carattere familiare e risulta associata ad alcuni aplotipi del sistema maggiore di istocompatibilità umano (HLA), quali l'aplotipo B8-DR3.

Sistema Nervoso e Psiche

Caratteristico è il rallentamento delle funzioni intellettive, dei movimenti e della parola. Il paziente si presenta torpido e apatico, con voce roca (per deposizione di materiale mucopolisaccaridico a livello della laringe e delle corde vocali), parola strascicata, bradipsichico, povero d'iniziativa, sonnolento fino alla letargia. Frequenti sono le alterazioni del tono dell'umore, per lo più in senso unipolare depressivo, ma talora si possono osservare veri e propri quadri psicotici di tipo maniacale o bipolare. I riflessi osteotendinei sono torbidi, ed è caratteristica la lentezza della fase di rilasciamento.

Apparato Osteoarticolare

Sono presenti mialgie, crampi muscolari, dolore e rigidità articolare, astenia ed adinamia generalizzate. Non è raro osservare quadri di compressione dei tronchi nervosi, quali la sindrome del tunnel carpale legata alla deposizione di materiale mucinoso che comprime il nervo mediano al passaggio dello stretto del tunnel carpale.

Cute, Annessi e Mucose

La cute è secca, ruvida, squamosa per la ridotta secrezione sudoripara e sebacea, pallida e fredda per la vasocostrizione cutanea e l'anemia frequentemente presente, giallastra soprattutto al palmo delle mani ed alla pianta dei piedi per l'accumulo di sostanze carotenoidi, spesso mixedematosa. Il mixedema è determinato da un turgore della cute e del sottocutaneo non identificabile con l'edema vero, né sul piano semeiologico (non tiene l'impronta della pressione del dito, non si definisce chiaramente, è piuttosto duro) né su quello biochimico; la succulenza infatti non è determinata da ritenzione idrica ma da accumulo di materiale mucoproteico. Tuttavia compaiono spesso edemi veri e propri, solitamente lievi e preferibilmente localizzati in regione pre-tibiale, alle labbra, alle palpebre, al volto e macroglossia. I capelli appaiono radi, secchi e fragili, le unghie fragili e striate, le sopracciglia rade specie al terzo temporale. Tutte queste alterazioni concorrono a formare la tipica *facies mixedematosa*, ipomimica ed inespressiva (Figura 17).

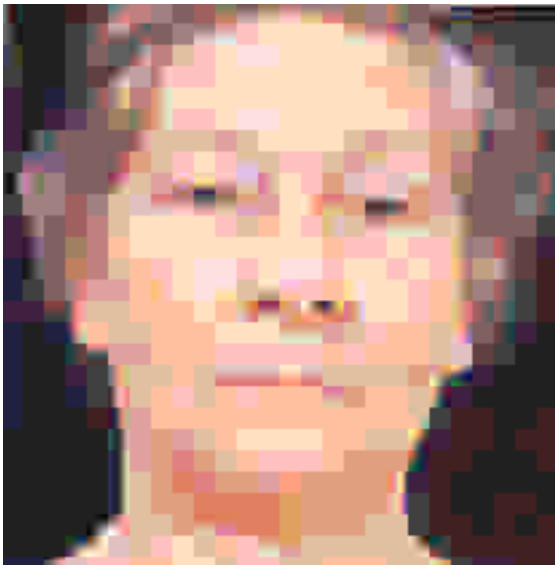


Figura 17. Tipico aspetto del volto nel mixedema " la pelle è secca, ruvida e generalmente fredda, è comune un pallore diffuso, simile alla colorazione giallastra della pelle causata da ipercarotenemia, i capelli sono sfoltiti, secchi e fragili, le sopracciglia rade specie al terzo temporale, caratteristico è il "Gonfiore del volto"". Tratta da: Besser G.M., Cudworth A.G.: Atlante di Endocrinologia Clinica, USES, 1990.

Apparato Cardiovascolare

Gli effetti cardiovascolari dell'ipotiroidismo derivano dalla diminuzione del metabolismo tissutale e, di conseguenza, delle richieste circolatorie, come pure da ripercussioni miocardiche della mancanza di ormone tiroideo. In opposizione a quanto si osserva nell'ipertiroidismo, in questa condizione si rileva una riduzione della frequenza e della contrattilità miocardica, della gettata cardiaca, e della volemia. L'aumento delle resistenze vascolari periferiche causa ipertensione arteriosa diastolica, che è presente nel 25% dei pazienti ipotiroidei e regredisce molto spesso con l'opoterapia. Frequente è anche la cardiomegalia provocata dall'infiltrazione mixedematosa del miocardio e dalla presenza di un versamento pericardico il quale, dal momento che aumenta molto lentamente ed in modo progressivo, raramente causa tamponamento cardiaco. L'insufficienza cardiaca è anch'essa molto rara se non vi è una cardiopatia di base. Due volte più frequente rispetto al soggetto non ipotiroideo è l'aterosclerosi coronarica dovuta, probabilmente, all'alterato quadro lipidico (ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia) presente nell'ipotiroidismo; al contrario non sono comuni i segni classici della malattia, quali angina ed infarto miocardico, forse per la contemporanea riduzione delle richieste metaboliche del miocardio.

Apparato Respiratorio

Nel 50% dei pazienti ipotiroidei con versamento pericardico è presente anche un versamento pleurico di modesta entità. La frequenza respiratoria, la capacità vitale, la ventilazione massima per minuto ed i coefficienti di diffusione possono essere ridotti.

Rene e Ricambio Idro-Salino

La riduzione della portata plasmatica renale e della filtrazione glomerulare si manifestano con un lieve aumento della azotemia e della creatininemia.

Metabolismo Lipidico

La sintesi e soprattutto il catabolismo dei lipidi sono compromesse. L'alterazione più tipica è l'ipercolesterolemia, ma si riscontra anche un aumento dei trigliceridi, dei fosfolipidi e delle LDL.

Diagnosi

La diagnosi clinica dell'ipotiroidismo dell'adulto è semplice nei quadri conclamati e di lunga durata, spesso tuttavia la lenta ed insidiosa comparsa della sintomatologia rende difficile la diagnosi. Gli elementi clinici più frequenti e significativi sono rappresentati da astenia, sonnolenza, intolleranza

al freddo, stipsi, cute fredda e asciutta, arrochimento della voce, tumefazione del volto e delle estremità, modesto aumento ponderale non giustificato dall'introito alimentare e resistente al trattamento dietetico ipocalorico.

La diagnosi di ipotiroidismo deve essere attentamente considerata quando queste manifestazioni si presentano in pazienti portatori di gozzo o in soggetti che in precedenza sono stati sottoposti a tiroidectomia o a trattamento con radioiodio, o che abbiano una familiarità per tireopatie. L'evidenza clinica di una patologia ipotalamica o ipofisaria è di per sé sufficiente a porre il sospetto di ipotiroidismo centrale, ed in ogni caso richiede una valutazione dello stato tiroideo.

La presenza di patologie autoimmuni organo-specifiche come il morbo di Addison, il diabete mellito tipo 1, l'ipoparatiroidismo idiopatico, l'insufficienza ovarica primitiva, l'anemia perniciosa, impone il controllo della funzione tiroidea a causa della frequente associazione di queste malattie con la tiroidite di Hashimoto.

La conferma di laboratorio viene data dalla riduzione della concentrazione sierica degli ormoni tiroidei, in particolare della FT_4, mentre i livelli ematici di TSH sono elevati. L'aumento del TSH è il parametro più sensibile e specifico di ipotiroidismo primitivo.

Nell'ipotiroidismo centrale l'FT_4 e l'FT_3 sono ridotte ma i livelli basali del TSH sono ridotti o inappropriatamente normali. In tal caso il test al TRH può distinguere un danno ipofisario (mancata risposta del TSH al TRH) da uno ipotalamico (risposta normale ma ritardata del TSH al TRH).

La ricerca nel siero degli anticorpi anti-tireoglobulina e degli anticorpi anti-TPO è positiva, spesso a titolo molto elevato, nella maggior parte dei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto, mentre sono assenti nella maggior parte delle altre forme di ipotiroidismo primitivo e nell'ipotiroidismo centrale. Nell'ipotiroidismo si osserva inoltre un incremento del colesterolo totale e dei trigliceridi, della creatinfosfokinasi (CPK), della latticodeidrogenasi (LDH), della mioglobina e della glutammico-ossalacetico transaminasi (GOT) nel siero, in rapporto con il danno della muscolatura scheletrica (miopatia ipotiroidea).

L'ecografia tiroidea permette di valutare con precisione le dimensioni della tiroide; la ridotta ecogenicità del parenchima è tipica della tiroidite di Hashimoto. La scintigrafia tiroidea è utile per dimostrare la presenza di tessuto tiroideo ectopico (tiroide linguale) e per definire le dimensioni di un gozzo o di un residuo ghiandolare conseguente a tiroidectomia.

La radiografia del torace mette in evidenza un cuore globoso, aumentato di volume, senza segni di congestione vascolare, e quando presente un versamento pleurico di modesta entità. L'ecocardiografia permette di apprezzare spesso un'ipertrofia settale asimmetrica e, più raramente, un movimento sistolico anteriore della valvola mitrale e, nel 30% dei casi, un versamento pericardico.

L'elettrocardiogramma è molto significativo nel caso si riscontrino bassi voltaggi, bradicardia sinusale, ad anche disturbi non specifici della ripolarizzazione; più rari, ma comunque più frequenti che nella popolazione generale, sono i disturbi di conduzione, sia atrioventricolari che intraventricolari. La TAC e la RMN della regione ipotalamo-ipofisaria possono dimostrare la patologia espansiva ipofisaria responsabile dell'ipotiroidismo centrale.

Terapia

Indipendentemente dall'etiopatogenesi, il trattamento dell'ipotiroidismo consiste nella somministrazione di ormone tiroideo esogeno e si prefigge lo scopo di ripristinare gli ormoni tiroidei nei tessuti periferici ad un livello tale da correggere tutti i sintomi e le alterazioni metaboliche tipiche dell'ipofunzione ghiandolare.

Il sale sodico della L-tiroxina è il preparato sintetico universalmente preferito per il trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo. In questo caso l'impiego di un ormone chimicamente puro assicura una potenza uniforme. La T4 è l'ormone più importante sul piano quantitativo secreto dalla tiroide ed esercita la sua azione previa conversione periferica in T3. Nei soggetti eutiroidei è stato calcolato che circa la metà della T3 contenuta nelle cellule ipofisarie deriva dalla conversione intracellulare della T4 a T3, mentre l'altra metà deriva dalla T3 circolante nel plasma.

La somministrazione di L-tiroxina nella terapia dell'ipotiroidismo costituisce quindi una fonte continua di T3 per i tessuti e riproduce più fedelmente la situazione fisiologica in cui la maggior parte della T3 deriva dalla monodesiodazione periferica della T4. L'assorbimento della L-tiroxina per os è in media l'80% della dose somministrata ed è maggiore nello stato di digiuno. L'emivita della T4 assorbita varia da 6 a 9 giorni. La maggior parte della T4 nel sangue è legata reversibilmente a proteine plasmatiche, tra cui la più importante è la thyroxine binding globulin (TBG); solo la frazione libera degli ormoni tiroidei è metabolicamente attiva. Da queste caratteristiche farmacologiche derivano i numerosi vantaggi dell'impiego terapeutico della L-tiroxina. Tale sostanza può essere somministrata una volta al giorno e, raggiunto lo stato di equilibrio, l'assunzione della dose giornaliera produce solo piccole modifiche delle concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei e del TSH.

Dal punto di vista clinico la dose sostitutiva ottimale di L-tiroxina è quella che fa recedere tutti i segni e sintomi dell'ipotiroidismo, senza provocare manifestazioni di tireotossicosi. Studi recenti indicano che la dose sostitutiva media di L-tiroxina varia da 1.6 a 1.9 μg / die / kg di peso corporeo. In pratica la maggior parte dei pazienti ipotiroidei ha un TSH normale con una dose di L-tiroxina giornaliera compresa tra 100 e 150 μg / die.

Nell'iniziare il trattamento sostitutivo in soggetti giovani o giovani-adulti che non presentano altre patologie e che hanno un ipotiroidismo di recente insorgenza, occorre somministrare basse dosi di L-tiroxina (25 μg/die) con incrementi successivi di circa 25 μg/die per volta ad intervalli di 15 giorni, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere una concentrazione sierica di TSH compresa fra 0.5 e 3 μUI/mL. Occorre ricordare che il TSH si riduce lentamente in risposta alla L-tiroxina e spesso i valori non si normalizzano prima di 1-2 mesi. Nei pazienti più anziani, in quelli con grave ipotiroidismo e in quelli affetti da cardiopatia ischemica, si dovrebbe iniziare con una dose non superiore a 12.5-25 μg di L-tiroxina al giorno. Questi pazienti devono essere controllati dal punto di vista clinico e cardiologico frequentemente e, se non insorgono complicanze, la loro dose di L-tiroxina può essere aumentata di 12.5 μg ad intervalli di circa 20-30 giorni.

Nei pazienti con coesistente insufficienza surrenalica, evenienza non rara nelle poliendocrinopatie autoimmuni e nell'ipotiroidismo secondario da deficit ipofisario, il trattamento sostitutivo con glucocorticoidi a dosi piene deve essere inziato prima di somministare la terapia dell'ipotiroidismo. Infatti, nei pazienti con ridotta riserva surrenalica, la somministrazione di L-tiroxina può precipitare una crisi di iposurrenalismo.

In corso di terapia sostitutiva con L-tiroxina è opportuno evitare la soppressione dei livelli di TSH circolante, suggestiva di uno stato di lieve tireotossicosi. E' quindi opportuno evitare la soppressione del TSH nei pazienti la cui malattia di base richiede solamente la correzione dell'ipotiroidismo.

Una volta normalizzato il TSH dopo l'inizio della terapia con L-tiroxina, teoricamente il solo dosaggio di questo ormone potrebbe essere sufficiente per controllare nel tempo l'adeguatezza del trattamento sostitutivo. E' tuttavia necessario continuare a misurare anche gli ormoni tiroidei nel siero, per evitare errori di interpretazione che possono derivare da una irregolare assunzione della L-tiroxina da parte del paziente.

Non è infatti raro il caso di pazienti che, dopo aver sospeso o assunto saltuariamente la L-tiroxina per qualche mese, riprendono la terapia con regolarità solo qualche giorno prima del controllo ormonale. In questa evenienza il TSH risulterà ancora elevato, mentre la T4 e la T3 saranno nella norma. In una situazione di questo tipo, la misurazione del solo TSH indurrebbe il medico ad aumentare una dose di L-tiroxina che sarebbe probabilmente sufficiente se il farmaco fosse assunto con regolarità.

A tale riguardo è opportuno sottolineare che la concentrazione della T4 nel siero riflette la quantità di L-tiroxina che viene assorbita e passa nel sangue; pertanto la misurazione della concentrazione sierica della T4 è particolarmente utile quando si sospetta una scarsa compliance del paziente, un malassorbimento della L-tiroxina o un minore contenuto del principio attivo nella compressa.

Un aumento della concentrazione sierica della T3 è invece sempre indicativo di un iperdosaggio della L-tiroxina. Per valutare i livelli degli ormoni tiroidei nel siero si deve dare la preferenza al dosaggio degli ormoni tiroidei liberi che, soprattutto nei pazienti trattati con L-tiroxina, riflettono con maggiore precisione il reale stato tiroideo del paziente.

Sebbene siano state descritte minime variazioni del TSH nei pazienti in terapia sostitutiva con L-tiroxina in rapporto alla stagione invernale o estiva, queste non richiedono quasi mai modificazioni della dose sostitutiva. Pertanto, durante la terapia di mantenimento con L-tiroxina è sufficiente controllare i livelli degli ormoni tiroidei e del TSH una volta all'anno.

Lo stato di gravidanza in una paziente già nota come ipotiroidea o che si scopre di esserlo in tale circostanza non controindica l'uso della L-tiroxina che viceversa deve essere regolarmente assunta durante tutta la durata della gestazione, con progressivi adattamenti della posologia in relazione all'incremento del peso corporeo della gestante. Infatti gli ormoni tiroidei attraversano solo in minima quantità il filtro placentare e quindi la somministrazione di L-tiroxina nella madre non influenza il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide del feto.

Negli ipotiroidei anziani è molto importante evitare un iperdosaggio di L-tiroxina, poiché questi pazienti hanno un rischio maggiore di complicanze cardiache. Inoltre, negli anziani il catabolismo della T4 è più lento. In pratica, la dose media di L-tiroxina richiesta per normalizzare la concentrazione sierica del TSH nei pazienti anziani è del 10-20% inferiore rispetto a quella dei soggetti giovani, senza differenze tra i due sessi.

La coesistenza di angina frequente o instabile complica il trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo, per il pericolo di precipitare un infarto del miocardio o gravi aritmie. Prima di iniziare la terapia con L-tiroxina si dovrà ottimizzare il controllo dell'ischemia e dello scompenso cardiaco, tenendo presente, tra l'altro, che negli ipotiroidei la clearance della digossina è ridotta. Si inizierà con una dose di ormone bassa (12.5-25 μg / die), aumentandola di 25 μg una volta al mese, dopo aver controllato i livelli della T4 e T3 libere e del TSH nel siero.

Il peggioramento dell'angina dopo l'inizio della terapia con L-tiroxina può rendere impossibile il raggiungimento di una dose sostitutiva ottimale dell'ormone; è infatti consigliabile evitare dosaggi che provocano effetti collaterali cardiaci. In alcuni pazienti l'aggiunta di β-bloccanti o di nitrati o di calcio antagonisti può controllare la sintomatologia cardiaca e permettere la somministrazione di una dose sostitutiva completa di L-tiroxina.

Un problema particolare è rappresentato dai pazienti in terapia sostitutiva con L-tiroxina che, per malattie intercorrenti o per interventi chirurgici, non possono assumere il farmaco per os. Data la lunga emivita della L-tiroxina, è possibile omettere la terapia per 1-2 giorni. Per periodi più lunghi il tratta-

mento sostitutivo dovrà essere continuato somministrando le compresse frantumate mediante sondino nasogastrico.

La terapia sostitutiva con L-tiroxina nei bambini con ipotiroidismo congenito deve essere iniziata a dosi piene immediatamente dopo la diagnosi. Nel neonato e nel bambino le dosi sostitutive di L-tiroxina devono essere più alte rispetto all'adulto e devono essere ridotte progressivamente con l'età. L'obiettivo della terapia anche nei bambini con ipotiroidismo congenito è la normalizzazione del TSH. La terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo centrale è più difficile perché in questi pazienti non si può far riferimento ai livelli sierici del TSH per giudicare l'adeguatezza della dose di L-tiroxina. La dose di L-tiroxina deve essere tale da mantenere la T3 libera nella norma e la T4 libera ai limiti alti del range di normalità.

Non esistono reazioni allergiche alla L-tiroxina o fenomeni di idiosincrasia. Gli effetti collaterali più comuni sono dovuti al sovradosaggio dell'ormone che provoca un quadro di tireotossicosi. L'uso prolungato di dosi eccessive di L-tiroxina può contribuire alla perdita di calcio dall'osso ed allo sviluppo di osteoporosi, che non si osservano invece nella terapia sostitutiva corretta.

Ipotiroidismo subclinico

Il termine Ipotiroidismo Subclinico altrimenti definito ipotiroidismo preclinico, ipotiroidismo asintomatico, ipotiroidismo compensato riguarda quei casi nei quali i livelli circolanti di iodotironine totali e libere sono compresi nella fascia di normalità, mentre quelli dell'ormone tireotropo (TSH) sono moderatamente elevati (> 5 μUI/mL) ed iperresponsivi alla stimolazione con TRH e.v. Non di rado i livelli circolanti di T3 sono addirittura ai limiti superiori della fascia di normalità, a testimoniare una situazione adattativa della desiodazione periferica, che tende a compensare l'inadeguatezza funzionale della tiroide. La positività degli anticorpi, in particolare degli anticorpi antiperossidasi (anti-TPO) non costituisce elemento necessario ai fini diagnostici, ma può rappresentare, secondo alcuni autori, un elemento importante di supporto alla decisione di somministrare L-tiroxina.

L'ipotiroidismo subclinico è frequente. Pur variando nelle diverse casistiche, la sua prevalenza nella popolazione generale è stimata intorno al 3-10%; è più frequente nel sesso femminile con un rapporto maschi/femmine di circa 1:5 e la frequenza in termini assoluti si incrementa con il progredire dell'età, raggiungendo il 9-16% nei soggetti oltre i 60 anni.

Le cause di ipotiroidismo subclinico sono imputabili a:

1. Tiroidite di Hashimoto
2. Tiroidite atrofica
3. Esito di Tiroidite del post-partum
4. Esito di Tiroidite subacuta di De Quervain
5. Esiti della terapia dell'ipertiroidismo:

· ^{131}I

· tiroidectomia parziale

6. Esiti di tiroidectomia parziale per patologia nodulare e tumorale
7. Ipotiroidismo non sufficientemente trattato
8. Assunzione di farmaci:

· iodio e composti iodati

· litio

· antitiroidei

· interferone

9. Irradiazione esterna della regione del collo

10. Disormonogenesi
11. Carenza iodica.

Non è oggi ben noto quanto e come un modesto difetto funzionale della tiroide, inapparente o comunque di difficile riconoscimento alla visita clinica, possa incidere sul generale stato di benessere e, soprattutto, sull'evoluzione a lungo termine di altre condizioni associate, quali, ad esempio, ipertensione arteriosa, malattia aterosclerotica, cardiopatie di vario genere, depressione psichica, disturbi della motilità e dell'assorbimento intestinale.

Nei pazienti con livelli di TSH di poco superiori alla norma ci si può trovare di fronte ad una sintomatologia generica e talora sfumata comprendente astenia, ridotta tolleranza al freddo, secchezza della cute, talora tendenza all'incremento ponderale resistente al trattamento dietetico ipocalorico. L'astenia rappresenta il sintomo più frequentemente lamentato.

Apparato Cardiovascolare ed Ipotiroidismo Subclinico

Gli effetti cardiovascolari indotti dall'ipotiroidismo subclinico sulla morfologia e funzione cardiaca sono controversi soprattutto per quanto concerne gli indici di funzione sistolica a riposo. La valutazione doppler-ecocardiografica ha rilevato la presenza di una disfunzione diastolica con prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro e un'alterazione del rapporto E/A.

Tali indici venivano normalizzati dalla terapia sostitutiva con L-tiroxina. Anche la funzione sistolica da sforzo e la tolleranza all'esercizio fisico sono risultati alterati nei pazienti con ipotiroidismo subclinico. Un aumentato rischio di infarto miocardico o di aterosclerosi è stato riportato in pazienti di 60 o più anni con ipotiroidismo subclinico. Nell'ipotiroidismo subclinico, pertanto, è presente un alto rischio di patologie cardiovascolari, legato a lieve ma persistente deficit di ormoni tiroidei a livello cardiovascolare e alle alterazioni del metabolismo lipidico.

Metabolismo Lipidico ed Ipotiroidismo Subclinico

I dati disponibili riguardanti gli effetti dell'ipotiroidismo subclinico sul metabolismo lipidico sono contraddittori. Per restare al colesterolo totale e alle frazioni LDLe HDL-colesterolo, a fronte di alcuni lavori che hanno documentato incremento delle concentrazioni sieriche di colesterolo totale ed LDL-colesterolo, ve ne sono altri di segno opposto. Un altro punto controverso è rappresentato dal valore soglia del TSH circolante oltre il quale si possa osservare ipercolesterolemia.

A fronte di autori che descrivono alterazioni dell'assetto lipidico con TSH di 5-16 μUI/mL, altri riportano incrementi significativi di colesterolo totale ed LDL-colesterolo soltanto nei pazienti con TSH marcatamente sovranormale, ossia con ipotiroidismo conclamato.

Un ulteriore aspetto riguarda l'efficacia della terapia con L-tiroxina nell'indurre variazioni delle concentrazioni lipidemiche sia in termini di riduzione del colesterolo totale ed LDL, che di incremento di HDL. Anche in questo caso i risultati sono controversi.

Purtuttavia, i risultati di due metanalisi della letteratura, confermati da recenti studi randomizzati contro placebo, dimostrano che la correzione dell'ipotiroidismo subclinico si associa a una riduzione percentuale media del colesterolo totale variabile tra 5% e 10%, e del colesterolo-LDL intorno al 7%. Il miglioramento della dislipidemia è più marcato nei pazienti con:

1) livelli basali più elevati di TSH;
2) insulino-resistenza;
3) livelli basali più elevati di colesterolo totale;
4) nei fumatori.

La somministrazione di L-tiroxina a dosaggio soppressivo della secrezione del TSH (tireotossicosi subclinica) causa una riduzione maggiore del colesterolo totale in donne con ipotiroidismo subclinico dopo la menopausa.

I dati della letteratura sui rapporti tra disfunzione tiroidea subclinica e livelli di lipoproteina(a) e omocisteina sono invece controversi e suggeriscono un effetto molto modesto o addirittura nullo.

Terapia dell'Ipotiroidismo Subclinico

La terapia dell'ipotiroidismo subclinico è stata oggetto di notevoli controversie, causate dalla definizione che viene generalmente attibuita a questa condizione, per la quale, una volta riconosciuta, occorre stabilire se sia transitoria o se invece abbia un carattere cronico e possibilmente evolutivo.

Definite la storia naturale della malattia, le possibili manifestazioni cliniche e la potenziale morbilità dell'ipotiroidismo subclinico, resta da stabilire se il trattamento produca benefici apprezzabili e presenti un rapporto costo-beneficio favorevole.

In letteratura esistono alcuni studi al riguardo, con risultati non sempre univoci in considerazione dei diversi criteri di selezione dei pazienti. In generale è possibile affermare che la terapia sostitutiva con L-tiroxina è in grado di ridurre i sintomi soggettivi di malessere, i disturbi di memoria e la debolezza muscolare. Gli studi sulla funzione cardio-polmonare hanno dimostrato un lieve ma costante miglioramento di diversi parametri, quali la contrattilità cardiaca, la funzione diastolica, la capacità vitale polmonare e la soglia anaerobica. I benefici sul profilo lipidico appaiono meno evidenti.

Sulla base delle considerazioni appena esposte, la maggioranza degli specialisti è oggi d'accordo circa l'opportunità di iniziare la terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico, particolarmente in presenza di una tiroidite cronica autoimmune che ne rappresenta la causa più frequente e nella maggior parte dei casi ha un andamento evolutivo. Circa le modalità di inizio

della terapia, le dosi da utilizzare e gli obiettivi da raggiungere non esistono linee guida precise, variando in funzione dell'età del paziente, del peso corporeo e delle condizioni generali. Dai più viene indicato come obiettivo terapeutico il mantenimento delle concentrazioni di TSH in un intervallo compreso tra 0.5 e 3 μUI/mL. La maggior parte degli autori consiglia di iniziare con dosi basse di L-tiroxina (12.5-25 μg al giorno) con incrementi ogni 6-8 settimane fino a raggiungere la dose ottimale. Come nell'ipotiroidismo manifesto è opportuno usare maggiore cautela negli individui anziani o affetti da cardiopatia ischemica. Nella donna la dose deve essere aumentata in corso di gravidanza per evitare gli effetti deleteri dell'ipotiroxinemia materna sullo sviluppo fetale. Nell'età evolutiva è importante considerare che un ipotiroidismo anche lieve può causare un significativo rallentamento della crescita per cui generalmente sono richiesti controlli ormonali più frequenti, con relativi adeguamenti della dose di L-tiroxina.

Bibliografia

1. Marinò M., Chiovato L., Mitsiades N., Latrofa F., Andrews D., Tseleni-Balafouta S., Coliins B.A., Pinchera A., McCluskey R.T. Circulating thyroglobulin transcytosed by thyroid cells is complexed with secretory components of its endocytic receptor megalin. J. Clin Endocrinol. Metab. 2000; 85:3458-3467.

2. Marinò M., Friedlander J.A., McCluskey R.T., Andrews D. Identification of a heparin-binding region of rat thyroglobulin involved in megalin binding. J. Biol. Chem. 1999; 274:30377-30386.

3. Marinò M., Zheng G., Chiovato L., Pinchera A., Brown D., Andrews D., McCluskey R.T. Role of megalin (gp330) in transcytosis of thyroglobulin by thyroid cells: a novel function in the control of thyroid release. J. Biol. Chem. 2000; 275:7125-7138.

4. Marinò M., Zheng G., McCluskey R.T. Megalin (gp330) is an endocytic receptor for thyroglobulin on cultured Fisher rat thyroid cells. J. Biol. Chem. 1999; 274: 12898-12904.

5. Zheng G., Marinò M., Zhao J., McCluskey R.T., Megalin (gp330): a putative endocytic receptor for thyroglobulin (Tg). Endocrinology 1998, 139:1462-1465.

6. Marinò M., McCluskey R.T. Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. Am.J.Physiol. Cell Physiol. 2000; 279:C1295-C1306.

7. Marinò M., Chiovato L., Lisi S., Pinchera A., McCluskey R.T. Binding of the low density lipoprotein receptor associated protein (RAO) to thyroglobulin (Tg). Putative role of RAP in the Tg secretory pathway. Mol. Endrocrinol. 2001; 15: 1829-1837.

8. Lisi S., Pinchera A., McCluskey R.T., Chiovato L., Marinò M. Binding of heparin to human thyroglobulin (Tg) involves multiple binding sites including a region corresponding to a binding site of rat Tg. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146: 591-602.

9. Marinò M., Lisi S., Pinchera A., Chiovato L., McCluskey R.T. Targenting of thyroglobulin to transcytosis following megalin-mediated endocyto-

sis: evidence for a preferential phindependent pathway. J. Endocrinol. Invest. In press.

10. Roti E., Minelli R., Gardini E. et al. The use and misure of thyroid hormone. Endocrinol. Rev. 14: 401, 1993.

11. Brucker-Davis F et al : Genetic and clinical features of 42 Kindres with resistance to thyroid hormone. Ann Intern Med 123:572, 1995.

12. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrin Metab Clin North Am 24:663, 1995.

13. Wartfsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. Endocr Rev 14:194, 1993.

14. Burrow GN.: Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 14:194, 1993.

15. DeGroot LJ et al: Therapeutic controversies: Radiation and Graves' ophtalmopathy. J Clin Endocrin Metab 80: 339, 1995.

16. Fatourechi V. et al: Dermatopathy of Graves' disease (prebitibial myxedema). Medicine 73:1,1994.

17. Derwahl M., Studer H. Pathogenesis and treatment of multinodular goiter. In: Fagin J.A. (Ed), Thyroid cancer, Kluwer Academic Publisher, Amsterdam, 1998, p. 155.

18. Derwahl M., Studer H. Multinodular goitre: "much more than simply iodine deficiency". Bailleres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 14: 577, 2000.

19. Fenzi G., Marcocci C., Aghini-Lombardi F., Pinchera A. Clinical approach to goitre. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 2: 671, 1988.

20. Peter H.J., Burgi U., Gerber H. Pathogenesis of non toxis diffuse and nodular goitre. In: Braverman L.E., Utiger R.D. eds. Werner and Ingbar's The Thyroid. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000; 890-895.

21. Chiovato L., Barbesino G., Pinchera A. Graves' disease. In: De Groot L.J., Jameson J.L. (Ed) Endocrinology, 4th ed. Saunders Co, Philadelphia, 2001, 1422.

22. Franklyn J.A. The management of hypertiroidism. N. Engl. J. Med. 330: 1731, 1994.

23. Bartalena L. et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. Ann. Intern. Med. 129: 632, 1998.

24. Hay I.D., Morris J.C. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: Braverman L.E., Utiger R.D. eds. Werner and Ingbar's The Thyroid. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996, 566-572.

25. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. Nature 1993; 365: 649-651.

26. Tonacchera M., Chiovato L., Pinchera A. et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating somatic thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 492-498.

27. Tonacchera M., Agretti P., Chiovato L., Rosellini V., Ceccarini G., Perri A., Viacava P., Naccarato A.G., Miccoli P., Pinchera A., Vitti P. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 2270-2274.

28. Toft A.D. Subclinical hyperthyroidism. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 512-516.

29. Wiersinga W.M. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance. Netherlands J. Med. 1995; 46: 197-204.

30. La Brocca A., Mussa A., Gonzatto I., Orlandi F. L'ipotiroidismo subclinico non altera i più comuni paremetri lipemici. NAM volume 3, numero 4/5, 1999.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3
Introduzione . . . . . » 5
Cenni di anatomia . . . . . » 7
Fisiologia degli ormoni tiroidei . . . . . » 9
Sintesi e secrezione ormonale . . . . . » 9
Metabolismo e trasporto ormonale . . . . . » 13
Trasporto ormonale . . . . . » 13
Metabolismo ormonale . . . . . » 14
Le azioni degli ormoni tiroidei . . . . . » 15
Diagnostica di laboratorio . . . . . » 16
Gozzo non tossico . . . . . » 20
Gozzo endemico: definizione ed epidemiologia . . . . . » 20
Gozzo sporadico: definizione ed eziopatogenesi 26
Terapia del gozzo non tossico . . . . . » 31
Gozzo nodulare tossico . . . . . » 34
Ipertiroidismo . . . . . » 40
Gozzo tossico diffuso o Morbo di Basedow-Graves . . . . . » 40
Possibilità terapeutiche . . . . . » 50
Ipertiroidismo subclinico . . . . . » 58
Ipotiroidismo . . . . . » 62
Clinica dell'ipotiroidismo dell'adulto . . . . . » 66
Ipotiroidismo subclinico . . . . . » 75
Bibliografia . . . . . » 79
Indice . . . . . » 82

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 dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1)*****. Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La 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.**

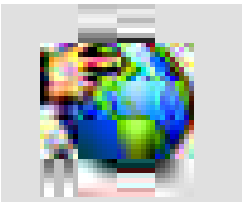
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario.* Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.
35. Runello F., 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 opportunistiche 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: patogenesi 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'adesività 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.: *Infezione-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 crescita.* 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 radionuclidi 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 Infociti 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 rimodellamento 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.: *Immunoflogosi 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 principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi 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 tis - sutale 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 antivira - li.*** **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 - correla - ta.*** **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.
153.Fazii P.: *Dermatofiti e dermatofitosi*. Gennaio 2002.
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: *Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*. Febbraio 2002.
155. Trombetta C.: *Il Varicocele.* Marzo 2002.
156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: *Ambiente e polmone*. Aprile 2002.
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I *Markers tumorali.* Maggio 2002.
158. Loviselli A., Mariotti S.: *La Sindrome da bassa T3*. Giugno 2002.
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: *Helicobacter Pylori: stato dell'arte.* Ottobre 2002.
160. Canini S.: Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: *La β-talassemia omozigote*. Dicembre 2002.
162. Di Serio F.: *Sindromi coronariche acute*. Gennaio 2003.
163. Muzi P., Bologna M.: *Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*. Febbraio 2003.
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: *Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*. Marzo 2003.
165. Magrì G.: *Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*. Aprile 2003.
166. Rapporto dello Hastings Center: *Gli scopi della medicina: nuove priorità.* Maggio 2003.
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: *Il sonno e le sue alterazioni*. Giugno 2003.
168. Macchia V., Mariano A.: *Marcatori tumorali nel cancro della vescica*. Luglio 2003.
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: *La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*. Agosto 2003.
170. Aebischer T.: *Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*. Settembre 2003.

171. **Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.:** ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**
172. **Canigiani S. e Volpini M.:** ***Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione*****. Novembre 2003.**
173. **La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.:** ***Laboratorio e cli - nica delle principali affezioni tiroidee*****. Dicembre 2003.**



I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 21, numero 173

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Progettazione e Realizzazione

Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi
Angelo Maggio

Redazione
Letizia Cuccuru
Maria Speranza Giola
Giovanna Nieddu
Carmela Tiberti

EDITORE

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 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
LA STAMPA - Industrie Grafiche S.p.A.
Salita Pino Sottano, 3/C - Genova
Tel. 010 8360167 - Fax 010 8367321

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Dicembre 2003
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