

Dimagrimento Anomalo, un caso di iperfunzione tiroidea

Premessa

G.D., 52 anni, maschio, sposato con figli è, con la sua famiglia, mio paziente da sempre.

Ha avuto, in passato, problemi di dipendenza da sostanze stupefacenti ma, dopo qualche anno di frequentazione del mio studio e del SERT con assunzione a scalare di metadone, è riuscito a superare il problema.

Viene raramente e quasi sempre per problemi di piccolo conto legati a situazioni acute di inabilità temporanea (lombalgie, sindromi da raffreddamento).

In queste occasioni è comunque tranquillo, espone bene i propri sintomi e le proprie necessità.

Anche i familiari (moglie e figli) hanno una frequentazione sporadica del mio studio.

Tra i problemi evidenziati in cartella compaiono anche tabagismo con consumo > 20 sigarette/die e ipoacusia trasmissiva di modica entità.

Primo step: dai sintomi alla diagnosi

Viene in studio lamentando insonnia, cardiopalmo e una strana sensazione di debolezza. È nervoso, agitato, molto in ansia per le proprie condizioni. Lo visito e trovo:

P.A.: 136/84 f.c. 88/minuto (precedenti valori registrati 138/78 f.c. 68/min).

Peso: kg 68 altezza cm 168 (2 kg in meno rispetto a una misurazione dell'anno precedente). Evidenzia un netto aumento dell'appetito e si meraviglia per la piccola perdita di peso.

Cerco di tranquillizzarlo e prescrivo esami di laboratorio. In particolare i sintomi mi orientano per la valutazione della funzione tiroidea.

Quando mi porta i risultati, dopo 2 settimane circa trovo:

- TSH soppresso < 0,01 mU/L;
- aumento FT4 ed FT3 (2,4 ng/dl e 11 pg/ml);
- presenza di ac. anti recettore del TSH (Trab) ad alto titolo (139 ui/l);
- presenza di ac. anti-tireoperossidasi (TPO) elevati (> 900).

Mi oriento quindi per la diagnosi di ipertiroidismo manifesto da malattia di Basedow in paziente con tiroidite cronica di Hashimoto (non precedentemente diagnosticata). Il paziente ha perso un altro chilogrammo di peso.

Una valutazione ecografica della tiroide, che effettuo contestualmente nel mio studio, evidenzia una ghiandola aumentata di volume con riduzione dell'ecogenicità, ecostruttura disomogenea con presenza di nodularità monolaterale destra e, soprattutto, uno spiccatissimo aumento della vascolarizzazione diffusa a tutta la ghiandola (Fig. 1).

Italo Paolini

Area Office Technology, Settore Ecografia, SIMG

Obiettivi

- Riconoscere segni e sintomi dell'ipertiroidismo
- Impostare un corretto iter diagnostico
- Impostare una terapia volta al controllo dei sintomi e valutare, in collaborazione con lo specialista, le possibili opzioni terapeutiche
- Impostare un corretto follow-up

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

ITALO PAOLINI
paolini.italo@simg.it

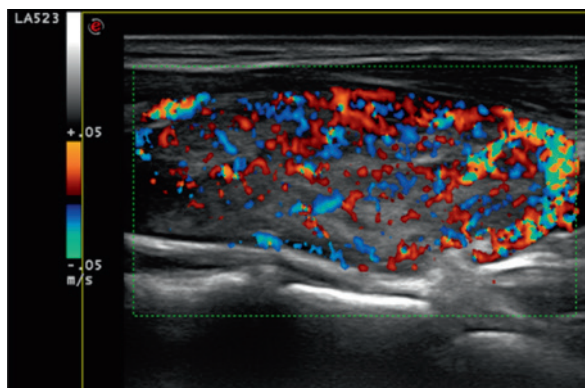


Figura 1.
Aumento vascolarizzazione diffusa lobo tiroideo in malattia di Basedow (inferno tiroideo).

Richiedo una consulenza endocrinologica urgente e inizio a somministrare un betabloccante (propranololo), associato a una bassa dose di ansiolitico serale per ridurre i sintomi di palpitazione e insonnia.

Commento

I sintomi e i segni dell'ipertiroidismo sono, di solito, facilmente identificabili e riconoscibili. Nel caso in questione la perdita di peso, forse l'elemento più caratteristico, era lieve, per il breve tempo trascorso dall'esordio dei sintomi alla diagnosi (qualche settimana), ma era da rilevare la discrepanza tra aumento dell'appetito e dell'introduzione calorica associata a perdita di peso.

I segni e sintomi dell'ipertiroidismo (Fig. 2) in generale e del morbo di Basedow in particolare, sono, comunque, alquanto variabili.

Le prime avvisaglie, in genere, sono legate a sintomi di tipo psichico, ansietà, irritabilità, inquietudine, problemi nell'addormentarsi, affaticabilità mentale, seguiti poi da altre manifestazioni che caratterizzano tipicamente la tireotossicosi:

- a livello oculare, alterazioni oculo-palpebrali; l'esoftalmo generalmente preceduto da aumentata lacrimazione, fotofobia e sensazione di corpo estraneo nell'occhio;
- a livello dell'apparato cardiovascolare, con aumento della frequenza cardiaca, cardiopalmo, aritmia cardiaca (fino ad arrivare alla fibrillazione atriale) ecc.;

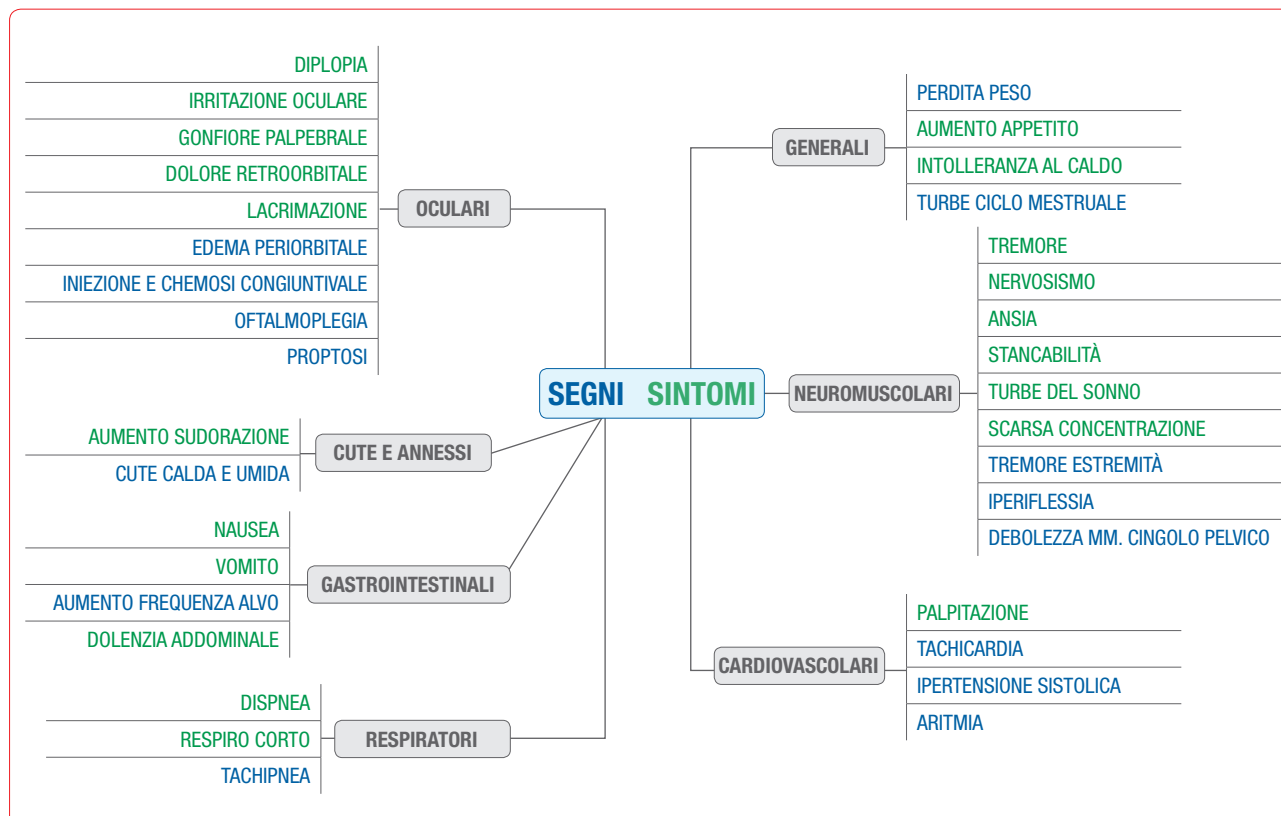
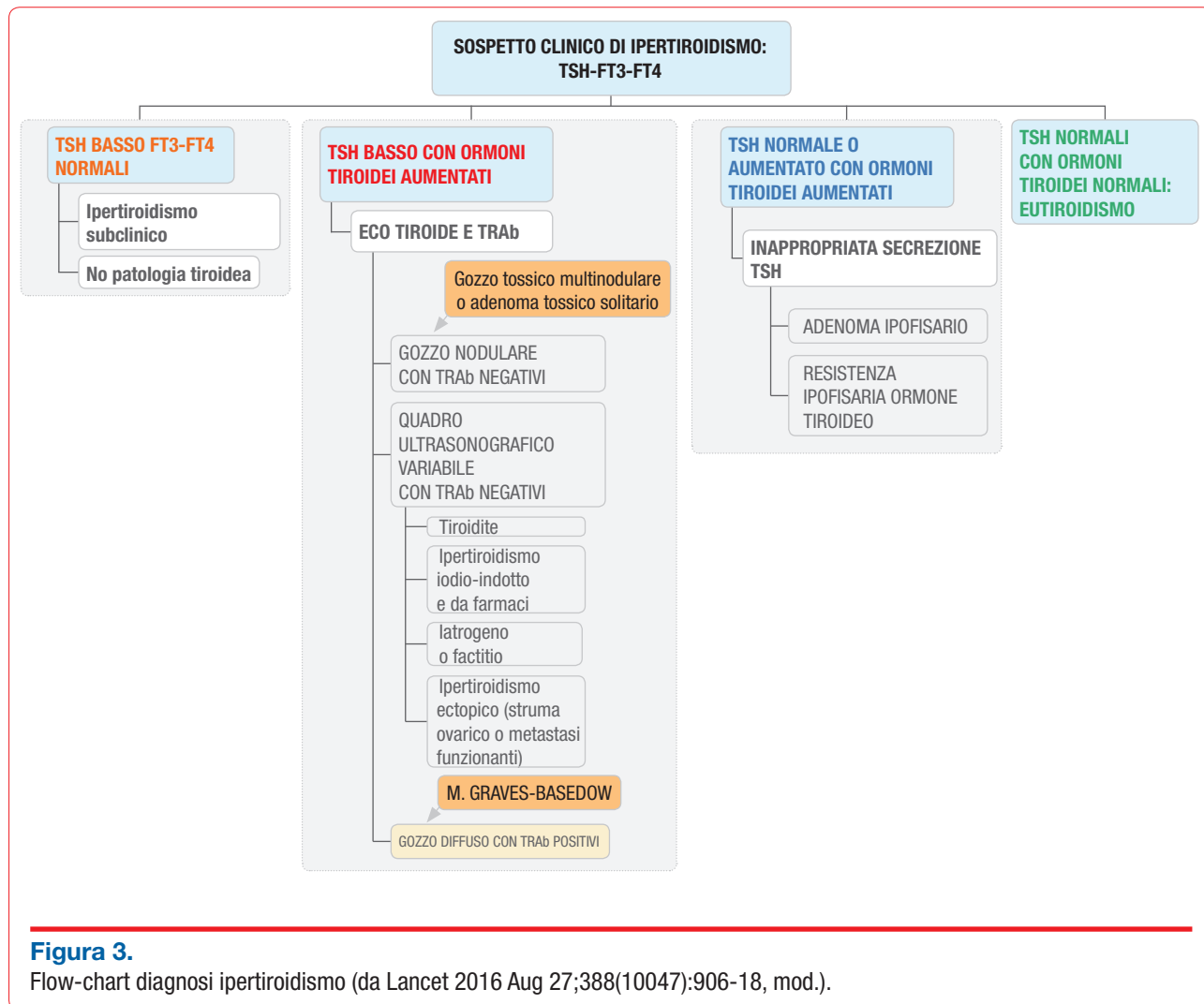


Figura 2.
Schema relativo a segni e sintomi di presentazione della malattia di Basedow-Graves.



- a livello dell'apparato neuromuscolare con tremori delle mani, alterazioni del trofismo e della forza muscolare, astenia, facile stancabilità ecc.;
- a livello dell'apparato gastrointestinale con l'iperfagia (di solito non associata ad aumento di peso, ma a diminuzione), la diarrea e la scialorrea;
- a livello cutaneo la pelle è spesso iperidrosica, calda e sottile; la tolleranza al caldo è scarsa e vi può essere, associata di solito all'oftalmopatia basedowiana, una dermatopatia caratterizzata da mixedema pretibiale.

In presenza di un sospetto diagnostico, l'esame di laboratorio maggiormente specifico e sensibile è rappresentato dalla determinazione del TSH. Se basso, la valutazione della frazione libera di T4 e T3 consente di distinguere l'ipertiroidismo subclinico (con ormoni circolanti normali) da quello manifesto.

FT3 e FT4 consentono inoltre la valutazione delle situazioni nel-

le quali il TSH è, pur in presenza di ipertiroidismo, normale o lievemente aumentato (adenoma TSH secernente o resistenza periferica all'ormone tiroideo).

Avuta la conferma diagnostica di ipertiroidismo, vi possono essere diverse scelte in relazione al proseguimento dell'iter.

Vi sono fondati motivi di semplicità e appropriatezza nel preferire l'approccio di valutazione ecografica della ghiandola, unitamente alla ricerca degli anticorpi per il recettore del TSH (TRAb). Nella Figura 3 sono riportate le diverse opzioni che consentono di giungere a una diagnosi corretta della situazione clinica.

Secondo step: le decisioni terapeutiche

Il collega endocrinologo, valutata la situazione di D., conferma l'orientamento diagnostico e consiglia, tra le diverse opzioni terapeutiche, la scelta di usare il metimazolo.

La normale funzionalità epatica e i valori non alterati dell'emocromo, eseguiti prima della terapia con tiamide, non pongono controindicazioni all'uso del farmaco e il dosaggio consigliato è di 20 mg al dì, diviso in 3 somministrazioni. Inizio la terapia con valutazione della funzione tiroidea dopo circa 2 mesi di assunzione monitorando FT3 e FT4.

I valori si portano nel range di normalità ma, a un ulteriore controllo programmato a 3 mesi, nonostante il dosaggio medio-basso di metimazolo (20 mg/die), il paziente presenta però un aumento volumetrico del gozzo con dolorabilità e un aumento di peso (6 kg).

Il laboratorio confermava un viraggio verso l'ipotiroidismo con aumento del TSH (30 U/ml), riduzione FT4 (< 0,25 ng/Dl) e Ac. Anti recettore del TSH ancora elevato (> 30).

Le due opzioni su cui ragionare con paziente e specialista endocrinologo sono state la riduzione del dosaggio del tapazole o la contemporanea assunzione di levo-tiroxina, per ridurre il valore del TSH (con conseguente stimolazione sul parenchima tiroideo) e riportare il paziente in una condizione di eutiroidismo, tenendo sotto controllo la malattia autoimmune.

Il collega endocrinologo mi consigliava di associare alla terapia con metimazolo l'assunzione di levo-tiroxina e questo consentiva, ai controlli successivi il controllo della malattia di Basedow (con riduzione dei valori di anticorpi TRab) e il ristabilimento di una situazione di eutiroidismo con valori di TSH e FT4 nel range di normalità.

Commento

Una volta confermata la diagnosi, le opzioni terapeutiche a disposizione sono fondamentalmente 3:

- uso di farmaci antitiroidei;
- trattamento radiometabolico con iodio radioattivo, volto alla distruzione del tessuto tiroideo iperstimolato;
- intervento chirurgico di tiroidectomia.

Tutte le opzioni sono efficaci nella malattia di Basedow-Graves (con dei criteri di scelta per l'una o l'altra opzione), mentre i pazienti con gozzo tossico multinodulare o adenoma tossico di Plummer dovrebbero essere indirizzati a trattamento radiometabolico o chirurgia tiroidea totale o parziale dopo il ristabilimento di uno stato di eutiroidismo.

Le considerazioni che portano a preferire la terapia con metimazolo sono una buona probabilità di remissione di malattia, la presenza di fattori che aumentano il rischio chirurgico tiroideo; una scarsa aspettativa di vita.

Controindicazioni sono legate a una preesistente situazione di insufficienza epatica o precedenti reazione allergica all'uso di farmaci antitiroidei.

Al contrario, in donne che hanno aspettativa di gravidanza a breve termine (entro 6 mesi) è da preferire l'approccio chirurgico, o a medio termine (oltre 6 mesi dopo la fine della terapia) l'opzione della terapia radiometabolica.

Ovviamente le diverse scelte saranno operate di concerto con

i colleghi endocrinologo e chirurgo, tenendo conto dei desideri del paziente dopo adeguata informazione.

Per quanto riguarda ancora i farmaci antitiroidei (di più frequente gestione da parte del Medico di Medicina Generale), vi sono due approcci teoricamente possibili:

- 1) titolazione del farmaco antitiroideo fino a raggiungimento del target metabolico e di riduzione del livello di TRab;
- 2) blocco tiroideo con farmaci anti-tiroidei e parallela terapia sostitutiva.

I due regimi terapeutici presentano analoghi risultati, ma la titolazione progressiva sembra essere associata a una minore frequenza di effetti collaterali e dovrebbe quindi costituire l'approccio di scelta.

I farmaci anti-tiroidei, appartenenti alla famiglia delle tiamidi, inducono il blocco della sintesi degli ormoni tiroidei, inibendo l'ossidazione dello ioduro a iodio organico. Viene così inibita l'organizzazione dello iodio e a livello dei residui tirosinici della tireoglobulina. Inoltre determinano l'inibizione della produzione degli anticorpi antirecettore del TSH.

La dose iniziale varia al variare della gravità dell'ipertiroidismo e in base alle dimensioni della ghiandola tiroidea. In caso di ipertiroidismo moderato e una ghiandola di dimensioni contenute (valore normale del diametro anteroposteriore: 10-20 mm) la dose giornaliera può essere pari a 10-15 mg di metimazolo mentre, nell'ipertiroidismo severo e una tiroide di dimensioni notevolmente aumentate può richiedere un dosaggio di 20-40 mg/die.

La valutazione della funzione tiroidea può essere ottenuta dopo circa 2 mesi con la valutazione della frazione ormonale libera, poiché il TSH può rimanere soppresso per periodi più lunghi e quindi non costituisce, nei mesi iniziali di terapia, un valido supporto.

Terzo step: il follow-up e la durata della terapia

Il paziente continua l'assunzione di metimazolo a un dosaggio di 15 mg/die associato a una dose giornaliera di levo-tiroxina pari a 50 mcg. Il peso è tornato ai suoi livelli normali e vi è stabilità di frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Controllo la funzione tiroidea con FT4 e TSH ogni 4 mesi circa associando la determinazione dei valori di transaminasi e Ac, anti-tiroide. Questi, a distanza di 15 mesi circa dalla diagnosi sono scesi a 6 UI/L e la mia idea è quella di sospendere gradualmente il metimazolo se continuano valori stabili di eutiroidismo e al ritorno degli Ac, Trab a valori normali (< a 1 UI/L) con il conforto del parere dello specialista di riferimento. Ovviamente il follow-up laboratoristico continuerà insieme alla valutazione morfologica ecografica annuale per il monitoraggio delle coesistenti lesioni nodulari.

Commento

Uno dei problemi della terapia con farmaci anti-tiroidei, come il metimazolo, è l'alta frequenza di recidive dopo la sospensione-

ne del farmaco. Una revisione Cochrane del 2010 quantifica la frequenza di ricorrenza della patologia con ipertiroidismo in circa la metà dei casi e in questa valutazione del rischio di recidiva e valutazione della sospensione del trattamento assume valore importante la determinazione del livello di anticorpi anti-recettori del TSH (Trab). Questi, al contrario degli autoanticorpi anti-perossidasi (anti-TPO), hanno una valenza importante e correlano con le fasi di attività della patologia, essendo agenti causali dell'iperfunzione tiroidea. Utile quindi il loro monitoraggio per valutare la risposta terapeutica e il grado di attività della patologia.

In caso di recidiva la scelta può cadere tra l'effettuazione di un secondo ciclo di farmaci anti-tiroidei o il passaggio alla terapia radiometabolica o chirurgica con una valutazione individuale da compiersi congiuntamente alle figure specialistiche di riferimento.

La comparsa di agranulocitosi (con conta dei granulociti < a 500 cellule per mm cubico) è il maggior effetto collaterale, potenzialmente molto grave, della terapia con farmaci anti-tiroidei come il metimazolo e propil-tio uracile. L'incidenza annuale stimata è dello 0,1-0,3% dei casi e generalmente interviene entro i primi tre mesi di terapia. Per questo è importante lo stretto monitoraggio clinico di episodi febbrili e la conta dei granulociti, particolarmente a inizio e nei primi mesi di terapia.

L'istruzione del paziente sull'importanza della comparsa di febbre, stomatite, segni cutanei di intolleranza, con sospensione del farmaco e rapida valutazione dell'emocromo, rappresenta il punto di maggiore importanza nel comportamento pratico, anche rispetto alla valutazione laboratoristica periodica nel paziente asintomatico a causa della rapidità di insorgenza del quadro di agranulocitosi e dei sintomi correlati.

Altri possibili eventi avversi ematologici sono piastrinopenia, anemia e ipoprotrombinemia.

Gli altri problemi della terapia con metimazolo possono essere legati a epatotossicità che, generalmente, insorge nello 0,1-0,2% dei soggetti trattati con un picco di incidenza nei primi 30 giorni di terapia. Si manifesta, di solito, con aumento delle transaminasi e molto raramente con insufficienza epatica acuta (più frequentemente con l'uso di propil-tiouracile rispetto al metimazolo).

Bibliografia di riferimento

- 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.
- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. *Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism*. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD003420.
- Barbesino G, Tomer Y. *Clinical review: clinical utility of TSH receptor antibodies*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2247-55.
- Bartalena L. *Diagnosis and management of Graves disease: a global overview*. Nat Rev Endocrinol 2013;9:724-34.
- Benker G, Reinwein D, Kahaly G, et al. *European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study*. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49:451-7.
- Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. *Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period*. Thyroid 2006;16:295-302.
- Chott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, et al. *Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease*. Horm Metab Res 2004;36:92-6.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, et al.; Basedow Study Group. *Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease*. Thyroid 2005;15:1047-54.
- Robinson J, Richardson M, Hickey J, et al. *Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis*. Eur Thyroid J 2014;3:245-51.
- Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, et al. *Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease*. Horm Metab Res 2004;36:92-6.
- Smith TJ, Hegedüs L. *Thyroid eye disease: a review*. Clin Exp Optom 2017;100:20-25.
- Vaidya B, Pearce SH. *Diagnosis and management of thyrotoxicosis*. N Engl J Med 2016;375:1552-65.

Web-link

- <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/thy.2016.0229>
<https://www.aace.com/files/hyperguidelinesapril2013.pdf>