

---

# *Le malattie della tiroide, dalla diagnosi alla terapia (parte I)*

---

A cura del gruppo tiroide ASL AL

*Appunti del Corso “Le malattie  
della tiroide (dalla diagnosi alla  
terapia), focus sui percorsi aziendali  
Casale Monferrato 19 marzo e 4 aprile  
2011*

## Gruppo tiroide ASL AL

---

### CHIRURGI/ORL

<b>Piero</b>	<b>Iacovoni</b>	Chirurgo	Acqui
<b>Salvatore</b>	<b>Ragusa</b>	Orl	Acqui
<b>Riccardo</b>	<b>Durando</b>	Chirurgo	Casale
<b>Vincenzo</b>	<b>Vergara</b>	Chirurgo	Casale
<b>Paolo</b>	<b>Fracchia</b>	Orl	Casale
<b>Salvatore</b>	<b>Singarelli</b>	Orl	Casale
<b>Guido</b>	<b>Brigli</b>	Chirurgo	Novi
<b>Eliana</b>	<b>Giaminardi</b>	Chirurgo	Novi
<b>Alberto</b>	<b>Serventi</b>	Chirurgo	Novi
<b>Lorenzo</b>	<b>Stabilini</b>	Chirurgo	Novi
<b>Veziò</b>	<b>La ganga</b>	Chirurgo	Ovada
<b>Francesco</b>	<b>Millo</b>	Chirurgo	tortona
<b>Paolo</b>	<b>Tava</b>	Chirurgo	tortona
<b>Fabrizio</b>	<b>Balzarini</b>	Orl	tortona

### RADIOLOGI ECOGRAFISTI

<b>Roberto</b>	<b>Garberoglio</b>	ecografista	Casale
<b>Eugenio</b>	<b>Carlön</b>	Radiologo	Acqui
<b>Paola</b>	<b>Brignone</b>	Radiologo	Acqui
<b>Gloria</b>	<b>Pivotti</b>	Radiologo	Acqui
<b>Matteo</b>	<b>Morena</b>	Radiologo	Acqui
<b>Vittorio</b>	<b>salmaso</b>	Radiologo	Casale
<b>Stefano</b>	<b>Barbero</b>	Radiologo	Casale
<b>Bigatti</b>	<b>Gian Luigi</b>	Radiologo	Novi
<b>Vito</b>	<b>la Paglia</b>	Radiologo	Novi
<b>Bruzzo</b>	<b>Franco</b>	Radiologo	Ovada
<b>Bruno</b>	<b>Carrea</b>	Radiologo	tortona
<b>Tiziana</b>	<b>Dalocchio</b>	Radiologo	tortona

### ENDOCRINOLOGI

<b>Francesca</b>	<b>Paolieri</b>	endocrinologa	Ovada
<b>Bruno</b>	<b>Gaia</b>	endocrinologo	Alessandria
<b>Anna</b>	<b>Caramellino</b>	endocrinologo	Casale
<b>Massimo</b>	<b>D' ulizia</b>	endocrinologo	Novi
<b>Tiziana</b>	<b>Nescis</b>	endocrinologa	Casale

### LABORATORISTI

<b>Valeria</b>	<b>De Caroli</b>	laboratorista	Casale
<b>Andrea</b>	<b>Mengozi</b>	laboratorista	Casale
<b>Antonio</b>	<b>aleo</b>	laboratorista	Casale
<b>Luisa</b>	<b>Camogliano</b>	laboratorista	Novi
<b>Giuseppe</b>	<b>Semino</b>	laboratorista	tortona
<b>Angelo</b>	<b>Salerno</b>	laboratorista	tortona
<b>Cristiana</b>	<b>Bertoglio</b>	laboratorista	valenza
<b>Maria luisa</b>	<b>Goggi</b>	laboratorista	Novi

#### **MEDICI DIABETOLOGI**

<b>Maurizio</b>	<b>Mondavio</b>	Medico	Acqui
<b>Giancarlo</b>	<b>Gambarotta</b>	Medico	Novi
<b>Paola</b>	<b>Varese</b>	Medico	Ovada
<b>Federico</b>	<b>Bennicelli</b>	Medico	Tortona
<b>Margherita</b>	<b>Girino</b>	Medico	Casale
<b>Giuseppe</b>	<b>Bargero</b>	Diabetologo	Casale
<b>Gianpaolo</b>	<b>Carlesi</b>	Diabetologo	Novi
<b>Gian Mario</b>	<b>Santamaria</b>	Medico	Valenza

#### **ANATOMO PATOLOGI**

<b>Mansueto</b>	<b>Pavesi</b>	anatomo patologo	Casale
<b>Massimo</b>	<b>Pastormerlo</b>	anatomo patologo	Casale
<b>Stefania</b>	<b>Erra</b>	anatomo patologo	Casale
<b>Maria Fabia</b>	<b>Cosimi</b>	anatomo patologo	Novi

#### **DIRETTORI DISTRETTO**

<b>Mauro</b>	<b>Tinella</b>	Direttore distretto	Acqui
<b>Orazio</b>	<b>Barresi</b>	Direttore distretto	Alessandria
<b>Roberto</b>	<b>Stura</b>	Direttore distretto	Casale
<b>Roberto</b>	<b>Massacane</b>	Direttore distretto	Novi
<b>Loredana</b>	<b>Comeri</b>	Direttore distretto	Ovada
<b>Rino</b>	<b>Feltri</b>	Direttore distretto	tortona
<b>Antonio</b>	<b>Galiano</b>	Direttore distretto	valenza

#### **DIRETTORI SANITARI**

<b>Paolo</b>	<b>Tofanini</b>	direttore sanitario	Casal/Valenza
<b>Simone</b>	<b>Porretto</b>	direttore sanitario	Acqui/Ovada
<b>Flavio</b>	<b>Boraso</b>	direttore sanitario	Novi/tortona

### **Introduzione:**

*Il corso che presentiamo si articolerà in tre edizioni e realizza uno dei progetti del **gruppo tiroide asl al**.*

*Il **gruppo tiroide asl al**, costituito nel 2009, riunisce tutti i Medici che nella nostra ASL si occupano del paziente tiroipatico. Il gruppo riunisce Endocrinologi, Ecografisti Chirurghi cervico facciale Anatomo Patologi, Laboratoriisti, rappresentanti dei Medici di Medicina Generale, Direttori Sanitari delle strutture ospedaliere e Direttori dei Distretti. Un ampio ventaglio di Specialisti che si sono incontrati regolarmente nel 2010, confrontando i vari aspetti della patologia della ghiandola tiroide, del paziente tiroipatico, analizzando i percorsi diagnostici e terapeutici con la finalità di dare al paziente un servizio migliore in termini di efficacia delle prestazioni e tempestività. L'atteggiamento collaborativo alla base di questa esperienza costituisce il presupposto per creare una serie di servizi integrati tra i diversi Ospedali e il Territorio. In embrione stiamo creando una rete tra i vari Ospedali. Il paziente, entrando in un qualsiasi punto (richiesta di visita endocrinologica o ecografia tiroide per esempio) viene condotto nel percorso diagnostico sino alla diagnosi conclusiva che prelude alla terapia medica o chirurgica che sia.*

*Da parte dei Vertici Aziendali vi è stato un interesse e una condivisione del progetto, interesse che si è manifestato nella formalizzazione del gruppo tiroide con atto deliberativo aziendale.*

*Il corso si propone diversi obiettivi.*

*• Un up to date su temi di patologia tiroidea, diagnostica e terapia (esempio il percorso del nodulo tiroideo, i caratteri ecografici di allarme del nodulo, quando prescrivere la scintigrafia tiroidea, il follow up del paziente operato, il carcinoma tiroideo richiede sempre un intervento radicale?...) )*

- I percorsi del paziente tiroipatico, le Strutture e gli Specialisti dedicati*
- Analisi dei costi nella nostra ASL*
- aprire canali comunicativi diretti tra Specialisti e Territorio: chi come quando*

***La focalizzazione e la trattazione verrà fatta sulle questioni rilevanti;** gli approfondimenti verranno rimandati al materiale didattico che verrà consegnato: schede e bibliografia.*

*Il materiale didattico è il prodotto del lavoro dei membri del **gruppo tiroide asl al** e sarà oggetto di aggiornamenti periodici che verranno messi in rete a disposizione dei medici.*

*Un ringraziamento particolare va ai vertici aziendali e specificatamente al Commissario che ha condiviso il nostro progetto che va nella direzione ricercata di una sempre maggiore integrazione dei servizi.*

*Salvatore Singarelli*

## INDICE

IL NODULO TIROIDEO	7
<i>I sintomi del nodulo tiroideo</i>	7
Le cause del nodulo tiroideo	7
La diagnosi del nodulo tiroideo	7
IPOTIROIDISMO	8
Sintomatologia	8
Diagnosi	8
ACCERTAMENTO DELLA FUNZIONE TIROIDEA NELL'INDIVIDUO ASINTOMATICO:	
TSH-R	8
IPERTIROIDISMO	12
Cause:	12
Sintomi clinici:	12
SOSPETTA TIROIDITE ACUTA/SUBACUTA	14
PATOLOGIA IN GRAVIDANZA	15
DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE TIROIDEE	16
TSH	16
IL TSH REFLEX (RIFLESSO)	16
FT3 e FT4	18
<i>Marcatori tumorali</i>	19
La Tireoglobulina	19
La Calcitonina	19
<i>Iodio urinario</i>	19
CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI DEFICIT DI IODIO	19
<i>Anticorpi antitiroidei</i>	20
Anticorpi anti tiroperossidasi tiroidea (AbTPO)	20
<i>Bibliografia della diagnostica di laboratorio delle disfunzioni tiroidee</i>	21
<i>Bibliografia TSH reflex</i>	22
IMAGING ECOGRAFICO DEI NODULI TIROIDEI	22
Caratteristiche morfostrutturali dei noduli tiroidei	22
Segni ecografici di malignità	23
CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI NODULI TIROIDEI	24
<i>Nodulo iperplastico (o colloidale o adenomatoso)</i>	24
<i>Carcinoma papillare</i>	25
<i>Neoplasie follicolari</i>	25
<i>Carcinoma midollare</i>	25
<i>Carcinoma anaplastico</i>	25
<i>Linfoma</i>	25
<i>Metastasi tiroidee</i>	25
Lo studio ecografico dei linfonodi laterocervicali nei pazienti con neoplasia tiroidea	26
Indicazioni alla esecuzione dell'agoaspirato ecoguidato (FNAB)	27
<i>Bibliografia</i>	29
LA DIAGNOSI CITOLOGICA DEL NODULO TIROIDEO	30
Le categorie diagnostiche:	30
<i>Tir 1. Non diagnostico.</i>	30
<i>Tir 2. Negativo per cellule maligne</i>	30
<i>Tir 3. Inconclusivo/indeterminato (Proliferazione Follicolare).</i>	30
<i>Tir 4. Sospetto di malignità</i>	31

<i>Tir 5. Positivo per cellule maligne.</i>	31
<i>Bibliografia</i>	31
TIROIDE E PIANO NAZIONALE LINEE GUIDA	32
Esame da richiedere: TSH – R	32
Iperplasia tiroidea - gozzo	32
Nodulo tiroideo	32
Monitoraggio dell'Ipotiroidismo primario in terapia sostitutiva	33
Ipertiroidismo in trattamento recente (fino a 2 mesi) con anti-tiroidei	33
Ipertiroidismo in trattamento protratto (oltre 3 mesi)	33
Dolore in sede tiroidea	34

## IL NODULO TIROIDEO

---

Il *nodulo tiroideo* è una massa all'interno della tiroide di grandezza tale da essere individuata o con la palpazione o con le moderne tecniche di imaging (ecografia, TAC, etc). È visibile all'esterno quando è di grande volume. All'interno della ghiandola possono coesistere noduli di varie dimensioni, provocando una diffusa alterazione del tessuto ghiandolare che può provocare anche alterazioni della funzione della ghiandola stessa. Il nodulo è costituito sia da abnorme proliferazione delle cellule del follicolo tiroideo talora con una componente liquida costituita da secrezione colloidale o da sangue. Il problema che pone il nodulo tiroideo riguarda essenzialmente la sua natura: è un nodulo benigno od è costituito in parte o totalmente da cellule tumorali? La risposta a questa domanda è cruciale per decidere la cura più appropriata.

### *I sintomi del nodulo tiroideo*

---

La malattia nodulare della tiroide generalmente è asintomatica. Il nodulo/i alla tiroide vengono spesso individuati nel corso di esami ecografici al collo prescritti per cause extratiroidee. La malattia nodulare provoca sintomi quando:

I noduli sono molto voluminosi e provocano un effetto massa nel collo e nella parte alta del torace (mediastino) quando la tiroide si affonda nel mediastino: sensazione di costrizione e di pressione al collo, impaccio nei movimenti di flessione e rotazione del collo, talora deglutizione difficoltosa; in casi estremi disturbi respiratori

Uno o più noduli sono iperfunzionanti, producono autonomamente un eccesso di ormoni provocando uno stato di ipertiroidismo con tutti i sintomi correlati (rimandare alla scheda ipertiroidismo)

Il nodulo provoca una dolenzia

### *Le cause del nodulo tiroideo*

---

il nodulo tiroideo è il problema endocrino più comune. Una persona su 10 ha la probabilità di avere un nodulo tiroideo. Anche se il cancro alla tiroide è la causa più importante del nodulo tiroideo, per fortuna si verifica in meno del 10% dei noduli. Ciò significa che circa 9 dei 10 noduli sono benigni (non cancerose). I tipi di noduli tiroidei più comuni non tumorali sono formati da colloide e da proliferazione delle cellule del follicolo tiroideo. Se un nodulo tiroideo può svincolarsi dal controllo della ipofisi e produrre "autonomamente" ormoni tiroidei in eccesso, provocando uno stato di ipertiroidismo. Questo è il caso del nodulo autonomo o adenoma di Plummer. La cisti della tiroide è una nodularità a componente prevalentemente liquida, colloide o secrezione ematica. Le cause della formazione dei noduli tiroidei benigni non sono del tutto delucidate. Carenza di iodio nella dieta e fattori genetici sono le cause più probabili. Un paziente con ipotiroidismo può anche avere un nodulo tiroideo, soprattutto se la causa è l'infiammazione conosciuta come *tiroidite di Hashimoto*.

### *La diagnosi del nodulo tiroideo*

---

L'individuazione di un nodulo tiroideo può avvenire occasionalmente nel corso di una visita routinaria o con ecografia del collo eseguita nel contesto di un bilancio clinico. L'individuo che ne è affetto può accorgersi di un rigonfiamento alla base del collo quando il nodulo raggiunge dimensioni tali da deformare il profilo del collo. Viene interpellato il medico che, con la semplice ispezione del collo e la palpazione, identifica la massa di pertinenza tiroidea. Il pannello di esami che vengono richiesti hanno lo scopo di mappare anatomicamente la tiroide, di studiarne la funzionalità e infine di dare un giudizio di natura dei noduli. È bene che sia una équipe multidisciplinare con competenza ed esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie della tiroide, a prendere in carico il paziente con malattia nodulare della tiroide. Endocrinologo, ecografista, anatomo patologo chirurgo cervico facciale, laboratorista, devono procedere in totale sintonia, interpretando i dati che vengono dagli esami e prendendo decisioni razionali e condivise.

All'iniziale approccio clinico che prevede un 'interrogatorio per individuare possibili segni di disfunzione della tiroide, la palpazione e l'ispezione del collo, il paziente viene rivalutato con ecografia e pannello di esami ormonali TSH T4. L'ecografia è fondamentale per la mappatura della tiroide. L'ecografista deve necessariamente essere esperto delle varie alterazioni che la ghiandola manifesta nelle diverse patologie, segnalare i noduli che hanno morfologia suggestiva per una possibile neoplasia valutare la vascolarizzazione dei noduli e la loro elasticità. Questi dati, integrati con gli esami ormonali permettono di fare un primo bilancio clinico, ovvero orientare verso una patologia nodulare benigna senza particolari aspetti allarmanti, o dare indicazioni su una patologia nodulare che ha alterato il normale funzionamento della ghiandola provocando uno stato di iper o di ipo tiroidismo. Raramente è possibile determinare se un nodulo tiroideo è cancerogeno da un esame fisico e dalle sole analisi del sangue, e così la valutazione del nodulo tiroideo spesso comprende esami specialistici di secondo livello come la biopsia con ago sottile e la scintigrafia tiroidea

## IPOTIROIDISMO

---

### Sintomatologia

---

:rallentamento psichico, depressione, astenia, pelle secca, sonnolenza, intolleranza al freddo, aumento ponderale, stipsi, voce roca, irregolarità mestruale, sterilità, rigidità, impaccio e dolore muscolare, bradicardia, ipercolesterolemia, difficoltà di concentrazione, demenza.

### Diagnosi

---

Ipotiroidismo franco:  
 TSH elevato o > 10  
 FT4 ridotto e/o sintomi e segni

Ipotiroidismo subclinico:  
 TSH tra 4,5 e 10  
 FT4 normale, segni e sintomi da ipotiroidismo assenti o lievi

## ACCERTAMENTO DELLA FUNZIONE TIROIDEA NELL'INDIVIDUO ASINTOMATICO: TSH-R

---

Falsi negativi	Disfunzione ipofisaria
Falsi positivi	Eutiroid sick sindrome

In caso di ipotiroidismo

Azione	Evidenza	Benefici
Richiedere TSH-R		Riduzione dei costi

Discriminare tra ipotiroidismo primitivo e secondari TSH ed FT4	La forma primitiva è la più frequente: TSH aumentato e FT4 normale o basso; la forma secondaria, da malattie ipofisarie o ipotalamo-ipofisarie, prevede FT4 basso con TSH basso o normale	
Non richiedere FT3	FT3 è spesso normale anche quando il paziente è ipotiroideo clinicamente e presente FT4 diminuito e TSH aumentato	Evitare dosaggi inutili a fini diagnostici
Richiedere anticorpi anti-tiroide (AbTPO AbTG)	Espressione di autoimmunità tiroidea, positivi nel 90-95% dei casi di tiroidite di Hashimoto che è la causa maggiore di ipotiroidismo primitivo; l'associazione tra TSH elevato ed alti titoli di anticorpi anti TPO è prognostica di evoluzione a ipotiroidismo conclamato; se risultano positivi, <u>non serve ripeterli</u> in corso di trattamento perché, qualunque sia la loro variazione, non può modificare l'indicazione alla terapia o il dosaggio scelti	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Diagnostici per le forme di ipotiroidismo da autoimmunità (t. Hashimoto), le più frequenti</li> <li>➤ In caso di TSH moderatamente aumentato, il dosaggio degli anticorpi permette di discriminare i pazienti con maggiore probabilità di evoluzione a ipotiroidismo conclamato e meritevoli di trattamento sostitutivo</li> </ul>
Richiedere consulenza endocrinologica	Patologia di competenza specialistica	Appropriatezza diagnostica-terapeutica
Non richiedere scintigrafia tiroidea	Se c'è ipotiroidismo, c'è indicazione a terapia sostitutiva di un solo tipo, qualunque ne sia la causa	Evitare esami ininfluenti per la decisione terapeutica
Iniziare terapia sostitutiva con L-T4 (levotiroxina sodica) 1.8 microgr./Kg peso per forme autoimmuni, 2 microgr./Kg peso per forme atireosiche	La levotiroxina è analogo della T4 prodotta fisiologicamente dalla tiroide. <u>Esiste generale consenso a trattare con levotiroxina l'ipotiroidismo clinico conclamato</u> , anche se non sono stati fatti studi randomizzati controllati versus placebo, considerati non etici, per correggere il deficit ormonale e così migliorare la qualità di vita e	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Introduzione nell'organismo di una molecola identica all'ormone prodotto dalla tiroide</li> <li>➤ Possibilità per l'organismo di trasformare da solo T4 in T3 secondo la propria necessità, in modo più fisiologico</li> <li>➤ Ritorno all'eutiroidismo</li> </ul>

	<p>ridurre il rischio cardiovascolare</p> <p>Da evitare gli estratti di tiroide perchè il contenuto di ormoni non è standardizzato</p> <p>La terapia con T3 va riservata a pochi casi di competenza specialistica in cui la terapia con T4 non sia sufficiente a ridurre il TSH</p>	<p>Maggiore stabilità del tasso ematico di FT4 a differenza degli estratti tiroidei, che possono presentare oscillazioni dei tassi ematici di FT4 ed Ft3 durante il giorno</p>
<p>Iniziare L-T4 a dosi basse (dose 0.8-1.2 mcg/kg/dì)</p>	<p>Necessita di correzione graduale dell'ipotiroidismo e dello stato di ridotto metabolismo ad esso conseguente.</p> <p>In <u>adulti</u> in buone condizioni fisiche si può iniziare con 50 µg/dì;  in <u>pazienti &gt; 65 anni</u> con 25 µg/dì;  in <u>pazienti con altre patologie associate cardiache, anziani o in caso di severo mixedema</u> 12.5 µg/dì o a di alterni.</p> <p>La dose va incrementata gradualmente (ogni 1-2 settimane), avendo l'avvertenza di fermarsi alla dose massima tollerata bene e di incrementarla poi ancora più gradualmente se insorgessero sintomi (es. cardiopalmo, ipereccitabilità, astenia, angina).</p> <p>In pazienti cardiopatici può essere utile associare nitroderivati per il periodo iniziale; non è importante correggere in fretta l'ipotiroidismo, ma evitare danni cardiaci.</p> <p>Data la lunga emivita della L-T4, la dose necessita di una sola somministrazione, <u>la mattina a digiuno, 15-20 minuti prima di colazione</u>, per evitare interferenze nell'assorbimento.</p>	<p>Evitare “scosse mataboliche” eccessive in pazienti anziani o a rischio di cardiopatie ischemiche</p> <p>Semplicità di assunzione farmaco</p>

	<p>IL GIORNO DEL PRELIEVO PER LA DETERMINAZIONE DI TSH E FT4 ASSUMERE TIROXINA DOPO L'ESAME</p> <p>DISTANZIARE L'ASSUNZIONE DI LECITINA DI SOIA, RESINE, FERRO, CALCIO CARBONATO, E INIBITORI DI POMPA PROTONICA; variazioni di peso possono comportare variazioni di posologia.</p> <p>Sospettare celiachia se necessarie dosi alte.</p>	
<p>Valutare se iniziare la terapia sostitutiva nell'<u>ipotiroidismo sub-clinico</u></p>	<p>Non provato che la terapia modifichi la morbilità cardiovascolare o la sopravvivenza; alcuni studi hanno rilevato miglioramenti del profilo lipidico e di alcuni parametri ecocardiografici.</p> <p>Generalmente consenso al trattamento per sottogruppi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ TSH&lt;10</li> <li>➤ Dislipidemia resistente</li> <li>➤ Associazione di gozzo diffuso o nodulare</li> <li>➤ Associazione con anticorpi anti tiroide (aumento del rischio di evoluzione di ipotiroidismo franco &gt; di oltre 30 volte)</li> </ul>	<p>Gli effetti positivi rilevati in alcuni studi devono essere pesati contro il rischio di indurre aritmie e di peggiorare l'osteoporosi</p>
<p>CONTROLLI PERIODICI DEL TSH E FT4</p>	<p>Nell'ipotiroidismo primitivo, per effetto del "feed-back" negativo il TSH diminuisce man mano che viene corretto l'ipotiroidismo: <u>sono necessarie almeno 6 settimane</u> perché il TSH risponda pienamente alle variazioni degli ormoni tiroidei circolanti determinate dalla terapia: quindi bisognerà attendere tale periodo prima di stabilire l'adeguatezza del dosaggio.</p>	<p>Guida per l'aggiustamento della posologia</p> <p>Riduzione di controlli non necessari</p>

	<p>Una volta ottenuta la normalizzazione del TSH, i controlli possono essere eseguiti a intervalli tanto più distanziati quanto più il TSH si mantiene stabile.</p> <p>I pazienti sottoposti a tiroidectomia, stabili come peso, possono richiedere un <u>controllo annuale</u>.</p> <p><u>Nell'ipotiroidismo secondario</u> l'obiettivo della terapia è mantenere FT4 nel range medio-alto della norma (il TSH in questo caso è non affidabile perché non risente della terapia)</p>	
--	---	--

## IPERTIROIDISMO

### Cause:

morbo di Basedow o gozzo tossico diffuso  
 gozzo nodulare tossico o adenoma di Plummer  
 gozzo multinodulare tossico/pre-tossico  
 tireopatia amiodarone indotta  
 tireotossicosi factizia  
 tumori rari (TSHoma, struma ovarii)  
 fasi transitorie di tiroiditi post-partum, tiroiditi virali  
 interferenza da beta HCG

### Sintomi clinici:

agitazione, insonnia, calo ponderale, cardiopalmo, tremori fini alle estremità, intolleranza al caldo, alterazioni dell'alvo di tipo diarroico, eventuale coinvolgimento oculare (retrazione palpebrale mono o bilaterale, proptosi del bulbo oculare-esoftalmo, iperemia congiuntivale, strabismo), dermografismo, mixedema pretibiale, aritmia, fibrillazione atriale.

N.B. Nell'anziano possono essere presenti esclusivamente disturbi di tipo cardiologico  
**IN CASO DI SOSPETTO IPERTIROIDISMO**

Azione	Evidenza	Benefici
<u>Anamnesi accurata esplorante l'alimentazione e l'assunzione di prodotti parafarmaceutici e cosmetici</u>	L'assunzione per os e l'applicazione topica di creme anticellulite, prodotti dimagranti, erbe contenenti sostanze iodate può	Possibile regressione della patologia alla sospensione della sostanza interferente

	determinare alterazione della funzionalità tiroidea e spesso ipertiroidismo.	
Richiedere TSH-R E TRAb, FT3 e FT4	L'inibizione del TSH è la prima spia di un ipertiroidismo	
Richiedere FT3	La FT3, che come la FT4, non risente delle condizioni di trasporto degli ormoni tiroidei, è aumentata nei casi di T3 tireotossicosi, in cui la FT4 è normale, fornisce una valutazione quantitativa dello stato tireotossico	Diagnostica per le forme di T3-tireotossicosi, fornisce indicazioni per una terapia volta a contrastare gli effetti della T3.
Richiedere consulenza specialistica	Patologia di competenza specialistica; rientra in questo ambito anche la gestione dell'oftalmopatia che si può associare alla malattia di Basedow, per cui è prioritario il controllo dell'ipertiroidismo	Appropriatezza della risposta diagnostico-terapeutica
Richiedere scintigrafia tiroidea	Da riservare all'endocrinologo	
Iniziare terapia con $\beta$ bloccante	Blocco dell'iperattività simpatica causata dall'ipertiroidismo. Unico tra tutti i bloccanti il propanololo (dose usuale 20-40 mg 2-3 volte di) blocca anche la trasformazione di T4 in T3. La terapia può essere iniziata dal MMG salvo controindicazioni	Controllo delle manifestazioni periferiche dell'ipertiroidismo Azione aggiuntiva di blocco della trasformazione del T4 a T3 (ormone più attivo) da parte del propanololo Effetto a instaurazione rapida (giorni) Possibilità di eseguire la scintigrafia senza sospendere il trattamento
Terapia con <u>tiouracilici</u> metimazolo (tapazole) propiltiouracile (propicil) (importabile dall'estero su richiesta specialistica)	Questi farmaci sono in grado di bloccare l'iperproduzione tiroidea agendo sui processi di ormonosintesi e, nel caso del propiltiouracile, sulla trasformazione del T4 in T3, nonché sulla autoimmunità tiroidea. Dosaggio iniziale elevato, successivamente a scalare; opportuno trattamento di 12-18 mesi alla dose minima che	Controllo dei sintomi Possibilità di remissione dopo periodo adeguato  Minor incidenza di recidive di morbo di Basedow se il trattamento dura 12-18 mesi.

	<p>mantenga TSH nella norma.</p> <p>La terapia dovrebbe essere iniziata dallo specialista una volta completato il percorso diagnostico</p>	
<p>Informare sui possibili effetti collaterali</p>	<p>L'effetto collaterale più grave dei tiouracilici è l'<u>agranulocitosi</u> (0.1-1.0% dei casi) e può manifestarsi con comparsa di febbre elevata e/o faringodinia; l'esame <u>emocromocitometrico</u> permette la diagnosi</p>	<p>Possibilità di trattamento tempestivo dell'effetto collaterale mediante pronta sospensione</p>
<p>Decidere terapia radicale (Tireidectomia o 131-I)</p>	<p>Di competenza specialistica</p>	

### SOSPETTA TIROIDITE ACUTA/SUBACUTA

La presenza di dolore spiccato, spontaneo o provocato, di febbre e di altri segni di compromissione generale può orientare verso una tiroidite acuta/subacuta; la contemporanea comparsa di sintomi di tireotossicosi può suggerire una dismissione di ormoni tiroidei da lisi follicolare. In ogni caso è necessario eseguire una ecografia per documentare la caratteristica ipoecogenicità focale o diffusa, il prelievo per TSH e ormoni tiroidei per identificare l'eventuale iniziale ipertiroidismo da aumentata liberazione di ormoni, e la determinazione di VES e PCR è per la valutazione della componente flogistica.

La scintigrafia risulta utile per una conferma diagnostica in casi dubbi, ad es. in casi con dolorabilità modesta o fugace: il reperto tipico bassa o assente captazione

Azione	Evidenza	Benefici
<p>Richiedere consulenza specialistica sollecitata nel sospetto di tiroidite acuta/subacuta</p>	<p>L'associazione di febbre, dolore al collo e aumento di volume della tiroide è suggestiva di tiroidite acuta o subacuta; patologia di competenza dello specialista</p>	<p>La diagnosi precoce riduce i sintomi e il ricorso ad esami e terapie improprie</p>
	<p>Solo le forme lievi rispondono a FANS o si autolimitano; poiché la patogenesi della tiroidite è una liberazione di ormoni dai follicoli per la flogosi, non è utile somministrare antitiroidei, ma, nella maggior</p>	

	parte dei casi, per risolvere il dolore e i sintomi è necessario <u>cortisone</u> a scalare; possibili le riaccensioni dei sintomi durante la riduzione della dose	
--	--	--

## PATOLOGIA IN GRAVIDANZA

---

Durante la gravidanza la funzione tiroidea materna può modificarsi in risposta a: aumentata richiesta di ormoni tiroidei e di iodio per la presenza del feto con evoluzione verso l'ipotiroidismo se i meccanismi compensatori non sono adeguati

effetto TSH-simile della  $\beta$  HCG durante il primo trimestre di gravidanza, con riduzione (quasi sempre transitoria) del TSH al di sotto della norma

modifiche del sistema immunitario per cui pazienti con autoimmunità tiroidea positiva e ipertiroidismo possono andare incontro a normalizzazione per aumento della "tolleranza immunitaria", mentre pazienti con funzione tiroidea precedentemente normale possono presentare aumento del TSH, che richiede trattamento; inoltre, la presenza di anticorpi antitiroidei può essere correlata con diminuita fertilità, aumento dell'abortività e rischio aumentato di tiroidite post-partum.

L'ipotiroidismo materno non trattato espone il feto a danni cerebrali e deficit di sviluppo per cui è importante diagnosticarlo e trattarlo precocemente.

In caso di ipotiroidismo preesistente:

è opportuno incrementare il dosaggio della L-tiroxina di circa il 30% al momento del riscontro di gravidanza e controllare FT4 e TSH ogni 4-6 settimane

target TSH <2.5

In caso di ipertiroidismo:

la gravidanza spesso determina un miglioramento spontaneo dell'ipotiroidismo da causa autoimmune che permette la riduzione o anche la sospensione degli antitiroidei, con necessità di monitoraggio della funzione tiroidea dopo il parto per aumentato rischio di recidiva.

In caso di gozzo nodulare:

la terapia soppressiva per il gozzo nodulare con tiroxina può essere continuata durante la gravidanza

il nodulo tiroideo in gravidanza può essere sottoposto ad ago aspirato ( FNAB)

In gravidanza e durante l'allattamento sono controindicati scintigrafia tiroidea e terapia con 131-

I

## DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DELLE MALATTIE TIROIDEE

---

Le malattie della tiroide sono le malattie endocrine più frequentemente incontrate nella pratica clinica. Ogni anno vengono richiesti milioni di test di laboratorio per stabilire la diagnosi e seguire i pazienti con malattie della tiroide. Benché il medico raramente sottoponga a screening per le malattie tiroidee, in alcuni gruppi ad elevato rischio vengono effettuati degli screening selettivi. Dei numerosi test endocrini richiesti da parte del medico in pazienti con sospetta patologia, il dosaggio della funzione tiroidea costituisce, di gran lunga, il numero di dosaggi più cospicuo. Il dosaggio comprende quello della tiroxina totale libera (FT4), della triiodotironina totale libera (FT3), dell'ormone tireostimolante (TSH), e degli autoanticorpi antitireoglobulina e anti-perossidasi tiroidea.

### TSH

---

La concentrazione del TSH indica il livello di stimolazione ipofisaria. FT4 provoca 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. Il TSH, grazie alla diffusione dei metodi immunometrici di quarta generazione, caratterizzati da elevata sensibilità e specificità, è potenzialmente in grado (fatte le dovute eccezioni) di evidenziare le alterazioni della funzionalità tiroidea (sensibilità funzionale vicino al 0.01 mUI/L). Il limite superiore del TSH (vedi algoritmo) in gravidanza è fissato a 2.5 mUI/L.

### IL TSH REFLEX (RIFLESSO)

---

#### 1-Definizione

Il termine reflex, in italiano riflesso, indica, nell'ambito dell'attività di laboratorio, un test che innesca una serie di altri tests collegati la cui esecuzione o meno dipende dal risultato del primo test della catena.

Non si tratta quindi di un dosaggio con particolari caratteristiche dal punto di vista analitico, ma di una modalità organizzativa il cui scopo evidente è quello di evitare l'esecuzione di test inutili delegando al laboratorio una parte dell'algoritmo diagnostico. (2,3).

Si tratta in pratica di effettuare uno screening della funzione tiroidea eseguendo dapprima il dosaggio del TSH e proseguire con l'esecuzione degli ormoni tiroidei ed eventualmente degli anticorpi antitiroidei solo in caso di valori alterati (al di fuori di un determinato range) del TSH.

Gli algoritmi variano leggermente a seconda delle proposte e dei laboratori (vedi sotto) (2,3,4)

#### 2-Razionale scientifico

Il dosaggio del TSH è considerato da tempo l'esame centrale della diagnostica funzionale tiroidea sia in base a considerazioni fisiopatologiche e cliniche che ad elementi di tipo analitico.(1)

In particolare il rilievo clinico di condizioni di ipotiroidismo ed ipertiroidismo definite "subcliniche" in cui l'alterazione del TSH si verifica in presenza di valori normali degli ormoni tiroidei supporta l'interpretazione fisiopatologica per cui il TSH rappresenterebbe il primo parametro ormonale tiroideo a variare nel passaggio dalla condizione di eutiroidismo ad una patologia disfunzionale. In tali casi l'aumento del TSH esprimerebbe un meccanismo di compenso che permetterebbe di mantenere normali gli ormoni tiroidei prodotti da una tiroide tendenzialmente ipofunzionante a prezzo di una sovrastimolazione; viceversa la diminuzione risulterebbe da un'inibizione del TSH causata da una produzione di ormoni tiroidei che nel corso delle 24 ore eccederebbe la norma pur rimanendo normale nel singolo dosaggio.(1)

La possibilità di differenziare i casi di eutiroidismo da quelli di ipertiroidismo subclinico è stata

altresì resa possibile dall'introduzione di metodiche per il dosaggio del TSH sempre più sensibili. Storicamente ciò ha comportato dapprima l'inutilità del test al TRH che veniva utilizzato in precedenza per svelare i casi di ipertiroidismo latente (1) e quindi la capacità dei test di terza e quarta generazione di diagnosticare i casi patologia subclinica.

Attualmente è concorde parere degli specialisti che il dosaggio del TSH rappresenti il parametro più "solido" per l'accertamento della funzione tiroidea. (1,2,3,4)

Un TSH all'interno di un determinato intervallo (vedi par 3) quindi indicherebbe una condizione di eutiroidismo con l'eccezione di quelle condizioni in cui l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide non è intatto o è instabile (3)

Ad esempio in tali condizioni ricadono (1,3) :

- la sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (secrezione di TSH inappropriata)
- monitraggio della tireotossicosi in trattamento (la soppressione del TSH può durare alcuni mesi anche in presenza di terapia efficace)
- patologia ipotalamo-ipofisaria
- somministrazioni di farmaci interferenti
- in corso di severe patologie non tiroidee
- la gravidanza

### 3-Algoritmi specifici

La regione Piemonte propone di considerare i valori di TSH compresi tra 0,45 e 3,5 microU/ml come valori di arresto dell'algoritmo diagnostico.

Questo prevede che in caso di valori inferiori a 0,45 si esegua il dosaggio della FT4 ed in caso di FT4 non superiore al limite di riferimento del FT3.

Viceversa per TSH > a 3,5 vengono eseguiti i dosaggi del FT4 e degli anticorpi antiperossidasi ed in caso di positività di quest'ultimi anche la determinazione degli anticorpi antitireoglobulina.

Si sottolinea che il protocollo va utilizzato per lo screening funzionale tiroideo "non è rivolto alle situazioni in cui vi sia un sospetto clinico fondato di patologia tiroidea" (2) e non va utilizzato in condizioni particolari quali quelle ricordate nel paragrafo precedente (2).

In letteratura sono riportati altri valori limite del TSH leggermente diversi a secondo delle sedi e degli autori; ad esempio nel caso del dipartimento di Trento dopo un lavoro di rivalutazione l'intervallo proposto è 0,2-3,7 (3)

In caso di gravidanza l'intervallo utilizzato dovrebbe prevedere un limite superiore più basso (3) e comunque adattato al periodo della stessa (3)

### 4-La nostra esperienza:

Nel nostro laboratorio la possibilità di richiedere il TSH reflex è attiva da pochi mesi. L'obiettivo era quello di realizzare una procedura completamente automatizzata che permettesse l'applicazione del protocollo diagnostico a partire dalla richiesta del medico di famiglia senza ulteriori interventi particolari da parte del personale del laboratorio se non ovviamente la validazione dei risultati.

Quindi : 1) è stato istituito un nuovo esame denominato TSH reflex con un proprio codice ed un ticket pari a quello in uso per il TSH; 2) è stato previsto che il nuovo codice sia associato ad un segnale informatico che viene letto dal gestionale dell'analizzatore come un nuovo test-reflex e quindi associato a determinate regole di un algoritmo 3) sono state programmate sull'analizzatore le regole dell'algoritmo applicando il protocollo della Regione Piemonte sopra ricordato 4) I risultati o del TSH o di tutti gli esami del protocollo eventualmente eseguiti vengono messi a disposizione in tempo reale per la validazione e refertazione.

Il programma gestionale utilizzato è il PSM e l'analizzatore il Modular della ditta ROCHE.

Dal punto di vista amministrativo in caso di approfondimento delle indagini il paziente non esente deve integrare il costo dell'esame al momento del ritiro dei referti.

Il breve periodo di attività non consente bilanci anche se la risposta dei medici di famiglia appare buona probabilmente anche grazie alle iniziative formative che hanno preceduto l'inizio

delle attività e che hanno coinvolto un dirigente del nostro dipartimento.

#### 5-Conclusioni:

Il TSH reflex ,correttamente applicato,rappresenta un utile contributo al miglioramento dell'appropriatezza e dell'efficacia prescrittiva.Grazie ad un solo parametro è possibile attivare una serie di esami di approfondimento evitandone l'esecuzione in casi non necessari e risparmiando il tempo necessario ad effettuare due prescrizioni separate nei casi in cui gli approfondimenti sono necessari . Si tratta di un approccio sicuro in quanto derivante da solide basi scientifiche che ovviamente va attuato tenendo conto delle limitazioni sopra ricordate.

Attualmente l'unico disagio pratico è rappresentato dalla necessità di integrazione del ticket nei casi positivi.

E' possibile tuttavia che tale passaggio possa essere eliminato con l'istituzione , a livello regionale, di un ticket unico che tenga conto del risparmio ottenuto con la diminuzione del numero di test di approfondimento. (2)

#### FT3 e FT4

---

Il dosaggio della frazione libera degli ormoni tiroidei viene eseguito routinariamente per diagnosticare le alterazioni della funzione tiroidea. Le concentrazioni sieriche del T<sub>3</sub> (3,5,3' triiodotironina) rappresentano circa l'1,5% della concentrazione della tiroxina (T<sub>4</sub>). Il T<sub>3</sub>, come il T<sub>4</sub>, circola nel siero legato alla globulina legante la tiroxina. La globulina plasmatica legante la tiroxina (TBG) normalmente veicola circa il 75% degli ormoni legati ed è sottoposta a notevoli variazioni dovute sia a cause fisio-patologiche sia iatrogene. Si ha aumento fisiologico in gravidanza e nello stato neonatale, patologico nella cirrosi biliare primitiva e nelle epatiti acute croniche e congenite, iatrogeno da contraccettivi orali, estrogeni, tamoxifene e clofibrato. Si ha diminuzione patologica nella grave insufficienza epatica, nella sindrome nefrosica e congenita, iatrogena da androgeni, glucocorticoidi e steroidi anabolizzanti. Inoltre vi sono farmaci (eparina , furosemide, salicilati, antinfiammatori non steroidei, anticoagulanti orali, barbiturici) che inibiscono il legame con le proteine di trasporto .

Soltanto la T<sub>4</sub> e la T<sub>3</sub> libere sono disponibili per i tessuti periferici per l'azione ormonale.

Il T<sub>3</sub> libero (FT<sub>3</sub>) gioca un ruolo importante nel mantenere lo stato eutiroideo. Il suo dosaggio viene raccomandato nei casi di sospetto ipertiroidismo, di tireotossicosi da T<sub>3</sub>, nel corso di terapia soppressiva con L-tiroxina .

Nell'ipotiroidismo, la concentrazione del T<sub>4</sub> libero (FT<sub>4</sub>) assume generalmente livelli bassi mentre nell'ipertiroidismo essi sono elevati. In questo modo la misurazione della FT<sub>4</sub> fornisce uno strumento nella diagnosi differenziale delle affezioni tiroidee. Le concentrazioni della FT<sub>4</sub> non dipendono dai livelli delle proteine leganti l'ormone tiroideo il che permette di misurare la FT<sub>4</sub> in pazienti che presentino livelli troppo alti o troppo bassi di queste proteine.

Una bassa concentrazione di questi ormoni nel sangue è un indice di scarsa funzione della ghiandola (ipotiroidismo) ed al contrario un aumento è un segno di aumentata attività della tiroide (ipertiroidismo):

alti livelli di TSH e bassi di FT<sub>4</sub> sono caratteristici dell'ipotiroidismo

bassi livelli di TSH ed alti di FT<sub>4</sub> sono caratteristici dell'ipertiroidismo

Numerose situazioni fisiologiche quali età avanzata, digiuno, malnutrizione, patologiche quali malattie sistemiche, e iatrogene quali amiodarone , propranololo, mezzi di contrasto iodati , possono alterare la funzionalità tiroidea, in quanto riducono la conversione periferica della T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub>. Sono pazienti con caratteristiche cliniche e alterazioni della funzione tiroidea sfumate: si riscontra una riduzione della T<sub>3</sub> totale sierica, , una T<sub>4</sub> totale sierica normale o ridotta e livelli sierici di TSH variabili. Tale patologia è denominata Low T<sub>3</sub> Syndrome.

Nel caso di monitoraggio di pazienti nel tempo, per esempio nel controllo di terapia sostitutiva, la variazione del valore di TSH assume un significato clinico quando la differenza tra due

determinazioni analitiche successive e' uguale o superiore a 0,75 mUI/L ( valore proposto dalle linee guida NACB).

### *Marcatore tumorali*

---

#### *La Tireoglobulina*

---

La Tireoglobulina (Tg) viene esclusivamente prodotta dalle cellule tiroidee. Il suo livello ematico aumenta normalmente dopo la palpazione della tiroide, nel gozzo, nell'ipertiroidismo, nell'ipotiroidismo, nelle infiammazioni ed infezioni tiroidee, nelle emorragie intraghiandolari. Di conseguenza la Tireoglobulina serica, quando la tiroide è integra ed anche dopo tiroidectomia subtotale, non può essere un marker tumorale (anche se il suo livello serico è altissimo) .Ha un grandissimo valore dopo tiroidectomia totale per Carcinoma differenziato della tiroide e successiva distruzione dei residui ghiandolari con Iodio131. Dopo i trattamenti sopra descritti un incremento della Tireoglobulina indica sempre persistenza o recidiva tumorale . Quindi la Tireoglobulina diviene un marker tumorale, con un grandissimo valore nella valutazione del decorso di un paziente operato, solo quando la tiroide non c'è più!.

#### *La Calcitonina*

---

La calcitonina e' un peptide di 32 aminoacidi , viene prodotta dalle cellule C parafollicolari neuroendocrine della tiroide ed è un ormone ipocalcemizzante ed ipofosforizzante che partecipa all'omeostasi del calcio.

La determinazione dei livelli serici è di fondamentale importanza nella diagnosi e nel monitoraggio del carcinoma midollare della tiroide. Viene dosata sia in condizioni basali sia dopo stimolo con pentagastrina .

Il dosaggio della calcitonina e' utilizzato anche nel follow-up delle neoplasie endocrine multiple (MEN tipo II) ed è uno dei pochi marcatori tumorali che possono essere utilizzati per la diagnosi primaria.

E' possibile riscontrare un aumento dei livelli di calcitonina anche in altre patologie tumorali come i carcinomi polmonari, i carcinoma della mammella e tumori insulari. Inoltre un incremento è riscontrabile anche in situazioni non tumorali come : pancreatiti, tiroiditi, insufficienza renale, ipergastrinemia ( sindrome di Zollinger-Ellison) ed anemia perniziosa .

#### *Iodio urinario*

---

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 µg/die, la quantità ottimale è compresa fra 150

e 300 µg/die, tuttavia in condizioni particolari (gravidanza, allattamento o pubertà) queste quantità sono superiori. La iodiuria è il miglior indice di laboratorio della concentrazione plasmatica dello iodio. La scarsità di iodio condiziona negativamente la sintesi degli ormoni tiroidei, da cui deriva un incremento dell'attività ipotalamo-ipofisaria con aumentata secrezione di TSH, responsabile della comparsa di gozzo.

Il valore della iodiuria costituisce pertanto 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.

#### **CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI DEFICIT DI IODIO**

---

in base all'escrezione urinaria giornaliera (secondo OMS)

Lieve	50-99 µg/l	eutiroidismo
-------	------------	--------------

Moderato	25-49 µg/l	ipotiroidismo subclinico
Severo	< 20 µg/l	ipotiroidismo

### *Anticorpi antitiroidei*

---

#### Anticorpi antitiroglobulina (AbTg)

La tiroglobulina (Tg) è una glicoproteina dimerica sintetizzata dalle cellule dei follicoli tiroidei e contenuta nella colloide. E' la proteina precursore per la sintesi degli ormoni della tiroide. Per la sua localizzazione isolata rispetto al sistema immune ha caratteristiche spiccate di autoantigene. La presenza in circolo di anticorpi (IgG) anti-tiroglobulina è un marcatore tipico della tiroidite di Hashimoto. L'azione di questi anticorpi sulla tiroide può portare alla distruzione funzionale della ghiandola.

Gli Anticorpi Anti-Tiroglobulina (AbTg) si riscontrano nelle malattie della tiroide, in particolare nel caso di:

- tiroidite cronica
- ipotiroidismo
- morbo di Graves - Basedow
- altre patologie autoimmuni (es. anemia perniciososa)

#### *Anticorpi anti tiroperossidasi tiroidea (AbTPO)*

---

La perossidasi tiroidea è una glicoproteina localizzata nel citoplasma della cellule follicolari della tiroide; è la principale componente della cosiddetta frazione microsomiale con caratteristica di autoantigene. Il test specifico per gli anticorpi anti perossidasi ha migliore sensibilità e specificità della ricerca degli anticorpi anti-microsomi. Il test, associato solitamente alla ricerca degli anticorpi anti-tiroglobulina, è utile nella valutazione degli ipertiroidismi (positivo in > 50% dei casi), delle tiroiditi autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, positivo in > 80% dei casi). Titoli di anticorpi aumentati si osservano anche in carcinomi della tiroide, in altre malattie autoimmuni (LE, Artrite reumatoide, Anemia perniciososa). Circa il 10% delle persone normali possono avere Anti-TPO a basso titolo senza alcun segno di malattia; la percentuale è più alta nelle donne ed aumenta con l'età.

Le tecniche più comunemente utilizzate per la ricerca di autoanticorpi anti-tiroide sono state: test di precipitazione, agglutinazione al lattice, emoagglutinazione ed immunofluorescenza. Negli ultimi anni sono state messe a punto metodiche ELISA, e chemiluminescenza

Gli autoanticorpi anti tiroide sono diretti verso tre principali antigeni: tiroperossidasi (TPO), tiroglobulina (TG) e recettore TSH (TR).

Esistono ipotesi segnalate anche dalle linee guida della NACB per cui alti livelli di TPO-ab potrebbero inoltre essere associati a rischio di aborto e a insuccesso di procedure di fecondazione in vitro. Inoltre non vi è per ora alcun significato clinico di TPO-ab e TG-ab positivi in soggetti sani.

Nel follow up dei pazienti con autoimmunità tiroidea è sconsigliato il monitoraggio indiscriminato degli autoanticorpi, considerando che la terapia influisce sulle conseguenze e non sulla causa della malattia.

Il dosaggio di TG-ab non è suggerito nella diagnosi di autoimmunità tiroidea, in quanto soggetti positivi per TG-ab, ma negativi per TPO-ab sono raramente affetti da disfunzioni tiroidee. E' quindi suggerito, dalle linee guida, di dosare esclusivamente i TPO-ab nella diagnosi di malattia autoimmune della tiroide. E' però da notare che esiste una quota piccola, ma non trascurabile (circa 5%), di pazienti con tiroidite autoimmune che hanno positività esclusivamente per TG-ab. Tale fenomeno sarebbe più evidente nelle zone (come l'Italia) in cui tuttora persiste una lieve carenza iodica. E' indicato proporre l'uso dei Tgab come test di conferma di secondo livello in pazienti con sospetto clinico ed ecografico di tiroidite autoimmune. Il dosaggio di TG-ab acquista notevole importanza nel follow up di pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato. Infatti i TG-ab

possono interferire coi dosaggi della tireoglobulina che rappresenta il marcatore tumorale chiave nel follow up post chirurgico di tali pazienti. Dal momento che un aumento della tireoglobulina indica una ripresa di malattia e che una positività anche se molto lieve di TG-ab può interferire col dosaggio della tireoglobulina, la sensibilità dei metodi è di cruciale importanza. Nei pazienti positivi per Tgab nei quali quindi il dosaggio della tireoglobulina non potrà costituire un indicatore affidabile si potranno utilizzare controlli seriati degli stessi TG-ab come sostituto marcatore. Infatti in pazienti TG-ab positivi, una tiroidectomia totale ne indurrà una progressiva scomparsa. Un eventuale successivo innalzamento dei titoli TGA-ab indicherà una recidiva di malattia.

#### *Anticorpi anti recettore TSH (TR-ab)*

Si distinguono TR-ab inibitori e stimolatori. TR-ab stimolatori sono implicati nella patogenesi dell'ipertiroidismo nella malattia di Basedow. I test di cui oggi si raccomanda l'uso (seconda generazione), che misurano l'inibizione che il siero del paziente è in grado di indurre sul legame fra TSH marcato e preparazioni di recettore di TSH umano ricombinante, non distinguono quindi fra anticorpi stimolatori e inibitori. Peraltro, la sensibilità e la specificità della diagnosi di morbo di Basedow, risultano comunque molto alti (>98%) rispetto ai controlli non affetti da tireopatia autoimmune.

Esiste una quota di positività di circa il 5% nei soggetti con tiroidite autoimmune (riferibile quindi alla presenza di Ab bloccanti). L'introduzione delle metodiche di seconda generazione ha reso obsolete le metodiche che impiegavano preparazioni di TSH bovino. Recentemente è stata sviluppata una nuova modalità di dosaggio (third generation assay) che misura, invece, l'inibizione che gli anticorpi presenti nel siero del paziente inducono sul legame tra un anticorpo monoclonale stimolante marcato e il recettore del TSH. Questa metodica sarebbe, pertanto, in grado di dosare i soli anticorpi stimolanti il recettore del TSH (informazione quest'ultima in realtà già, almeno in parte, comprensibile dal quadro e dal sospetto clinico avanzato) I tentativi di predire il decorso di malattia di Basedow tramite TR-ab, sono stati finora deludenti. A completamento di ciclo terapeutico con tireostatici infatti l'assenza di TR-ab nel siero non garantisce la remissione, mentre un titolo particolarmente alto indica un'alta probabilità di futura recidiva.

Il dosaggio di TR-ab in gravidanza è fortemente consigliato dalla linea guida in donne con patologia autoimmune tiroidea, in relazione al rischio di disfunzioni tiroidee transitorie nel neonato, da passaggio transplacentare di anticorpi materni. Di particolare significato in tal senso risulta la positività di TR-ab nel terzo trimestre di gravidanza, in relazione al rischio di ipertiroidismo neonatale.

#### *Bibliografia della diagnostica di laboratorio delle disfunzioni tiroidee*

---

S. Morbellia, E. Orunesu, G. Pescec, M. Bagnasco  
IJLaM 2006; 2

Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, Taluno H, Matsui I, Sarui H, Yasuda K. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. Clin Endocrinol 1994; 41:365-70.

Villalta D, Orunesu E, Tozzoli R, Montagna P, Pesce G, Bizzaro N et al. Analytical and diagnostic accuracy of "second generation" assays for thyrotrophin receptor antibodies with radioactive and chemiluminescent tracers. J Clin Pathol 2004; 57:378-82.

Costagliola S, Morgenthaler G, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotrophin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves disease. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:90-7.

Rees Smith B, Bolton J, Young S, Collyer A, Weeden A, Bradbury J et al. A new assay for thyrotrophin receptor

autoantibodies. Thyroid 2004; 14:830-5.

### *Bibliografia TSH reflex*

---

1) Stockigt J.R. "Serum thyrotropin.." in Werner and Ingbar's "THE THYROID- J.R. Lippincot Company eds -1991 pag 463-485

2) AA.vv.

Appropriatezza degli esami per al funzione tiroidea in "Appropriatezza prescrittiva degli esami di laboratorio " Regione Piemonte -2009 pag 11-14

3) Toffalori E., Dematte'S., Caciagli P.  
Il TSH Rileso : I Problemi  
RIMel,/IJLam 2009;5 (Suppl)

4) Maestri E, Ciardullo AV, Magrini N.

Raccomandazioni per la Diagnostica delle malattie tiroidee. Piano Nazionale Linee Guida ,Istituto superiore della Sanità,2003

## IMAGING ECOGRAFICO DEI NODULI TIROIDEI

---

### Caratteristiche morfostrutturali dei noduli tiroidei

---

Composizione: in base al rapporto tra componente solida e cistica, il nodulo viene definito come solido, prevalentemente solido, misto (solido e cistico), prevalentemente cistico e cistico (1,2). Un nodulo viene definito spongiforme quando costituito dall'aggregazione di multiple componenti microcistiche per oltre il 50% del volume del nodulo (2).

Ecogenicità : viene definita sulla base del confronto tra l'ecostruttura del parenchima tiroideo e dei muscoli pretiroidei. Il nodulo viene definito come *marcatamente ipoecogeno* (pattern relativamente ipoecogeno rispetto ai muscoli pretiroidei), *ipoecogeno* (pattern relativamente ipoecogeno rispetto al parenchima tiroideo), *isoecogeno* (pattern isoecogeno rispetto al parenchima tiroideo) o *iperecogeno* (pattern relativamente iperecogeno rispetto al parenchima tiroideo) (2).

Forma: il nodulo viene definito come "da ovalare a tondo" quando il diametro a-p è uguale od inferiore al diametro trasverso misurato su un piano trasversale o longitudinale, oppure come "più alto che largo" quando il diametro a-p è maggiore del diametro trasverso misurato su un piano trasversale o longitudinale, oppure irregolare quando il nodulo non è nessuno dei precedenti (2).

Dimensioni : la misura deve essere effettuata nei 3 diametri; i calipers devono includere eventuale alone ipoecogeno (1,3).

Contorni: ben definiti, spiculati o scarsamente definiti (2). Un nodulo viene considerato a margini scarsamente definiti quando più del 50 % dei suoi margini sono scarsamente demarcati (7). La variabilità inter-osservatore nel classificare i margini di un nodulo e la più grande tra tutte le caratteristiche ecografiche e pertanto ha una limitata utilità (11). Un alone perinodulare è stato descritto come un sottile rim ipoecogeno che circonda il nodulo e si pensa sia prodotto da una pseudo-capsula di tessuto connettivo fibroso, da parenchima tiroideo compresso o da infiltrati infiammatori cronici (7,11). Un alone ipoecogeno uniforme perinodulare è altamente suggestivo di benignità con una specificità del 95%. Tuttavia, all'ecografia, l'alone è assente in più della metà di

tutti i noduli tiroidei benigni. Inoltre il 10-24% dei carcinomi papillari ha un alone completo o incompleto (7).

**Calcificazioni:** possono riscontrarsi sia nella patologia tiroidea benigna che maligna. Possono essere classificate come microcalcificazioni, macrocalcificazioni e calcificazioni periferiche (7). Le *micro calcificazioni* sono definite come spots iperecogeni  $\leq 1$  mm, troppo piccoli da indurre cono d'ombra posteriore, da differenziare rispetto alle puntiformi iperecogenicit  dotate di artefatto "a coda di cometa" comunemente riscontrate nei noduli benigni cistici o parzialmente cistici. Per *macrocalcificazioni* si intendono spots iperecogeni  $> 1$ mm che causano sbarramento acustico posteriore (1,2,3,7). Possono coesistere con le microcalcificazioni nel carcinoma papillare e sono il tipo pi  comune di calcificazioni nei carcinomi midollari.

Le calcificazioni periferiche sono pi  comunemente riscontrate nel gozzo multinodulare ma possono osservarsi anche nella patologia maligna. Possono osservarsi anche grosse calcificazioni distrofiche con morfologia irregolare, espressione di necrosi tissutale, comunemente osservate nel gozzo multinodulare, ma che, se presenti in un nodulo solitario, possono associarsi a malignit  in circa il 75% dei casi (7).

**Vascolarizzazione:** l'Eco-color-doppler   stato valutato come strumento diagnostico per predire il cancro tiroideo con l'ipotesi che un flusso disposto prevalentemente alla periferia del nodulo sia suggestivo per benignit  mentre un flusso prevalentemente localizzato nella porzione centrale del nodulo sia suggestivo di malignit . I risultati di questi studi sono misti con alcuni autori che sostengono l'utilit  dell' Eco-color doppler ed altri che sostengono che l'Eco-color-doppler non migliora l'accuratezza diagnostica (1).

Sono stati descritti quattro pattern di vascolarizzazione delle principali tireopatie, diffuse o nodulari:

- pattern I: assenza di apprezzabile segnale colore;
- pattern II: presenza di segnale colore alla periferia della lesione nodulare;
- pattern III: presenza di segnale colore all'interno della lesione nodulare (IIIa), il pi  delle volte coesistente con flusso marginale (IIIb);
- pattern IV: segnale colore presente e diffuso in tutta la ghiandola (12)

## Segni ecografici di malignit 

---

Nessuna caratteristica ecografica ha sia un'alta sensibilit  che un alto valore predittivo positivo (VPP) per il cancro della tiroide (1,4,6,7,8). Il segno ecografico con la maggior sensibilit    l'aspetto solido del nodulo (69-75%) ma il suo VPP   debole (15-27%). Il segno con il miglior VPP (41,8-94,2%)   la presenza di microcalcificazioni che pero sono presenti nel 26,1-59,1% dei noduli maligni (bassa sensibilit ) (10).

La combinazione di pi  fattori migliora in parte il VPP dell'ecografia. In particolare un nodulo prevalentemente solido ( $<25\%$  cistico) con microcalcificazioni ha circa il 31,6% di probabilit  di essere maligno mentre un nodulo prevalentemente cistico ( $>75\%$  cistico) privo di microcalcificazioni ha circa l'1% di probabilit  di essere maligno (1).

- Aspetto solido: i noduli solidi o prevalentemente solidi hanno un aumentato rischio di malignit  rispetto ai noduli misti o prevalentemente cistici. (1).

- Pattern ipoecogeno: include circa il 50% dei noduli benigni e la maggior parte dei noduli maligni. La specificit  aumenta se si considerano unicamente i noduli marcatamente ipoecogeni (ipoecogeni rispetto ai muscoli pretiroidei) (2,7).

- "Pi  alto che largo": i noduli maligni crescono attraverso i normali piani tissutali mentre i noduli benigni si sviluppano parallelamente ai normali piani tissutali (2).

- Dimensioni : le dimensioni non rappresentano un indicatore di malignit , in quanto   stato dimostrato che la probabilit  di malignit  in un nodulo tiroideo   indipendente dalle dimensioni. Inoltre mentre i tumori tiroidei riscontrati in pazienti con multipli noduli sono spesso nel nodulo dominante o di maggiori 3 dimensioni, in circa 1/3 dei casi si verificano in un nodulo non

dominante. Da ciò consegue che sottoporre a FNAB solo i noduli dominanti porterà a diagnosticare solo i 2/3 dei tumori tiroidei in questi pazienti.

- Microcalcificazioni: la presenza di microcalcificazioni triplica il rischio di malignità.

Rappresentano multipli corpi psammomatosi calcificati tipici del carcinoma papillare (1).

- Ipervascularizzazione intranodulare: definita come una maggior quantità di vasi nel nodulo rispetto al parenchima tiroideo non nodulare e come una maggior quantità di vasi al centro del nodulo rispetto alla sua periferia (3).

Table 1

Summary of sonographic features of thyroid nodules

	Echogenicity	Rim	Vascularity	Calcifications	Cyst Component	Special Distinguishing Findings
Papillary cancer	Usually hypoechoic	Ill defined more worrisome; can be well defined	Usually hypervascular compared with rest of thyroid; pattern not reliable indicator	May see coarse calcifications or microcalcifications	Usually less than 50%	Microcalcifications
Follicular cancer	Usually hypoechoic	Well defined	—	—	No	Pseudotestide
Medullary cancer	—	—	—	Central coarse calcification	—	May see central coarse calcification
Anaplastic cancer	Heterogeneous	Ill defined	Internal vascularity	Various types	May see internal necrotic change	Invasion of adjacent structures
Lymphoma	Hypoechoic	—	Hypovascular	No	May see cystic necrosis	Increased through transmission
Degenerating adenoma: hemorrhagic degeneration	Variable	Well defined	Yes	May see thin rim eggshell calcification	May be present	Colloid crystals (echogenic foci with ring down)
Cystic degeneration	Variable	Well defined	Variable	—	>75% cystic	—

*Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement -Radiology 2005; 237:794–800*

## CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI NODULI TIROIDEI

### Box 1 Causes of Thyroid Nodules

Benign nodular goiter  
 Chronic lymphocytic thyroiditis  
 Simple or hemorrhagic cysts  
 Follicular adenomas  
 Subacute thyroiditis  
 Papillary carcinoma  
 Follicular carcinoma  
 Hürthle cell carcinoma  
 Poorly differentiated carcinoma  
 Medullary carcinoma  
 Anaplastic carcinoma  
 Primary thyroid lymphoma  
 Sarcoma, teratoma, and miscellaneous tumors  
 Metastatic tumors

*AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines – Endocr Pract. 2010; 16 (Suppl 1)*

### *Nodulo iperplastico (o colloidale o adenomatoso)*

Lesione tiroidea più comune. La produzione di ormoni tiroidei (T3 e T4) dalle cellule epiteliali del follicolo tiroideo è regolata dal rilascio del TSH da parte dell'ipofisi. Una compromessa o deficitaria sintesi di ormoni tiroidei produce un innalzamento dei valori del TSH che a sua volta

determina ipertrofia ed iperplasia delle cellule follicolari. L'aspetto ecografico dei noduli iperplastici è molto variabile. Nella maggior parte dei casi sono isoecogeni ma possono essere anche ipoecogeni e comunemente vanno incontro a degenerazione cistica ed emorragica. La degenerazione dei noduli iperplastici può condurre alla formazione di grossolane calcificazioni intranodulari o di calcificazioni periferiche a "guscio d'uovo". Il termine gozzo viene impiegato quando vi è un incremento globale delle dimensioni della ghiandola tiroidea.

### *Carcinoma papillare*

---

Rappresenta circa il 75-80% dei tumori maligni della tiroide. Si tratta tipicamente di tumori a crescita lenta e con prognosi eccellente. Dal punto di vista istologico, caratteristica è la presenza di corpi psammomatosi.

Ecograficamente si tratta di tumori solidi (87%) e ipoecogeni (86%) rispetto al parenchima tiroideo circostante. L'aspetto ecografico più specifico è la presenza di spots ecogeni, puntiformi, privi di cono d'ombra posteriore, denominati microcalcificazioni, che si pensa rappresentino calcificazioni distrofiche associate con i corpi psammomatosi (4).

### *Neoplasie follicolari*

---

Rappresentano circa il 5-10% di tutti i noduli tiroidei. La differenziazione tra adenoma e carcinoma follicolare si basa sulla presenza di invasione capsulare o vascolare all'esame istologico e pertanto non può essere fatta ecograficamente o sulla base dell'esame citologico dopo FNA (4,9). Ecograficamente gli adenomi o carcinomi follicolari sono di solito lesioni capsulate, solitarie, spesso con un alone ipoecogeno periferico rappresentante la capsula fibrosa. L'ecogenicità è variabile e tali noduli possono essere iper-, ipo- o isoecogeni. Il carcinoma a cellule di Hürthle rappresenta una variante del carcinoma follicolare (4).

### *Carcinoma midollare*

---

Tumore neuroendocrino originante dalle cellule parafollicolari C localizzate nei 2/3 superiori della tiroide.

Associato alla sindrome MEN2A dove, nell'80% dei pazienti affetti, rappresenta la manifestazione iniziale.

Nell'80% dei casi si manifesta tuttavia sporadicamente. Ecograficamente si tratta di noduli tipicamente solidi, ipoecogeni, spesso con grossolane calcificazioni centrali (4).

### *Carcinoma anaplastico*

---

Tumore raro ma estremamente aggressivo. Si tratta generalmente di tumori di grosse dimensioni (almeno 5-10 cm), fissi, duri. L'aspetto ecografico è eterogeneo. Possono osservarsi calcificazioni intranodulari e aree cistiche o necrotiche. Comune la presenza di macroadenopatie (4).

### *Linfoma*

---

Poco comune (< 5% di tutti i tumori maligni della tiroide). Nella maggior parte dei casi si tratta di Linfomi non-Hodgkin. Possono insorgere sulla base di un quadro di tiroidite di Hashimoto. Ecograficamente il linfoma tiroideo è caratteristicamente molto ipoecogeno con pattern pseudocistico (4).

### *Metastasi tiroidee*

---

Rare. Aspetto ecografico aspecifico, si tratta di solito di noduli solidi, non calcifici e ipoecogeni (4)

**Table 1**  
Summary of sonographic features of thyroid nodules

	Echogenicity	Rim	Vascularity	Calcifications	Cyst Component	Special Distinguishing Findings
Papillary cancer	Usually hypoechoic	Ill defined more worrisome; can be well defined	Usually hypervascular compared with rest of thyroid; pattern not reliable indicator	May see coarse calcifications or microcalcifications	Usually less than 50%	Microcalcifications
Follicular cancer	Usually hypoechoic	Well defined	—	—	No	Pseudotestide
Medullary cancer	—	—	—	Central coarse calcification	—	May see central coarse calcification
Anaplastic cancer	Heterogeneous	Ill defined	Internal vascularity	Various types	May see internal necrotic change	Invasion of adjacent structures
Lymphoma	Hypoechoic	—	Hypovascular	No	May see cystic necrosis	Increased through transgression
Degenerating adenoma: hemorrhagic degeneration	Variable	Well defined	Yes	May see thin rim eggshell calcification	May be present	Colloid crystals (echogenic foci with ring down)
Cystic degeneration	Variable	Well defined	Variable	—	>75% cystic	—

*Ultrasound of Thyroid Nodules - Ultrasound Clin 4 (2009) 87–103*

### Lo studio ecografico dei linfonodi laterocervicali nei pazienti con neoplasia tiroidea

L'ecografia rappresenta la metodica più sensibile nel diagnosticare le metastasi linfonodali. Il linfonodo normale ha tipicamente una morfologia allungata, ovale o a forma di rene. Ciascun linfonodo è circondato da una capsula di tessuto connettivo. La porzione periferica del linfonodo, denominata corteccia, contiene la maggior parte dei follicoli linfoidi. Questa porzione dominante è tipicamente ipoecogena, meno comunemente isoecogena rispetto ai tessuti molli circostanti. La porzione più interna del linfonodo, denominata midollare, è costituita da spazi sinusoidali ripieni di liquido e cordoni midollari (6). Mentre i linfatici afferenti entrano nel linfonodo dalla regione periferica-corticale, i linfatici efferenti e la circolazione ematica utilizzano una struttura di accesso posta centralmente e definita ilo linfonodale. Ecograficamente l'ilo è tipicamente una struttura ecogena. Le differenti vie di accesso degli agenti patogeni al linfonodo spiegano i differenti aspetti macro e microscopici che i linfonodi assumono nelle diverse patologie (12).

Varie caratteristiche ecografiche sono state descritte al fine di differenziare i linfonodi normali da quelli metastatici tra cui l'aumento di dimensioni, la forma rotonda, l'assenza di ilo ecogeno centrale, l'iperecogenicità, la presenza di modificazioni cistiche, di calcificazioni e l'aumentata vascolarizzazione (5,7).

Le dimensioni non rappresentano da sole un criterio per definire metastatico un linfonodo in quanto i linfonodi immunoreattivi possono essere voluminosi mentre quelli metastatici possono avere dimensioni nei limiti. I linfonodi metastatici tipicamente presentano una morfologia tondeggianti con rapporto diametro breve/diametro lungo > di 0.5. L'assenza di ilo ecogeno aumenta il sospetto di localizzazione metastatica anche se la sua presenza non la esclude (5). In una fase precoce infatti si ha l'infiltrazione della porzione periferica del linfonodo con conseguente perdita dell'ipoecogenicità corticale che diventa iperecogena. L'ecogenicità ilare può pertanto essere inizialmente conservata e le cellule maligne appariranno come piccoli foci iperecogeni nel contesto della corticale ipoecogena. Con il progressivo sovvertimento strutturale il linfonodo assume un aspetto maggiormente eterogeneo con presenza di calcificazioni intranodali e necrosi cistica (11). I linfonodi metastatici possono, inoltre, dimostrare un pattern di vascolarizzazione anomalo, come per es. un'aumentata vascolarizzazione periferica con o senza vascolarizzazione centrale. Il coinvolgimento tumorale può determinare dislocamento delle strutture vascolari ilari o produrre aree avascolari o con vascolarizzazione anarchica. L'aspetto iperecogeno, la presenza di calcificazioni e le modificazioni cistiche sono caratteristiche altamente suggestive di coinvolgimento secondario del linfonodo, in particolare da tumore papillare (5).

## Indicazioni alla esecuzione dell'agoaspirato ecoguidato (FNAB)

Il 26-27 ottobre 2004, la Society of Radiologists in Ultrasound ha convocato vari specialisti in differenti discipline mediche per raggiungere un'uniformità di vedute sulla gestione dei noduli tiroidei identificati ecograficamente, sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili al momento della conferenza. La decisione di eseguire un FNAB spetta in ultima analisi al clinico sulla base delle circostanze individuali. Il fine, nel decidere se eseguire o meno l'FNAB, è quello di determinare se un nodulo è benigno o maligno.

Attualmente non ci sono ancora dati sufficienti per rispondere alle seguenti domande: 1) la diagnosi di microcarcinomi (<1 cm) o anche di neoplasie inferiori a 2 cm migliora l'aspettativa di vita in considerazione del fatto che il cancro tiroideo tende a crescere lentamente e che la maggior parte di questi pazienti ha una prognosi eccellente? 2) i benefici di rimuovere un tumore papillare < 1cm compensano i rischi di sottoporre più pazienti ad intervento chirurgico? 3) se le raccomandazioni conducessero ad un aumento del numero di FNAB di noduli tiroidei e conseguentemente di interventi chirurgici, quali sarebbero le conseguenze dal punto di vista del rapporto costi-benefici e come dovrebbero essere tenuti in conto i costi?

Le indicazioni sono state poste per noduli di dimensioni uguali o maggiori ad 1 cm, in relazione sia al fatto che non è noto se la diagnosi di tumori di dimensioni inferiori migliori l'aspettativa di vita, sia al fatto che includere noduli di dimensioni inferiori porterebbe ad un eccessivo numero di FNAB. Per noduli con caratteristiche ecografiche di malignità la soglia dimensionale è più bassa, in particolare per le caratteristiche di malignità più suggestive come per es. le microcalcificazioni.

**TABLE 2**  
**Recommendations for Thyroid Nodules 1 cm or Larger in Maximum Diameter**

US Feature	Recommendation
Solitary nodule	
Microcalcifications	Strongly consider US-guided FNA if $\geq 1$ cm
Solid (or almost entirely solid) or coarse calcifications	Strongly consider US-guided FNA if $\geq 1.5$ cm
Mixed solid and cystic or almost entirely cystic with solid mural component	Consider US-guided FNA if $\geq 2$ cm
None of the above but substantial growth since prior US examination	Consider US-guided FNA
Almost entirely cystic and none of the above and no substantial growth (or no prior US)	US-guided FNA probably unnecessary
Multiple nodules	Consider US-guided FNA of one or more nodules, with selection prioritized on basis of criteria (in order listed) for solitary nodule*

Note.—FNA is likely unnecessary in diffusively enlarged gland with multiple nodules of similar US appearance without intervening parenchyma. Presence of abnormal lymph nodes overrides US features of thyroid nodule(s) and should prompt US-guided FNA or biopsy of lymph node and/or ipsilateral nodule.

\* Panel had two opinions regarding selection of nodules for FNA. The majority opinion is stated here.

*Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound*

*Consensus Conference Statement -*

*Radiology 2005; 237:794–800*

Alcuni quesiti sono rimasti senza risposta ed in particolare:

- Cosa si intende per “crescita sostanziale”? in particolare in un nodulo già sottoposto a FNA con esito negativo dopo quanto tempo bisognerebbe considerare di ripetere l'FNA? Quali misure

dovrebbero essere considerate nel monitorarne la crescita?: diametro massimo, diametro medio volume?

In un paziente con multipli noduli quali e quanti noduli dovrebbero essere sottoposti a FNA ecoguidato?

In pazienti con multipli noduli andrebbero escogitate strategie per il follow-up.

- Esistono altre caratteristiche ecografiche che potrebbero essere utilizzate per dimostrare la benignità di un nodulo, evitando così di sottoporre a FNA altri pazienti oltre a quelli con noduli pressoché interamente cistici? Esistono combinazioni di caratteristiche ecografiche che potrebbero aiutare nella gestione diretta?

- qual è il rapporto costo-beneficio dei vari approcci nella diagnosi dei noduli solitari o multipli?

(1)

L'American Association of Clinical Endocrinologists, l'Associazione Medici Endocrinologi e l'European Thyroid Association hanno proposto le seguenti indicazioni all'esecuzione di FNAB:

- Noduli di dimensioni > 1 cm solidi o ipoecogeni all'ecografia

- Noduli di qualsiasi dimensioni con caratteristiche ecografiche suggestive di crescita extracapsulare o interessamento metastatico dei linfonodi latero-cervicali

- Noduli di qualsiasi dimensione in pazienti con anamnesi positiva per pregressa irradiazione del collo nell'infanzia o nell'adolescenza; familiarità di primo grado per tumore papillare, tumore midollare o sindrome MEN-2; pregressa chirurgia della tiroide per neoplasia; aumento dei valori di calcitonina in assenza di fattori intercorrenti

- Noduli di dimensioni < 1 cm con caratteristiche ecografiche di malignità; la coesistenza di 2 o più criteri ecografici sospetti aumenta notevolmente il rischio di malignità

- Noduli caldi alla scintigrafia dovrebbero essere esclusi da FNAB

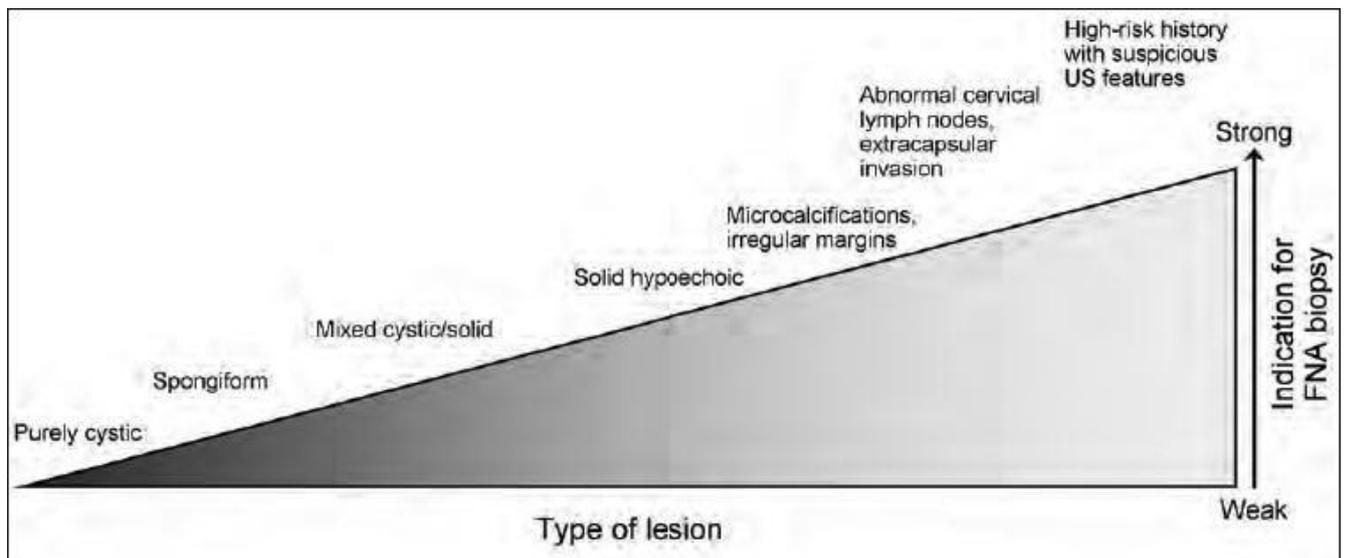


Fig. 2. Strength of indication for fine-needle aspiration (FNA) biopsy of thyroid nodules on the basis of ultrasonography (US) findings. AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines – *Endocr Pract.* 2010; 16 Suppl (1)

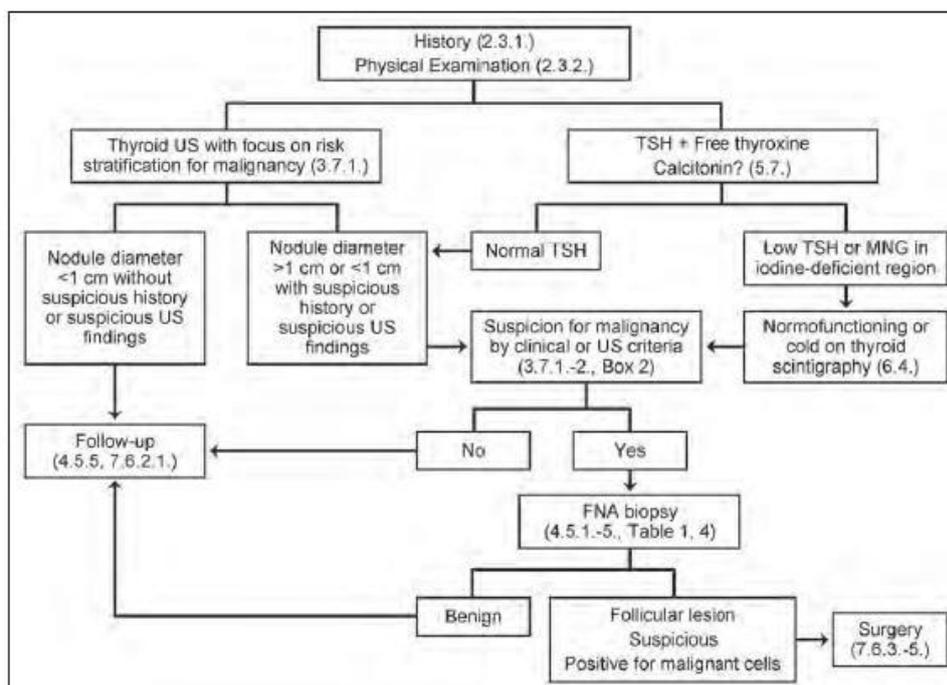


Fig 1. Flowchart indicating a scheme for the diagnosis and management of palpable thyroid nodules. Associated Key Recommendations shown in parentheses. FNA, fine-needle aspiration; MNG, multinodular goiter; TSH, thyrotropin; US, ultrasonography.

*AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines – Endocr Pract. 2010; 16 Suppl (1)*

## Bibliografia

- 1) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237:794-800
- 2) Moon-Jin M, Jung SL, Lee JH et al. Benin and malignant thyroid nodules: US differentiation- Multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762-770
- 3) Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM et al. Conduite a tenir devant un nodule thyroïdien : ecographie, cytoponction. *J Radiol* 2009 ; 90 :362-70
- 4) Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Ultrasound Clin* 2009; 4:87-103
- 5) Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Neuroimag Clin N Am* 2008; 18: 479-489
- 6) Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi AND European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1)
- 7) Hoang JK, Lee WK, Lee M et al. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847-865
- 8) Bonavita JA, Mayo J, Babb J. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone?. *AJR* 2009; 193: 207-213
- 9) Ozel A, Colakoglu B, Mousavi H. Ultrasonographic features of benign nodules, follicular lesions and malignant nodules in the thyroid diagnosed mainly by fine needle aspiration biopsy. *J Med Ultrasound* 2009; 17(4): 200-206
- 10) Leenhardt L. Conduite a tenir devant un nodule thyroïdien. *J Radiol* 2009 ; 90 : 354-61
- 11) Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 401-417
- 12) Rabbia C, Matricardi L. *Eco-Color-Doppler vascolare*. Torino, Edizioni Minerva Medica 2006

## LA DIAGNOSI CITOLOGICA DEL NODULO TIROIDEO

---

Con il termine di FNAC (*Fine Needle Aspiration Cytology*) s'intende un prelievo citologico eseguito mediante un ago definito "sottile" (a partire da 22G), con o senza aspirazione. Non richiede alcuna preparazione speciale, né anestesia; i pazienti non devono essere a digiuno e di solito possono tornare a casa o al lavoro dopo il prelievo, senza alcuna conseguenza negativa. Il prelievo va eseguito preferibilmente con l'ausilio dell'esame ecografico, soprattutto in caso di noduli multipli e di cisti con componenti solide aggettanti nel lume. In presenza di noduli solidi e molto vascolarizzati può essere consigliato il prelievo senza aspirazione. Il metodo di base utilizzato nell'Ambulatorio di Patologia Tiroidea dell'Ospedale S. Spirito di Casale Monferrato consiste nello striscio diretto su vetrini portaoggetti del materiale aspirato, in modo da ottenere due vetrini, uno asciugato all'aria (per eseguire una colorazione con MGG) e uno fissato con apposito spray (per effettuare la colorazione di Papanicolaou); l'ago viene quindi risciacquato in un apposito liquido per poter allestire ulteriori vetrini con tecniche di preparazione in strato sottile (*LBC, Liquid Based Cytology*), ed eventualmente ottenere un citoincluso (*cell block*), considerato supplementare e utile quando siano necessarie ulteriori colorazioni o indagini. Lo scopo principale della FNAC è di selezionare i pazienti con patologia nodulare della tiroide in funzione della terapia medica o chirurgica. La sua accuratezza nella diagnostica del nodulo tiroideo non funzionante, secondo i dati della letteratura, è del 95%. I parametri ideali di qualità prevedono una percentuale di falsi negativi < 2% e di falsi positivi < 3%. Il referto citologico dovrebbe essere descrittivo e, ove possibile, porre una conclusione diagnostica, preferibilmente corredata da un codice indicante una categoria di lesioni omogenee per rischio di malignità e opzione terapeutica. Quest'ultima rappresenta una indicazione di massima in quanto la diagnosi citologica deve essere valutata nel contesto degli esami clinici e strumentali.

### Le categorie diagnostiche:

---

#### *Tir 1. Non diagnostico.*

---

I referti "non diagnostici" non dovrebbero superare il 20% delle FNAC (e comunque è opportuno che siano al di sotto del 15%). Tale percentuale varia essenzialmente in relazione a fattori tecnici. I referti non diagnostici possono essere inadeguati e/o non rappresentativi. Si definisce inadeguato un campione mal strisciato e/o mal fissato e/o mal colorato, mentre non rappresentativo è un campione che non abbia un numero sufficiente di cellule appartenenti alla lesione per effettuare la diagnosi.

Si definisce adeguato un campione ben strisciato, fissato e colorato. Si definisce rappresentativo un preparato che contenga di norma un minimo di 6 gruppi di 10 cellule epiteliali ben conservate appartenenti alla lesione, preferibilmente su uno stesso vetrino. La diagnosi citologica va effettuata solamente su campioni rappresentativi e adeguati. Il giudizio di non adeguatezza e/o non rappresentatività andrebbe riportato nella refertazione con indicazione della causa.

#### *Tir 2. Negativo per cellule maligne*

---

Costituisce circa il 60-75% degli esami citologici. Include il gozzo colloidico-cistico, la tiroidite autoimmune (di Hashimoto) e la tiroidite granulomatosa (di De Quervain).

#### *Tir 3. Inconclusivo/indeterminato (Proliferazione Follicolare).*

---

Questa categoria è costituita da tutte le lesioni follicolari: iperplasia adenomatosa, adenoma, carcinoma follicolare microinvasivo, lesioni a cellule ossifile e alcuni casi della variante follicolare del carcinoma papillare. In questi casi la citologia non è in grado di fornire una conclusione diagnostica, che è possibile solo con l'esame istologico. Questa categoria costituisce circa il 20% degli esami citologici. In circa l'80% dei casi si tratta di lesioni benigne, mentre il 20% risulta

maligno all'esame istologico. Alcuni marcatori immunocitochimici (GAL-3, HBME-1, CK-19) possono aumentare l'accuratezza diagnostica e, sebbene non abbiano ancora raggiunto un comprovato valore predittivo, possono essere utilizzati seguendo rigorosi protocolli diagnostici finalizzati a una definizione alternativa tra casi positivi ai marcatori (da avviare alla verifica chirurgica) e casi negativi, meritevoli di follow-up. In Tir 3 possono rientrare anche alcuni casi con alterazioni citologiche troppo lievi per includerli nella categoria Tir 4, ma che non possono essere considerati sicuramente benigni (Tir 2). L'inclusione di questi casi nella categoria "a basso rischio" deve essere giustificata da un'adeguata descrizione nel referto.

#### *Tir 4. Sospetto di malignità*

---

Costituisce un gruppo eterogeneo di lesioni che presentano: a) solo poche cellule neoplastiche maligne e pertanto numericamente insufficienti a porre una diagnosi tanto impegnativa; b) atipie citologiche non sufficienti a porre con sicurezza la diagnosi di malignità; per lo più si tratta di sospetti carcinomi papillari. Questa categoria costituisce circa il 5% degli esami citologici.

#### *Tir 5. Positivo per cellule maligne.*

---

Comprende tutti i casi con citologia sicuramente diagnostica di neoplasia maligna (carcinoma papillare, midollare, anaplastico, linfoma e neoplasia metastatica). Costituisce il 5-15% dei risultati citologici. Il referto deve contenere un'adeguata descrizione citologica.

#### *Bibliografia*

---

- Ali SZ, Cibas ES: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer 2010  
Fadda G et al: Classificazione citologica dei noduli tiroidei. Pathologica 102 (5), 407-408, 2010

Accertamento della funzione tiroidea nell'individuo asintomatico (lo screening)

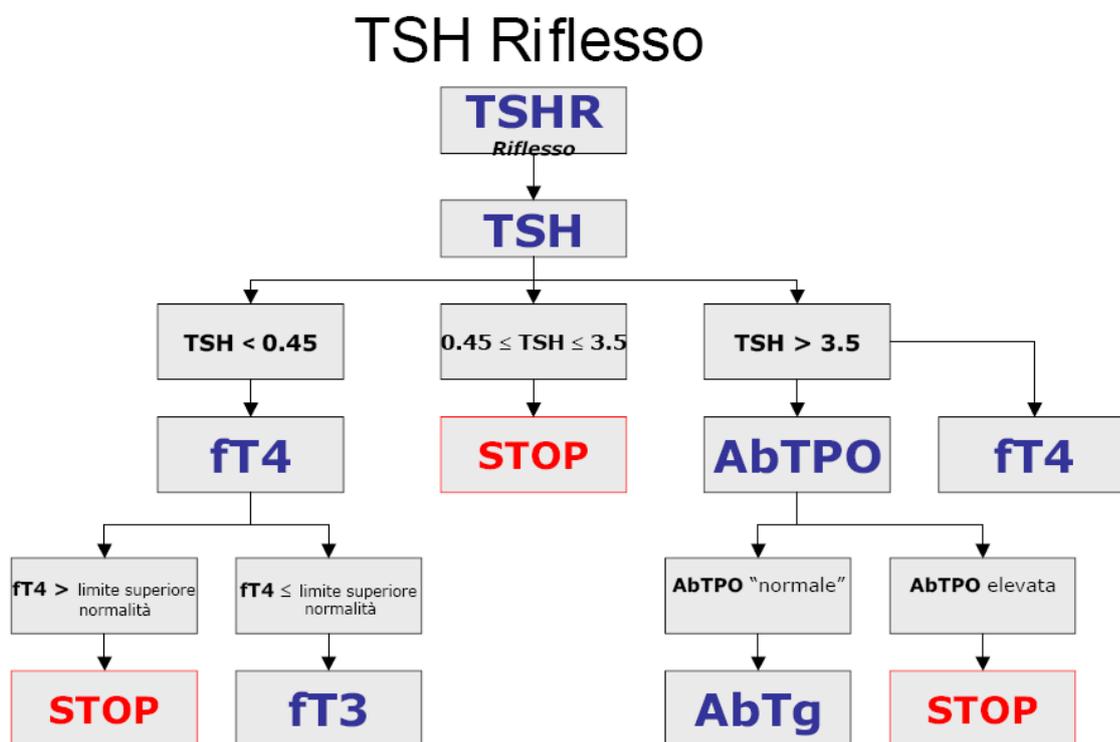
Scenario clinico

Accertamento di base sulla funzione tiroidea

(individui asintomatici - screening)

Esame da richiedere: TSH – R

Il protocollo proposto per il TSH riflesso è il seguente:



Gli unici falsi negativi o falsi positivi si riscontrano nei pazienti affetti da disfunzione ipofisaria o da malattie non tiroidee intercorrenti di un certo impegno, soprattutto negli anziani (eutiroid sick sindrome)

Come comportarsi di fronte al paziente con iperplasia tiroidea (gozzo) o nodulo tiroideo

Scenario clinico

Iperplasia tiroidea - gozzo

(riscontro visivo di gonfiore o senso soggettivo di ingombro al collo)

Esami da richiedere: TSH-R, ecografia

(se l'eco mostra noduli > 1 cm o morfologia sospetta: es. citologico)

Anticorpi anti-TPO (se TSH elevato o gozzo a superficie irregolare)

Scenario clinico

Nodulo tiroideo

Esami da richiedere: TSH - ecografia

Nei noduli tiroidei palpabili e di dimensioni > 10 mm: esame citologico su agoaspirato  
Se il TSH è soppresso: scintigrafia

### Come seguire l'evoluzione dell'iperplasia tiroidea e del nodulo

Scenario clinico

Monitoraggio della iperplasia tiroidea (gozzo) semplice o nodulare

Esami da richiedere: TSH, ecografia a cadenza annuale-biennale  
(aggiungere FT4 se il paziente è in trattamento soppressivo)

La ripetizione periodica di scintigrafia tiroidea, tireoglobulina, calcitonina, anticorpi antitiroidei non è indicata nel normale monitoraggio delle tireopatie.

### Come fare diagnosi nel sospetto di ipotiroidismo

Scenario clinico

Sospetto ipotiroidismo

Esame da richiedere: TSH

### Come seguire la terapia dell'ipotiroidismo

Scenario clinico

Monitoraggio dell'ipotiroidismo primario in terapia sostitutiva

Esame da richiedere: TSH

Importante: i pazienti devono assumere la l-tiroxina a prelievo eseguito

### Come fare diagnosi e inquadrare l'eziologia di tireotossicosi

Scenario clinico

Sospetta tireotossicosi

Esame da richiedere: TSH (esecuzione riflessa di FT4 ed, eventualmente, di FT3 se TSH soppresso)

### Come seguire la terapia con antitiroidei Nell'immediato e nel lungo termine

Scenario clinico

Iper-tiroidismo in trattamento recente (fino a 2 mesi) con anti-tiroidei

Esame da richiedere: FT3 FT4

Obiettivo: riportare FT3 ed FT4 a valori normali, il TSH non deve essere richiesto nelle prime fasi (primi 2-3 mesi) della terapia poiché, di norma, rimane soppresso

Scenario clinico

Iper-tiroidismo in trattamento protratto (oltre 3 mesi)

Esame da richiedere: TSH, FT4

Il conteggio dei leucociti è raccomandato se compaiono sintomi quali ipertensione, stomatite o segni cutanei di intolleranza.

E' inutile controllare frequentemente la conta leucocitaria per riconoscere la agranulocitosi da antitiroidei.

### Approccio al problema “dolore” in sede tiroidea

#### Scenario clinico

Dolore in sede tiroidea

Esami da richiedere: TSH, VES/PCR, anti-TPO, emocromo, ecografia

(Esame citologico su agoaspirato in caso di espansione di noduli tiroidei)

#### Links raccomandati:

[www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)

[www.nacb.org](http://www.nacb.org) .

[www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)

[www.thyroid.org](http://www.thyroid.org) .

[www.eurothyroid.com](http://www.eurothyroid.com)