

## **Trattamento della tireotossicosi pre - e subclinica nell'anziano:**

### **il posto della terapia radiometabolica**

Rosaria Maddalena Ruggeri<sup>1</sup>, Francesco Trimarchi<sup>2</sup>, Alfredo Campenni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC di Endocrinologia Università degli Studi di Messina*

<sup>2</sup>*Accademia Peloritana dei Pericolanti presso l'Università degli Studi di Messina*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche e Dentali e delle Immagini morfo-funzionali, UOC di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Messina*

**e-mail corresponding author : [rmruggeri@unime.it](mailto:rmruggeri@unime.it)**

L'ipertiroidismo sub-clinico (IS) nell'anziano non è di infrequente riscontro nella pratica clinica. Tale condizione morbosa, spesso di difficile definizione a causa della concomitanza di fattori interferenti, quali le comorbilità e la politerapia, è caratterizzata da livelli di TSH bassi o francamente soppressi, associati a ormoni tiroidei liberi nei limiti della norma e può esprimersi in forma lieve o pre-clinica (TSH tra 0.1 e 0.39 mIU/l) e severa o subclinica propriamente detta (TSH <0.1 mIU/l) [1].

La sua prevalenza, variabile nella popolazione generale e più elevata nelle aree con carenza iodica, è maggiore nel sesso femminile e aumenta con l'avanzare dell'età (dal 2 al 9% dei soggetti di età >65 anni). L'IS è spesso sottostimato per l'espressione paucisintomatica del quadro (ipertiroidismo apatetico) ma è gravato dalle ben note complicanze cardiovascolari, scheletriche e neuro-cognitive, indipendentemente dalla progressione verso l'ipertiroidismo franco [1,2].

E' stata recentemente evidenziata un'associazione fra IS e fragilità, soprattutto nei soggetti più anziani di sesso maschile, verosimilmente condizionata dai noti effetti dell'esposizione ad un eccesso di ormoni tiroidei sull'osso e sul muscolo (perdita di massa ossea, sarcopenia, perdita di massa magra) [3].

La causa più comune di tireotossicosi clinicamente manifesta nell'anziano e, in particolare, dell' IS è rappresentata dall'adenoma tossico (AT, 30% circa dei casi) e/o dal gozzo multinodulare tossico (GMT, 60% circa), dipendenti da autonomia funzionale, mentre l'ipertiroidismo autoimmune (morbo di Basedow, MB) esordisce e si rivela poco frequentemente in età avanzata (Tabella 1).

L'autonomia funzionale progredisce lentamente negli anni verso l'ipertiroidismo franco (1-15% di casi per anno) e l'assunzione di quantità eccessive di iodio (es. mezzi di contrasto iodati o farmaci) può accelerarne/precipitarne l'evoluzione, inducendo la repentina comparsa di un quadro conclamato di ipertiroidismo. Il rischio di progressione dell'IS verso l'ipertiroidismo franco aumenta con l'età ed è maggiore nell'IS severo (TSH <0.1mIU/L). La remissione dell'IS è rara nell'autonomia funzionale, mentre può verificarsi sino al 30% dei casi di MB, soprattutto nelle forme lievi [2].

L'IS severo (TSH <0,1) nell'anziano, specialmente di età > 80 anni e con co-morbilità (cardiovascolare e/o scheletrica/metabolica), deve essere sempre trattato, al fine di prevenirne le complicanze [2,3].

Le opzioni terapeutiche sono quelle convenzionali e includono gli antitiroidei di sintesi, il trattamento radiometabolico con <sup>131</sup>I e la tiroidectomia. La scelta del tipo di trattamento deve

essere individualizzata attraverso una attenta valutazione costi/benefici, che tenga conto dei potenziali rischi/effetti avversi del trattamento in relazione alle condizioni generali di salute del singolo paziente [2,4].

Oltre alla particolare sensibilità dell'anziano all'iperfunzione tiroidea anche lieve, si devono tenere in considerazione la maggiore vulnerabilità ad effetti avversi della terapia medica conservativa (comorbidità e politerapia) e del rischio chirurgico/anestesiologico (prognosi globale, complessità clinica, fragilità).

Il trattamento radiometabolico con <sup>131</sup>I rappresenta l'opzione terapeutica più valida, perché sicura ed efficace, nel paziente anziano con IS (autoimmune e da autonomia funzionale e con ipercaptazione del radioiodio, vedi Tabella 1) e/o con morbilità.

Il trattamento radiometabolico si pone il duplice obiettivo di ripristinare l'eutiroidismo e di ottenere la riduzione del volume ghiandolare e/o nodulare.

Il successo del trattamento radiometabolico è legato a due fattori principali: l'attività somministrata [che deve tenere conto della cinetica intratiroidea del radiofarmaco (captazione massima ed emivita effettiva, entrambe valutate mediante "curva di iodocaptazione")] e il volume del nodulo/i o della intera ghiandola [4].

L'attività di radioiodio da somministrare deve essere commisurata al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (remissione dell'ipertiroidismo) riducendo l'esposizione corporea e soprattutto degli organi critici (in questo caso, soprattutto stomaco e vescica). A tal fine, si può fare ricorso ad attività fissa oppure ad attività calcolata, mediante approccio dosimetrico personalizzato che consente di determinare in maniera individualizzata l'attività ottimale da somministrare, riducendo la dose assorbita dal parenchima extra-nodulare (che non è bersaglio del trattamento in caso di AT e GMT) e dall'intero organismo. Tale approccio, utile al trattamento di noduli anche particolarmente voluminosi, richiede procedure diagnostiche pre-trattamento più lunghe e indagative che lo fanno preferire nei giovani/giovani adulti. La somministrazione di attività fisse, pur potendo essere gravata da un rischio relativamente maggiore di trattamento insufficiente o eccessivo, presenta il vantaggio di procedure pre-trattamento più semplici e rapide e andrebbe preferita nel soggetto anziano [5].

Una dose assorbita compresa tra 150 e 300 Gy è generalmente sufficiente per ripristinare l'eutiroidismo, con percentuali di successo molto alte (dal 81% al 94% dei pazienti con AT e/o GMT). La preparazione del paziente all'esecuzione del trattamento radiometabolico richiede la sola sospensione di tutti i possibili interferenti (farmacologici e/o alimentari), che possano ridurre la captazione del radioiodio (Tabella 2). Per ridurre il rischio di esacerbazione dell'ipertiroidismo dopo trattamento radiometabolico, i pazienti, soprattutto gli anziani e/o con comorbidità, devono essere preliminarmente trattati con anti-tiroidei, da sospendere solo pochi giorni prima. L'utilizzo di farmaci beta-bloccanti è raccomandato in questi pazienti, sia prima che dopo il trattamento radiometabolico, senza necessità di sospensione. Al contrario, l'uso di anti-tiroidei deve essere evitato dopo il trattamento, perché è dimostrato ridurre l'efficacia [4].

Gli effetti avversi del trattamento radiometabolico nel soggetto anziano (come la tiroidite radioiodio-indotta e la tireotossicosi post-trattamento, la scialoadenite) sono modesti e in larga misura prevenibili. Una condizione di ipotiroidismo permanente si può verificare sino al 60% circa dei soggetti trattati con radio-iodio e richiede terapia sostitutiva con L-Tiroxina. Il rischio di ipotiroidismo aumenta con il passare degli anni (20-25 anni dal trattamento) ed è maggiore nei soggetti >45 anni, nei pazienti affetti da MB e in quelli trattati con attività più alte. Tuttavia, l'ipotiroidismo può essere considerato un obiettivo terapeutico, più che un effetto indesiderato,

soprattutto nei soggetti affetti da MB. Non vi sono dati in letteratura che dimostrino un aumento dell'incidenza di cancro dopo terapia radiometabolica per malattie benigne della tiroide [4].

In conclusione, il trattamento radiometabolico rappresenta l'opzione terapeutica più efficace e sicura e deve essere preferita nel soggetto anziano e/o con morbidità affetto da IS.

**Tabella 1. Cause di tireotossicosi subclinica nell'anziano e criteri di diagnosi differenziale.**

	<b>ETIOPATOGENESI</b>	<b>CRITERI DIAGNOSTICI</b>
<b>TIREOTOSSICOSI CON IPERTIROIDISMO</b>		
Adenoma tossico	Lesione benigna monoclonale, con autonomia funzionale. Mutazioni attivanti del gene del recettore del TSH o della subunità alfa della G-protein associata al recettore	Captazione del radioiodio normale o aumentata. Focale concentrazione del tracciante nel nodulo "caldo" con ridotta/assente captazione nel parenchima circostante normale, alla scintigrafia. Ab-TPO e TRAb assenti
Gozzo multinodulare tossico	Multiple lesioni benigne monoclonali, con autonomia funzionale. Mutazioni attivanti del gene del recettore del TSH o della subunità alfa della G-protein associata al recettore	Captazione del radioiodio normale o aumentata. Multiple aree di aumentata concentrazione del tracciante (noduli "caldi") alternate ad aree di ridotta/assente captazione, alla scintigrafia. Ab-TPO e TRAb assenti
Morbo di Basedow	Autoimmune, anticorpi rivolti contro il recettore del TSH (TRAb) ne stimolano l'azione, inducendo ipertrofia ed iperfunzione ghiandolare	Gozzo diffuso. Può essere presente orbitopatia basedowiana. Ipercaptazione diffusa e omogenea su tutta la ghiandola, che può apparire di dimensioni normali o aumentate. Positività di TRAb e Ab-TPO
Iperitroidismo indotto da farmaci (checkpoint inhibitors, interferone alfa,...)	Induzione di autoimmunità tiroidea (morbo di Basedow)	Ipercaptazione diffusa e omogenea su tutta la ghiandola. Positività di TRAb e Ab-TPO
Iodio o sostanze/farmaci iodati (mezzo di contrasti iodato, tireotossicosi amiodarone-indotta tipo I)	Fenomeno di Jod-Basedow; l'eccesso di iodio induce un'eccessiva produzione di ormoni tiroidei	Captazione del radioiodio ridotta o assente
TSH-oma	Adenoma ipofisario secernente TSH	TSH inappropriatamente normale o elevato. TRAb e Ab-TPO assenti. Ipercaptazione diffusa e omogenea su tutta la ghiandola, che può apparire di dimensioni normali o aumentate
<b>TIREOTOSSICOSI SENZA IPERTIROIDISMO</b>		
Tiroidite silente	Autoimmune, rilascio di ormoni tiroidei immagazzinati	Captazione del radioiodio ridotta o assente. Positività degli Ab-TPO-
Tiroidite subacuta (granulomatosa, de Quervain's)/acuta	Virale/batterica; flogosi ghiandolare con danno dei follicoli rilascio di ormoni tiroidei immagazzinati	Dolore e tumefazione antero-cervicale. Captazione del radioiodio ridotta o assente. Ab-TPO assenti
Tireotossicosi iatrogena (farmaci, come litio, interferone alfa, checkpoint inhibitors; tireotossicosi amiodarone-indotta tipo II)	Flogosi ghiandolare con danno dei follicoli e rilascio di ormoni tiroidei immagazzinati	Captazione del radioiodio ridotta o assente. Ab-TPO assenti
<b>FONTI EXTRA-TIROIDEE DI ORMONE TIROIDEO</b>		
Ormone tiroideo esogeno (tireotossicosi factizia)	Assunzione terapeutica o surrettizia di ormone tiroideo in eccesso	Captazione del radioiodio ridotta o assente. Ab-TPO assenti
Carcinoma tiroideo follicolare ampiamente metastatico funzionante	Produzione di ormoni tiroidei da parte di estese masse tumorali con foci di autonomia funzionale	Captazione del radioiodio da parte della massa tumorale alla scintigrafia whole-body.

\*TRAb: anticorpi anti-recettore del TSH; Ab-TPO: anticorpi anti-tireoperossidasi

**Tabella 2. Preparazione del paziente al trattamento radiometabolico\*.**

<b>Prodotti</b>	<b>Sospensione raccomandata</b>
Mezzi di contrasto radiologici e.v. idrofilici	6-8 settimane (se funzione renale normale)
Mezzi di contrasto radiologici e.v. lipofilici	1-6 mesi
Farmaci anti-tiroidei (metimazolo, propiltiouracile)	5-7 giorni
Supplementi nutrizionali contenenti iodio	7-10 giorni
Alghe, Kelp, agar, carrageenan,	2-3 settimane, in base al contenuto iodico
Soluzione di Lugol, Soluzione di ioduro di potassio	2-3 settimane
Prodotti iodati per uso topico (e.g., disinfettanti chirurgici la cute)	2-3 settimane
Amiodarone	3-6 mesi o più

\* Farmaci anti-tiroidei e prodotti ricchi in iodio (farmaci, disinfettanti, mezzi di contrasto radiologici, etc...) riducono la captazione tiroidea dello iodio e di conseguenza l'efficacia del trattamento radiometabolico, e per tale ragione andrebbero evitati/ sospesi prima di effettuare il trattamento. Non è necessario che il paziente si attenga ad una dieta specifica prima di sottoporsi a trattamento radio metabolico per patologia benigna della tiroide. Comunque, alcuni alimenti e supplementi nutrizionali ricchi in iodio andrebbero evitati nei 7-10 giorni precedenti il trattamento, soprattutto nei pazienti con bassi valori di captazione del radioiodio.

#### Referenze.

1. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev*2008;29:76-131.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
3. Ruggeri R., Trimarchi F, Biondi. B.Management of Endocrine Disease: L-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2017;177:R199-217.
4. Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011;364:543-50.
5. Amato E, Campennì A, Leotta S, Ruggeri RM, Baldari S.Treatment of hyperthyroidism with radioiodine targeted activity: A comparison between two dosimetric methods.*Phys Med* 2016;32:847-853.

**Conflitto di interesse.** Gli autori Rosaria Maddalena Ruggeri, Francesco Trimarchi e Alfredo Campennìdichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato.** Lo studio presentato in questo articolo non harichiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali.** Gli autori di questo articolo non hanno eseguitostudi sugli animali.