

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



ottavo modulo

© 2004 Pillole.org

LA STATISTICA IN MEDICINA, QUESTA SCONOSCIUTA

E' incredibile come un medico, anche di ottimo livello, possa per anni dispensare ai suoi assistiti consigli e terapie senza chiedersi quanto, statisticamente, questo incida sul decorso naturale delle patologie.

Ovviamente parliamo principalmente di quelle a carattere cronico (ad es. ipertensione, diabete), perchè nelle acute il problema non si pone, nell'immediato, in quanto, generalmente, si passa subito all'azione, senza frapporte indugi.

Quando poi l'ignaro medico decide di mettere il naso nel campo della statistica viene travolto da un'infinità di formule che gli causano, di solito, un' immediata ripulsa e lo ricacciano immediatamente nella condizione precedente di ignoranza.

Ci limiteremo, quindi, a trattare solo l'essenziale, l'irrinunciabile, di cui ogni medico dovrebbe essere padrone.

Di solito, per verificare l'effetto del nostro operare terapeutico su pazienti affetti da una determinata patologia, usiamo degli studi clinici in cui dividiamo i soggetti arruolati in due gruppi: il gruppo dei trattati e quello dei non trattati (di controllo).

Ci si pone degli obiettivi da raggiungere in un X tempo e si verificano, alla fine, i risultati con le differenze tra i due gruppi.

E' chiaro che il discorso è inficiato, fin dall'inizio, da un vizio di fondo, noi mettiamo insieme soggetti che sono affetti da medesima patologia ma che sono diversissimi dal punto di vista genetico, psicologico, ambientale; dall'altra parte queste variabili non sono facilmente standardizzabili. In qualche modo a questo limite cerca di porre rimedio la randomizzazione: i soggetti partecipanti allo studio vengono assegnati ai due gruppi in modo del tutto casuale affinché fattori di rischio noti e non noti siano distribuiti equamente (vedi capitolo sull'EBM). Se non si ricorresse all'artificio della randomizzazione può per esempio succedere che la maggior parte dei soggetti diabetici, infartuati o con altra patologia finisca in uno solo dei due gruppi, creando uno squilibrio che indebolirebbe i risultati dello studio.

Prendiamo ora come esempio uno studio che si propone, ad esempio, di testare l'efficacia dell'aspirina, nella prevenzione dell'infarto, in pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Li dividiamo in 2 gruppi randomizzati e quantitativamente sovrapponibili (il gruppo dei trattati lo chiamiamo T, il gruppo di controllo lo chiamiamo C).

Alla fine del tempo di osservazione che ci siamo posti, ad esempio 5 anni, confrontiamo i risultati tramite tre indicatori principali di valutazione: RIDUZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO (ARR: absolute risk reduction), RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO (RRR: relative risk reduction), NNT (number needed to treat, cioè il numero di pazienti da trattare con l'aspirina affinché almeno uno di loro ottenga il risultato sperato, cioè la prevenzione dell'infarto). Noi li abbiamo chiamati indicatori per usare un termine facilmente comprensibile ma in gergo tecnico ARR, RRR ed NNT vengono definiti misure di efficacia.

Il rischio assoluto (AR = Absolute Risk) indica quanti pazienti (in numero assoluto) hanno avuto l'evento clinico che stiamo studiando (infarto) sia nel gruppo dei trattati con aspirina sia in quello di controllo (non trattati); supponiamo che nel primo siano 8 su 100 (AR trattati = 8) e nel secondo 10 su 100 (AR controlli = 10), avremo quindi rispettivamente, nel primo gruppo, un rischio assoluto dell'8%, nel secondo del 10%.

La RIDUZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO (ARR: Absolute Risk Reduction) sarà la differenza dei due valori (10 meno 8) quindi: 2% (ARR = 2%)

Lo scarto sembra piccolo e, di conseguenza, l'efficacia del trattamento bassa.

Se, però, sottoponiamo gli stessi dati alla verifica dell'indicatore della riduzione del rischio relativo le cose sembrano cambiare; questo parametro, infatti, ci dice di quanto si è ridotto, in percentuale, un certo evento clinico (in questo caso l'infarto) nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo (non trattati con aspirina).

I risultati vanno espressi in termini di RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO tra i due gruppi usando una semplicissima formula; non scoraggiamoci è veramente elementare, si tratta di fare in sequenza: una divisione ed una moltiplicazione.

RRR (riduzione del rischio relativo) = ARR / AR controlli $\times 100$

Nel nostro esempio $ARR = 2$, mentre AR controlli = 10; inserendo questi dati nella formula otteniamo $2/10 = 0.2 \times 100 = 20$.

Abbiamo cioè ottenuto una riduzione del rischio relativo del 20%; questo ci appare un grande risultato, contrariamente alla riduzione del rischio assoluto, precedentemente calcolata, che era un misero 2%. In effetti con il trattamento siamo passati da 10 infarti a 8, quindi abbiamo avuto una riduzione del 20% in termini relativi ma del 2% in termini assoluti.

Gli stessi dati, quindi, visti da angolazioni diverse, hanno un impatto emozionale opposto, nel caso della riduzione del rischio assoluto la delusione è grande, in quella del rischio relativo si ha, invece, l'impressione che si possa ottenere molto mettendo in opera una certa strategia terapeutica e l'entusiasmo vola.

Non a caso, i risultati degli studi, specialmente dalle ditte produttrici dei farmaci, vengono riferiti in termini di riduzione del rischio relativo.

Per semplificare tutto il discorso interviene l'ultimo indicatore, forse il più importante: l'NNT.

Esso indica quanti pazienti, affetti da una determinata patologia, devo trattare con un determinato farmaco, affinché abbia la probabilità che almeno UNO di essi riceva i benefici che mi sono posto come obiettivo.

Altra formuletta di calcolo, ancora più semplice:

$NNT = 100 / ARR$ (riduzione del rischio assoluto, che abbiamo già calcolato precedentemente)

Nell'esempio citato abbiamo: $100/2$ che fa 50.

Questo $NNT = 50$ vuol dire che devo trattare con aspirina 50 PAZIENTI per 5 anni affinché UNO eviti l'infarto, ovviamente non posso prevedere QUALE sia il fortunato tra i 50.

Questo vuole anche dire che ne tratterò inutilmente 49, magari esponendoli ad effetti collaterali anche pericolosi. Detto in altre parole l'intervento sarà utile in un paziente e inutile in 49.

Se siete sopravvissuti finora, diamo questo CONSIGLIO FINALE: di fronte a chi ci mostra risultati espressi in termini di riduzione del rischio relativo è bene non avere timori reverenziali (si tratti di informatori scientifici o colleghi specialisti) e domandiamo sempre qual è l'NNT e quanto deve durare il trattamento per ottenerlo.

Come esemplificazione diamo alcuni NNT ricavati dalla letteratura:

- la somministrazione di una statina per 5 anni in soggetti con precedente infarto evita un decesso circa ogni 35 pazienti trattati
- la somministrazione di una statina per 5 anni a soggetti senza precedenti cardiovascolari (prevenzione primaria) evita un decesso ogni 110-160 pazienti trattati

- la somministrazione di un trattamento antipertensivo per 5 anni a soggetti a basso rischio evita un decesso cardiovascolare ogni 800-950 trattati
- la somministrazione di un trattamento antipertensivo per 5 anni a soggetti a medio rischio evita un decesso cardiovascolare ogni 160-190 trattati
- la somministrazione di un trattamento antipertensivo per 5 anni a soggetti a rischio medio-elevato evita un decesso cardiovascolare ogni 25-50 trattati
- la somministrazione di aspirina per 5 anni a soggetti a basso rischio cardiovascolare evita un decesso ogni 2000-10000 trattati
- la somministrazione di aspirina per 5 anni a soggetti a rischio medio-elevato evita un decesso cardiovascolare ogni 300-600 trattati

A leggere questi dati, espressi dai rispettivi NNT, l'ignaro medico si accorge improvvisamente di quanta sia diversa la realtà dalla "medicina dagli effetti speciali", molto in voga nei giorni nostri e dalla quale, forse, lui stesso era stato plagiato.

Questo ci dovrebbe portare ad un atteggiamento umile nel nostro operare, ci consola il fatto che i risultati su esposti siano il massimo ottenibile in questo momento storico.

Un altro campo in cui la statistica entra prepotentemente in giuoco è quella degli ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI, come si spiegherà anche nel capitolo sugli screening. Ogni esame ha 2 parametri di valutazione: sensibilità e specificità.

Se dico che un esame diagnostico ha una sensibilità del 90% nell'individuare una certa malattia vuol dire che su 100 soggetti malati di quella patologia, sottoposti al test, 90 saranno positivi e 10 saranno negativi (falsi negativi).

Se dico che un esame ha una specificità del 90% vuol dire che su 100 soggetti non affetti da quella patologia, sottoposti al test, 90 saranno negativi e 10 saranno positivi (falsi positivi).

Mnemonicamente viene piu' facile pensarla così: se mi dicono che un test ha una sensibilità del 90% vuol dire che solo 10 malati (100-90) sono FALSI NEGATIVI cioè risultano erroneamente non affetti dalla patologia in esame, se il test ha una specificità del 90% vuol dire che solo 10 soggetti non affetti dalla malattia (100-90) sono FALSI POSITIVI, cioè risultano erroneamente malati.

Conoscere la sensibilità e la specificità di un test è importante perchè permette di avere un'idea dell'efficacia del test stesso.

Dato che difficilmente, nella pratica clinica, avremo test che hanno contemporaneamente sensibilità e specificità elevate, come nell'esempio sopradescritto, la lezione da imparare è che gli esami diagnostici vanno richiesti su ben specifiche indicazioni cliniche, per non trovarsi poi in labirinti ancora più complicati.

Appendice (per gli amanti dei numeri)

Tuttavia se ci limitassimo a quanto detto sopra, potremmo essere tratti in inganno. Se ho un test che ha una sensibilità e una specificità del 90% potrei anche dirmi soddisfatto perchè ci saranno solo un 10% di falsi positivi e di falsi negativi. Purtroppo la statistica non è così semplice.

Bisogna tener conto infatti anche della "prevalenza" della malattia che si vuol diagnosticare. Prendiamo per esempio un esame di laboratorio e supponiamo che abbia una sensibilità ed una specificità del 90% per la diagnosi della patologia X. Supponiamo ancora che tale patologia abbia una prevalenza, nella popolazione generale del 2% (cioè ogni 100 persone prese a caso dalla popolazione generale 2 hanno la malattia X).

Questo vuol dire che ogni 1.000 persone, 20 sono malate e 980 sono sane.

Applichiamo il test alle 20 persone malate: siccome il test ha una sensibilità del 90% vuol dire che di esse, 18 (cioè il 90% di 20) avranno il test positivo e 2 avranno il test negativo.

Applichiamo adesso il test alle 980 persone sane: siccome il test ha una specificità del 90% vuol dire il 10%, cioè 98 avranno un test positivo (falsi positivi) e 882 avranno il test negativo.

In totale quindi se applico il test alle 1.000 persone prese dalla popolazione generale avremo 116 (18 + 98) test positivi, ma di questi solo 18 saranno veri malati (vale a dire solo il 15%). In altri termini se applico il test indiscriminatamente a tutta la popolazione avrò che ogni 100 test positivi solo 15 sono veri malati, gli altri sono falsi positivi.

Questa probabilità del test di individuare i veri malati si chiama "valore predittivo positivo" del test (VPP) ed è quello che realmente bisognerebbe conoscere.

E' intuitivo che se applico il test non alla popolazione generale ma solo a soggetti con sintomatologia indicativa della malattia X la prevalenza aumenta e di conseguenza aumenta anche il VPP. Se poniamo per esempio che la prevalenza della malattia in soggetti che hanno la triade congiuntivite + cefalea + febbre sia del 50% otteniamo un VPP del 90%.

Ovviamente è impensabile che il medico conosca sensibilità, specificità e VPP di ogni test, ma la lezione è sempre la stessa: gli esami vanno richiesti su sospetto clinico e non a caso!

TIREOPATIE: UNO SGUARDO GENERALE

Ressa:

Le tireopatie sono le affezioni del sistema endocrino con cui più frequentemente viene a misurarsi il clinico pratico.

I motivi per cui viene scoperta una malattia della tiroide sono molteplici: in alcuni casi il medico richiede il dosaggio degli ormoni perché il paziente presenta dei segni clinici caratteristici o che comunque possono far pensare a ipertiroidismo o ipotiroidismo, in altri casi è il paziente che lamenta dolore a livello tiroideo o disfagia, oppure è la scoperta casuale di un nodulo (fatta dal paziente stesso o dal MMG durante una visita).

In altri capitoli verranno esaminati in dettaglio il morbo di Basedow e i noduli tiroidei, qui invece si vuol dare un inquadramento generale alle tireopatie.

Il TSH è il miglior "dosaggio biologico" dell'attività degli ormoni tiroidei; è spesso alterato quando gli ormoni tiroidei sono ancora nel range della norma.

Vuoi per cortesia parlarci, intanto, delle alterazioni del TSH?

Rossi:

Volentieri.

Una alterazione del TSH può essere dovuta a vari quadri patologici che sintetizzo:

1. TSH aumentato con FT3 ed FT4 bassi indica un ipotiroidismo primitivo mentre se gli ormoni sono normali si tratta di un ipotiroidismo primitivo sub-clinico; se FT3 ed FT4 sono alti siamo di fronte ad un ipertiroidismo secondario (cioè legato ad una iperproduzione di TSH, fenomeno raro, che può derivare da un eccesso di TSH secreto da un tumore ipofisario)

Ressa:

Rimarcherei il fatto che “gli esami non si contano, si pesano”: per esempio un TSH di 3 sembrerebbe apparentemente normale, ma se il soggetto che ho davanti è un giovane, considerando che a quella età il valore è di solito molto più basso, la cosa mi deve far nascere il sospetto di una ghiandola “moscia” e indurmi a controlli clinici e di laboratorio nel tempo.

Rossi:

2. TSH basso con FT3 ed FT4 elevati indicano un ipertiroidismo primitivo franco mentre se gli ormoni tiroidei sono normali ciò può essere dovuto ad un ipertiroidismo sub-clinico oppure all'ingestione di ormoni tiroidei (a scopo terapeutico o accidentale) oppure a un recente trattamento per ipertiroidismo (il TSH rimane soppresso) infine, rarissimamente, si può verificare un ipotiroidismo secondario dovuto a ridotta produzione di TSH, da danno ipofisario o ipotalamico, con ormoni tiroidei bassi.

In alcuni pazienti si ritrova un TSH basso con FT4 normale e FT3 aumentato: è la cosiddetta T3 tossicosi che rappresenta circa il 5% di tutti gli ipertiroidismi, ne riconosce le stesse cause e va trattata allo stesso modo.

Ressa:

Fatto salvo quest'ultimo raro caso, aggiungo che la maggior parte dell'FT3 è formata perifericamente dall'FT4, non è secreta dalla tiroide, quindi essa non è un buon indice di funzione tiroidea.

Cosa ci puoi dire dell'ipertiroidismo? Quali sono i sintomi che ci devono indirizzare verso questa diagnosi?

Rossi:

L'ipertiroidismo comporta una serie di sintomi, taluni caratteristici (nervosismo, sudorazioni, esagerata sensibilità al caldo, palpitazioni, tachicardia, esoftalmo, aumento dell'appetito, diarrea, gozzo, fibrillazione atriale, ecc.) altri meno indicativi (diarrea, astenia, anoressia).

Ressa:

Ricordo di non cadere nella trappola di considerare la perdita di peso una conditio sine qua non per la diagnosi, anzi ci può essere un aumento dovuto ad un'iperfagia che supera l'aumentato catabolismo provocato dall'iperfunzionalità tiroidea; ci può essere anche un'ipertensione, prevalentemente sistolica.

Le cause dell'ipertiroidismo?

Rossi:

Le cause più comuni di ipertiroidismo sono: il morbo di Basedow detto anche malattia di Graves (dovuta alla produzione di un anticorpo che si lega al recettore tiroideo per il TSH e produce una iperstimolazione della ghiandola), l'adenoma tossico di Plummer (nodulo tiroideo isolato che si autonomizza e produce ormoni tiroidei in eccesso provocando un abbassamento del TSH con successiva depressione funzionale del restante parenchima ghiandolare), il gozzo tossico multinodulare (di solito si tratta di anziani in cui un gozzo multinodulare eutiroideo, dopo vari anni, diventa ipersecernente), le tiroiditi (all'inizio la flogosi porta ad un quadro di ipertiroidismo sebbene l'esito finale del processo sia spesso l'ipotiroidismo), Hashitossicosi e l'ipertiroidismo fattizio.

Ressa:

In realtà, ad essere pignoli, negli ultimi tre tipi di patologie da te elencate non si dovrebbe parlare di un vero ipertiroidismo perché la produzione degli ormoni non è aumentata.

Come facciamo a distinguere le varie forme di ipertiroidismo?

Rossi:

La differenziazione può avvenire già con l'anamnesi (per esempio chiedere sempre al paziente se ha assunto farmaci o prodotti da banco che possono contenere ormoni tiroidei) e poi con l'ecografia tiroidea.

Ressa:

Che potrà confermare o completare dei dati già acquisiti con l'esame obiettivo: ci può mostrare la presenza di una tiroide normale o ingrandita in toto senza noduli (Basedow), con più noduli (gozzo multinodulare tossico), un nodulo isolato (adenoma tossico) oppure normale di dimensioni ma disomogenea (tiroidite subacuta o tiroidite di Hashimoto in fase attiva).

L'ecografia serve a poco per differenziare quest'ultima da un Basedow: l'aspetto del tessuto è praticamente uguale e anche la vascolarizzazione (valutabile con un ecodoppler) non è affidabile.

Rossi:

Ma è la scintigrafia con la iodocaptazione che permette di stabilire se siamo di fronte ad una tiroidite (in questo caso la iodocaptazione è ridotta, di solito in modo molto netto) oppure ad un morbo di Basedow, ad un adenoma tossico o ad un gozzo tossico multinodulare (in questi casi la iodocaptazione è normale o aumentata).

Ressa:

C'è una complicazione: la tiroidite autoimmune di Hashimoto (che vedremo meglio più avanti come causa principale di ipotiroidismo) può avere degli episodi di lesione cellulare massiva, per cui

gli ormoni passano in circolo in abbondanza anche se non sono aumentati come produzione dato che la tiroide non è più attiva, anzi lo è meno.

Questa possibilità è descritta come Hashitossicosi e guarisce spontaneamente, il meccanismo fisiopatologico è identico a quello della tiroidite di De Quervain.

Aggiungo che la diagnosi differenziale fra Basedow e Hashitossicosi non è facilissima, l'unico esame veramente dirimente è appunto la scintigrafia/captazione che mostra una ipercaptazione del Graves ed una ipocaptazione nella seconda.

Altri dati che orientano nella diagnosi di ipertiroidismo sono gli autoanticorpi tiroidei (anti TPO, anti TG, anti recettore TSH abbreviati in TRAb), gli indici di infiammazione (VES, PCR e mucoproteine).

Per quanto riguarda gli autoanticorpi i primi due prevalgono nella tiroidite di Hashimoto (soprattutto gli antiTPO) e il terzo (antirecettore TSH) nel Basedow (ma possono raramente mancare); nella tiroidite subacuta sono alti gli indici di infiammazione.

Basedow e Hashimoto: due facce di una stessa patologia ?

Forse sarebbe ora di non parlare più di Basedow e Hashimoto come entità separate ma vederle come i due estremi di una stessa malattia: la tiroidite autoimmune; a seconda degli anticorpi che prevalgono, stimolanti il recettore TSH oppure inibenti e gozzigeni, si avrà l'una o l'altra manifestazione clinica.

Inoltre, secondo la maggior parte degli autori, l'evoluzione naturale del Basedow, nel tempo, è quasi sempre verso forme di ipotiroidismo più o meno francamente Hashimoto.

Si potrebbe, pertanto, affermare semplicemente che il paziente ha una tiroidite autoimmune che può presentare, nel tempo, aspetti diversi: TIROIDITE AUTOIMMUNE CON IPERTIROIDISMO, EUTIROIDISMO, IPOTIROIDISMO.

Aggiungo altre possibilità in un ipertiroidismo con scintigrafia a bassa captazione:

1. morbo di Graves in condizioni di carenza di iodio
2. ipertiroidismo factitio o iatrogeno (occhio ai dietologi) e struma ovarico (in questo caso la scintigrafia va fatta total body)

In caso di FT3 ed FT4 aumentati con TSH soppresso, assenza di anticorpi anti-Tg, anti TPO e antirecettore TSH, tiroide normale ed indolente, con presenza di problemi psichiatrici, deve essere dosata la Tg (tireoglobulina).

I due parametri da considerare per la diagnosi di factitia sono: la ridotta captazione dello iodio e la Tg indosabile, in assenza di Ab anti Tg, mentre essa è elevata nelle altre forme di ipertiroidismo.

Situazioni RARISSIME: in caso di FT3 ed FT4 aumentati con TSH soppresso non inquadrabili nelle precedenti patologie, pensare a: carcinoma embrionale metastatico o coriocarcinoma (per le proprietà TSH-simili della gonadotropina corionica umana o HCG).

Riassembliamo, comunque, i dati delle tiroiditi.

Rossi:

Le tiroiditi possono essere classificate in acute, subacute e croniche. Come già detto, alcune volte possono esordire con un quadro di ipertiroidismo, altre volte il paziente lamenta dolore o senso di fastidio (come una fasciatura) al collo o disfagia.

Le forme più frequenti sono la tiroidite subacuta e quella cronica linfocitaria.

La tiroidite subacuta (detta anche di De Quervain) di solito segue ad un'infezione virale e, nel giro di qualche mese, si risolve spontaneamente nella quasi totalità dei casi. All'inizio il quadro può essere quello di un ipertiroidismo con bassa iodocaptazione, in seguito si può avere ipotiroidismo e infine la funzione tiroidea ritorna alla normalità. In casi più rari può evolvere verso un ipotiroidismo definitivo.

La tiroidite cronica (detta anche di Hashimoto o linfocitaria) è caratterizzata dalla produzione di un infiltrato linfocitario che distrugge il parenchima ghiandolare tiroideo provocando gozzo e ipoprodotto ormonale. All'inizio può esserci un ipertiroidismo transitorio con bassa iodocaptazione, come già detto in precedenza.

La tiroidite cronica si differenzia da quella subacuta intanto con l'esame obiettivo (nella tiroidite subacuta la ghiandola è soffice, in quella cronica tende ad essere di consistenza aumentata) e poi per l'elevata presenza in circolo di anticorpi antitiroidei (antiTireoglobulina e antiTPO, questi ultimi restano elevati per molto tempo, gli antiTg possono ridursi nelle fasi avanzate della malattia).

Ressa:

Forse vale la pena di dare alcuni cenni di terapia delle patologie che causano ipertiroidismo.

Rimarco il fatto che bisogna inquadrare bene gli ipertiroidismi prima di cominciare la terapia. Un trattamento errato e frettoloso con tireostatici può avere dei riflessi negativi sulla evoluzione clinica e magari, anche a basse dosi, può precipitare il discorso sull'altro versante funzionale se era una Hashitossicosi o una tiroidite subacuta e non un Graves.

Non bisogna aver mai la fregola di bloccare la tiroide senza aver discriminato tra le varie forme di ipertiroidismo.

La politica migliore è dare solo betabloccanti (propranololo) fino alla effettuazione della scintigrafia e curva di captazione.

In questo modo si bloccano gli effetti più pericolosi dell'ipertiroidismo (quelli cardiaci), i sintomi generali sono controllati; non si rende impossibile la scintigrafia che non si può praticare se si è iniziata frettolosamente la terapia tireostatica; si evita l'ipotiroidismo marcato di rimbalzo se è un'Hashitossicosi.

Se è un Basedow, non c'è rischio a dare il tiamazolo o il propiltiouracile dopo un paio di settimane, purché i sintomi siano controllati dal betabloccante, a quel punto si prosegue per 12-18 mesi con controlli all'inizio mensili e poi più refratti, a stabilizzazione avvenuta.

La terapia con iodio radioattivo è un'opzione valida solo per il nodulo caldo sintomatico (ipertiroidismo da adenoma autonomo) anche se di solito è preferibile una emitiroidectomia (o resezione del nodulo) che risolve definitivamente il problema e ha meno rischi di ipotiroidismo iatrogeno da radioiodio (a meno che, ovviamente, non ci siano controindicazioni alla chirurgia).

Nel gozzo multinodulare tossico gli antitiroidei possono controllare le concentrazioni di ormoni tiroidei e del TSH ma non risolvono il problema, anzi, è molto probabile che aumenti il volume del gozzo, dato che la normalizzazione dell'ormone tireotropo fa riprendere l'effetto trofico dello stesso sulla tiroide.

Quindi essi si usano solo se c'è un ipertiroidismo clinico ma, anche in questo caso, solo in attesa di intervento oppure in alternativa se questo è controindicato. Il radioiodio non è particolarmente efficace, soprattutto se la tiroide è molto grossa.

Nella tiroidite subacuta il trattamento è sintomatico (ASA) ma se la febbre e il dolore al collo sono importanti viene consigliato un ciclo di steroidi, di solito breve.

Durante la fase di iperfunzione può rendersi necessaria una terapia con betabloccanti e in quella con ipofunzione l'uso temporaneo di tiroxina, valutandone la necessità sulla base della clinica.

Passiamo all'ipotiroidismo.

Rossi:

L'ipotiroidismo primitivo è dovuto di solito agli esiti di una tiroidite di Hashimoto oppure può essere di natura iatrogena (terapia con radioiodio, tiroidectomia); altre volte può dipendere dall'uso di certi farmaci (vedi poi).

Le manifestazioni sono di solito subdole tanto che spesso la diagnosi viene posta tardivamente: astenia, sonnolenza, aumento di peso, depressione oppure rallentamento psichico, capelli radi e sottili, che tendono a cadere, pelle fredda, secca, talora vitiligine. L'ipotiroidismo può causare anche una sindrome del tunnel carpale. L'oftalmopatia è un segno del morbo di Basedow ma si può verificare, seppur raramente, anche nella tiroidite autoimmune.

Nelle forme avanzate il paziente assume un aspetto simile a quello dell'omino della Michelin, dovuto al cosiddetto mixedema (edema causato dai mucopolisaccaridi che si accumulano nel tessuto sottocutaneo e trattengono liquidi).

Gli esami di laboratorio, oltre al TSH elevato con ormoni tiroidei bassi, mostra ipercolesterolemia e anemia. E' stata descritta una associazione con l'anemia perniciosa.

Ressa:

L'ipotiroidismo può essere causa di ipertensione che è soprattutto diastolica e una cardiomegalia da infiltrazione mixedematosa. Ricordo che nell'ipotiroidismo, l'FT3 permane normale a lungo, anche quando il TSH è alto e l'FT4 è già basso. Per cui nel sospetto di ipo, dosare l'FT3 è inutile.

Rossi:

La terapia si basa sulla levotiroxina, 1.5 microgrammi pro chilo; le dosi medie si aggirano su 100-150 microgrammi/die. Negli anziani è opportuno iniziare con dosaggi bassi, per esempio 25 mcg/die da incrementare ogni 2 settimane. La risposta alla terapia viene controllata dosando il TSH dopo almeno un mese e in seguito ogni 4-6 mesi. Un eccesso di levotiroxina può causare osteopenia per cui si dovrebbe cercare di mantenere il TSH nel range di normalità.

Ressa:

Resta da parlare, per ultimo del gozzo. Cosa intendiamo con questa buffa espressione?

Rossi:

Per gozzo si intende semplicemente l'ingrossamento delle tiroide. Questo può essere dovuto ovviamente a molte delle cause di iper o ipotiroidismo viste finora (Basedow, tiroiditi, adenoma tossico, ecc.) ma di solito quando si parla di gozzo, tout court, si intende il gozzo eutiroidico semplice (detto anche non tossico) dovuto ad una ridotta sintesi di ormoni tiroidei che provoca una iperincrezione di TSH.

Questo a sua volta produce ingrandimento della tiroide e stimola la produzione di ormoni (da cui l'eutiroidismo).

Questo tipo di gozzo può essere causato da una carenza di iodio (comune un tempo in popolazioni che vivevano in certe vallate alpine), all'ingestione di sostanze gozzigene come farmaci (litio) o vegetali (cavoli); altre volte il gozzo può essere dovuto a difetti nella biosintesi degli ormoni tiroidei.

Il gozzo semplice può col tempo andare incontro a ipofunzione; altre volte la continua stimolazione da parte del TSH produce la formazione di numerosi noduli (gozzo multinodulare) con aree che si autonomizzano e producono un ipotiroidismo.

Il gozzo, quando è di notevoli dimensioni, può provocare compressione a livello della laringe, deviazione della trachea, compressione dell'esofago con disfonia e disfagia. I certi casi può approfondirsi nel torace e provocare disturbi respiratori.

La terapia del gozzo si basa sulla somministrazione di levotiroxina in modo da provocare una soppressione del TSH (uguale o inferiore a 0.1) e consentirne una lenta regressione. Anche se questo non avviene la terapia ha lo scopo comunque di impedirne l'aumento. Ovviamente il trattamento è diverso nel caso ci si trovasse di fronte ad un gozzo tossico o neoplastico in cui la soluzione è chirurgica. Nei gozzi semplici l'intervento è consigliato solo in presenza di sintomi compressivi.

Le tireopatie sub-cliniche

Rossi:

Pazienti con valori alterati di TSH, valori normali di FT4 e assenza di sintomi, sono comuni nella pratica clinica.

Si parla in questi casi di ipertiroidismo o ipotiroidismo sub-clinico, rispettivamente se il TSH è sotto o sopra il range di normalità (v.n. 0.45-4.5 mUI/L).

Si ritiene che tali condizioni rappresentino gli stadi iniziali di una disfunzione tiroidea; tuttavia i benefici della diagnosi precoce e del trattamento non sono ben stabiliti. Per esempio si sa che l'ipotiroidismo sub-clinico spesso evolve verso una forma clinicamente manifesta nel giro di 5-8 anni, ma non è noto se il trattamento possa prevenire tale evoluzione.

Ressa:

La maggior parte delle persone ha valori da 0.6 a 1.6-1.7, quindi trovare dei dati che escono da questo ambito deve far drizzare le orecchie, tenendo sempre presente che dobbiamo curare le persone, non gli esami di laboratorio.

Rossi:

Anche i dati relativi a valori bassi di TSH (< 0.1 mUI/L) come causa predisponente una fibrillazione atriale e circa l'evoluzione della forma sub-clinica verso un franco ipertiroidismo sono convincenti, ma non sappiamo se il trattamento possa prevenire tali complicanze. Ci sono alcune evidenze che riportare il TSH nel range di normalità migliora la densità minerale ossea, ma qualsiasi altra associazione tra ipertiroidismo sub-clinico ed esiti avversi non è dimostrata. Le evidenze circa l'associazione tra tireopatia sub-clinica e sintomi, outcomes avversi e benefici della terapia sono quindi scarse. Le conseguenze delle tireopatie sub-cliniche (TSH compreso tra 0.1 e 0.45 mUI/L o tra 4.5 e 10 mUI/L) sono minime e il trattamento routinario di tali condizioni non può essere raccomandato. In questi casi, date le incertezze, bisognerà tener conto anche delle preferenze del paziente. Il trattamento è ritenuto utile nell'ipotiroidismo subclinico nelle seguenti condizioni:

- gravidanza
- TSH > 14 mUI/L oppure > 10 mUI/L con presenza di autoanticorpi indicativi di tiroidite di Hashimoto
- autoanticorpi $> 1:1600$
- presenza di gozzo
- se si ritiene che l'ipotiroidismo sia responsabile di sintomi.

Ressa:

Se vogliamo fare proprio i professori c'è la possibilità che alcuni soggetti producano un TSH meno attivo biologicamente (perché glicosilato in maniera differente), ma normalmente immunoreattivo ai dosaggi ematici. Questi soggetti potrebbero aver bisogno di livelli più alti di TSH per mantenere una normale produzione tiroidea. Essi hanno: tiroide normale di dimensioni (non gozzo); curva di captazione del radioiodio normale; persistenza nel tempo della condizione (cioè TSH sempre più o meno uguale e ormoni tiroidei sempre normali); negatività degli anticorpi antitiroide. E' una condizione che non richiede terapia ma solo monitoraggio.

Rossi:

Nell'ipertiroidismo subclinico il trattamento è ritenuto utile per valori di TSH < 0,1 mUI/L mentre non c'è accordo per trattare negli altri casi, soprattutto in assenza di sintomi cardiaci.

Ressa:

Se ci sono è da trattare.

Rossi:

Non ci sono neppure evidenze a sostegno di uno screening di popolazione, che potrebbe essere utile solo nelle donne gravide, nelle donne oltre i 60 anni e in soggetti ad alto rischio per disfunzione tiroidea.

Farmaci e tiroide

Ressa:

Numerosi farmaci possono interferire con la funzione tiroidea. Quali sono i principali?

Rossi:

L'amiodarone è il più noto, ma anche FANS, steroidi, propanololo, interferone e anticonvulsivanti possono alterare la funzionalità tiroidea.

Ressa:

L'amiodarone può portare ad un aumento dell'FT3 e dell'FT4 e qualche volta a un vero e proprio ipertiroidismo. Talora, ma meno frequentemente, può indurre invece un'ipotiroidismo.

E' consigliabile, prima di iniziare una terapia con amiodarone, controllare gli ormoni tiroidei e in seguito monitorarli con una certa frequenza (per esempio ogni 4-6 mesi).

Se si instaura un distiroidismo da amiodarone è preferibile sospendere il farmaco e trattare la patologia: tiroxina se c'è ipotiroidismo, antitiroidei se c'è ipertiroidismo. In genere la funzione tiroidea ritorna normale nel giro di 6-8 mesi o più.

Rossi:

Anche i FANS sono farmaci che possono interferire sulla funzione tiroidea, di solito nel senso di una diminuzione dell'FT3 e dell'FT4, senza però arrivare ad una chiara patologia tiroidea.

L'uso di sertralina, colestiramina possono portare a un ipotiroidismo; i cortisonici a un ipertiroidismo.

Ressa:

Ricorderei altre classi di farmaci che possono alterare gli ormoni tiroidei: gli anticonvulsivanti (alcuni agiscono aumentandoli, altri diminuendoli), il litio, che più spesso produce un aumento del TSH ed una contemporanea riduzione degli ormoni tiroidei.

Rossi:

E il propanololo, che spesso viene associato agli antitiroidei nell'ipertiroidismo?

Ressa:

Il propanololo interferisce sulla trasformazione della T4 a T3 e quindi può produrre una riduzione di quest'ultimo.

Rossi:

Da rammentare infine l'interferone che può provocare, in una piccola percentuale di pazienti, sia iper che ipotiroidismo, che di solito sono lievi e regrediscono con la sospensione del farmaco.

Bibliografia

1. Surks M.I. et al. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. JAMA. 2004;291:228-238.
2. Col NF et al. Subclinical Thyroid Disease. Clinical Applications. JAMA 2004;291:239-243.
