



Università degli Studi di Pisa

Dipartimento di medicina clinica e sperimentale
Dipartimento di patologia chirurgica, medica, molecolare e dell'area critica
Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea Specialistica

**Personalizzazione del trattamento con radioiodio nel morbo
di Basedow: risultati di uno studio randomizzato su un
nuovo metodo per il calcolo dell'attività ottimale di ^{131}I
basata sulla riduzione di massa della tiroide**

Relatore

Chiar.Mo Prof. Giuliano Mariani

Candidato

Alberto Nieri

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 LA TIROIDE E GLI ORMONI TIROIDEI.....	2
1.1.1 LA TIROIDE: CENNI DI ANATOMIA.....	2
1.1.2 SINTESI E FUNZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI.....	4
1.2 TIREOTOSSICOSI ED IPERTIROIDISMO.....	8
1.3 IL MORBO DI GRAVES-BASEDOW	10
1.3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	11
1.3.2 PATOGENESI	11
1.3.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	15
1.3.4 DECORSO CLINICO	22
1.3.5 DIAGNOSI.....	23
1.3.5.1 INDAGINI DI LABORATORIO.....	23
1.3.5.2 ECOGRAFIA.....	25
1.3.5.3 INDAGINI DI MEDICINA NUCLEARE	26
1.3.5.3.1 I RADIOFARMACI UTILIZZATI: LO IODURO DI SODIO (¹³¹ I E ¹²³ I) E IL ^{99m} Tc-PERTECNETATO	26
1.3.5.3.2 LA SCINTIGRAFIA TIROIDEA.....	28
1.3.5.3.3 LA CAPTAZIONE TIROIDEA	29
1.3.6 DIAGNOSI DIFFERENZIALE	32
1.3.7 TERAPIA DEL MORBO DI GRAVES-BASEDOW	33
1.3.7.1 TERAPIA FARMACOLOGICA	34
1.3.7.2 TERAPIA CHIRURGICA	37
1.3.7.3 TERAPIA RADIOMETABOLICA	38
2. MATERIALI E METODI.....	45
2.1 PAZIENTI.....	45
2.2 CONCETTI DI RADIODOSIMETRIA: NUOVO METODO BASATO SUL CALCOLO DELLA RIDUZIONE DEL VOLUME TIROIDEO	48
3. RISULTATI.....	55
4. DISCUSSIONE.....	59
5. CONCLUSIONI	64
6. BIBLIOGRAFIA	65

1. INTRODUZIONE

1.1 LA TIROIDE E GLI ORMONI TIROIDEI

1.1.1 LA TIROIDE: CENNI DI ANATOMIA

La tiroide è una ghiandola endocrina situata nella regione anteriore del collo, in una posizione relativamente superficiale e bene apprezzabile alla palpazione.

La ghiandola ha una forma tipicamente a “farfalla” per cui si distinguono due lobi laterali collegati fra loro nella porzione infero-mediale da un istmo che si situa a livello dei primi due anelli tracheali. I lobi hanno forma conica a base inferiore, con una lunghezza complessiva di circa 3 cm, situati al davanti delle vie respiratorie in uno spazio compreso fra la cartilagine tiroidea della laringe e il quinto anello tracheale. Lo spessore dei lobi varia da 2 cm alla base a 0,5 cm all’apice. La distanza massima fra i due lobi è normalmente circa 7 cm. In circa la metà dei casi può essere presente un lobo accessorio, il lobo piramidale o piramide del Morgagni, che si diparte dal margine superiore dell’istmo e si dirige verso l’alto.

La superficie si presenta liscia, di colorito rosso bruno e di consistenza molle. Il peso della tiroide di un individuo adulto si aggira intorno ai 20 gr.

La tiroide prende posteriormente rapporti con la superficie anteriore della laringe e i primi anelli tracheali; anteriormente è parzialmente

ricoperta dai muscoli sterno-cleido-mastoideo, sterno-tiroideo e omo-ioideo (muscoli sottoioidei) e dalla fascia cervicale media, rimanendo tuttavia scoperta nella parte mediana per la direzione obliqua di suddetti muscoli e quindi coperta solo dalle fasce cervicali media e superficiale; lateralmente è coperta dal muscolo sterno-cleido-mastoideo e dai fasci del platisma. Lateralmente alla tiroide passa il fascio vascolo-nervoso del collo (arteria carotide comune, vena giugulare interna e nervo vago).

La ghiandola è compresa all'interno della guaina fibrosa peritiroidea, da cui si dipartono alcuni ligamenti che fissano in posizione l'organo (ligamenti sospenditore, laterali interni ed esterni). La guaina peritiroidea è separata dalla capsula connettivale della ghiandola stessa da un complicato intreccio vascolare dei vasi che poi irrorano l'organo stesso; questo interstizio è definito "spazio pericoloso peritiroideo", spazio in cui generalmente posteriormente si situano anche le ghiandole paratiroidi.

I vasi sanguigni e linfatici che irrorano la ghiandola sono:

- Arterie tiroidee superiori destra e sinistra (rami delle carotidi esterne)
- Arterie tiroidee inferiori destra e sinistra (rami del tronco tiro-cervicale dall'arteria succlavia)
- Se presente arteria tiroidea ima (ramo dell'arteria brachiocefalica o della carotide comune che raggiunge l'istmo dal basso)
- Vene tiroidee superiori destra e sinistra (tributarie della vena giugulare interna)
- Vene tiroidee inferiori destra e sinistra (tributarie della vena brachiocefalica)

- Vasi linfatici tributari della catena giugulare interna verso l'alto e in basso dei linfonodi pre- e paratracheali

L'innervazione è dovuta a rami del simpatico cervicale e dai nervi laringei, rami del nervo vago.

Microscopicamente la ghiandola è suddivisa in aree, chiamate lobuli, delimitati da sottili tralci fibrosi che si dipartono dalla capsula connettivale; in questi tralci decorrono i vasi e i nervi che raggiungono le singole unità funzionali della ghiandola.

La ghiandola è organizzata in follicoli, che sono una serie di vescicole chiuse delimitate da un rivestimento di cellule, le cellule follicolari o tireociti, che si organizzano su un unico strato. All'interno dei follicoli si accumula un materiale amorfo, la colloide, che è ricca di ormoni. Questo epitelio posa su una membrana basale a ridosso della quale si organizzano i vasi sanguigni. Le dimensioni del follicolo variano in base allo stato funzionale dello stesso.

Altre cellule che costituiscono la tiroide e che non fanno parte dei follicoli, ma si situano negli spazi fra essi, sono le cellule parafollicolari o cellule C, deputate alla secrezione dell'ormone calcitonina¹.

1.1.2 SINTESI E FUNZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

La tiroide è costituita da numerosi follicoli che contengono una sostanza detta colloide e sono delimitati da cellule epitelioidei cuboidi dette cellule follicolari, che riversano la loro secrezione all'interno del follicolo stesso.

La colloide contiene per la maggior parte una grossa glicoproteina chiamata tireoglobulina che contiene nella sua molecola gli ormoni tiroidei. Gli ormoni poi vengono veicolati attraverso le cellule follicolari nel circolo sanguigno e raggiungono i diversi organi dove potranno svolgere la loro funzione. Il 93% degli ormoni tiroidei metabolicamente attivi è rappresentato dalla tiroxina (T4) e il restante 7% dalla triiodotironina (T3). La tiroxina viene metabolizzata in T3 a livello dei tessuti periferici ed entrambi gli ormoni hanno un'importanza funzionale. La triiodotironina è circa quattro volte più potente della tiroxina ma si trova nel sangue in concentrazioni più limitate e rimane in circolo per poco tempo.

Per produrre la normale quantità fisiologica di tiroxina è necessario un introito settimanale di 1 mg di iodio. Gli ioduri assunti con la dieta sono assorbiti a livello intestinale, riversati nel sangue e per 1/5 assorbiti a livello tiroideo per la sintesi ormonale, mentre il restante è escreto per via renale. Lo ioduro è internalizzato nelle cellule follicolari tramite un simporto Na/I (NIS)², e la quantità di iodio che la tiroide è in grado di captare è influenzata da diversi fattori il più importante dei quali è l'ormone tireostimolante (TSH, Thyroid Stimulating Hormone).

Le cellule follicolari producono tireoglobulina, una glicoproteina di 335.000 Da, ricca di molecole di tirosina, che rappresentano il principale substrato insieme allo iodio per la formazione di ormoni tiroidei. Una volta prodotti, gli ormoni tiroidei sono poi immagazzinati nella colloide, legati ai residui di tirosina della tireoglobulina stessa.

La sintesi ormonale si compone di varie fasi (figura 1):

1. Ossidazione dello ioduro: lo ioduro captato deve essere trasformato in una forma ossidata (iodio nascente I^0 o in I_3^-) che è in grado di combinarsi direttamente con l'aminoacido tirosina. Questa fase è catalizzata in presenza di H_2O_2 dall'enzima perossidasi, localizzato sulla membrana apicale e nel citoplasma delle cellule follicolari
2. Organificazione dello iodio: lo iodio viene combinato con la molecola di tireoglobulina. Lo iodio si associa all'enzima iodasi e viene combinato ai residui di tirosina. La tirosina subisce varie trasformazioni passando da monoiodotirosina a diiodotirosina, e successivamente i residui di diiodotirosina si legano fra loro a formare la tiroxina, mentre in minima parte monoiodotirosina e diiodotirosina si legano a formare triiodotironina.
3. Immagazzinamento della tireoglobulina: la tiroide può accumulare grandi quantità di ormoni. Ciascuna molecola di tireoglobulina può contenere fino a 30 molecole di tiroxina e poche di triiodotironina. Queste quantità garantiscono il normale fabbisogno dell'organismo per 2-3 mesi.

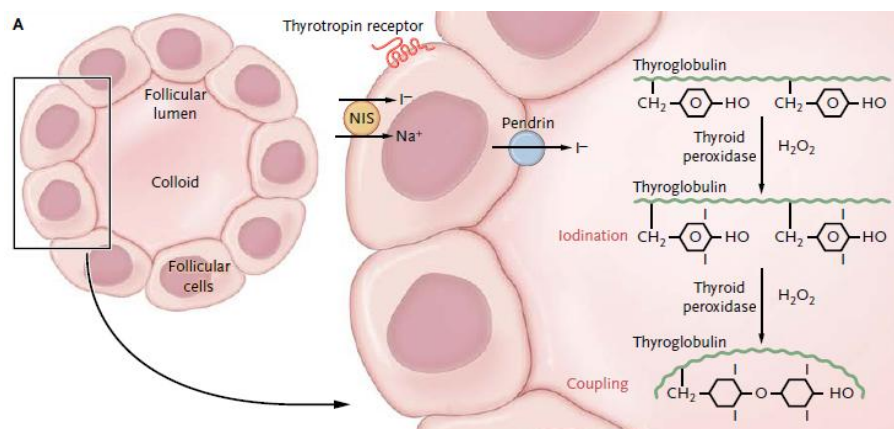


Figura 1: Produzione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei si staccano poi dalla tireoglobulina e sotto forma di ormoni liberi raggiungono il torrente circolatorio. Una volta in circolo, la maggior parte della T4 viene poi deiodata nei tessuti periferici per cui l'ormone che giunge ai tessuti è prevalentemente T3. Gli ormoni tiroidei sono solo in minima parte (per meno dell'1%) circolanti in forma libera e attiva. La restante quota è legata ad alcune proteine (globulina legante la tiroxina o TBG, albumina e prealbumina leganti la tiroxina) e gli ormoni liberi in forma attiva sono liberati molto lentamente a livello tissutale per l'alta affinità di legame con queste proteine.

Una volta slegati entrano nelle cellule ed esplicano la loro funzione; penetrano attraverso le membrane in quanto sono a struttura liposolubile.

Le funzioni degli ormoni tiroidei sono molteplici ed elencate di seguito:

- stimolano la trascrizione di moltissimi geni
- Stimolano il metabolismo basale e causano perdita di peso corporeo
- Controllo dell'accrescimento
- Stimolano il metabolismo dei carboidrati e la secrezione insulinica
- Stimolano il metabolismo dei grassi, facendo diminuire la concentrazione di lipidi nel sangue
- Hanno effetti sull'apparato cardiovascolare aumentando flusso ematico, gittata cardiaca, frequenza cardiaca e forza di contrazione cardiaca
- Aumentano la motilità gastrointestinale

- Hanno effetti eccitatori sul sistema nervoso centrale
- Aumentano la funzione muscolare
- Incrementano la secrezione delle altre ghiandole endocrine
- Se presenti in quantità eccessiva hanno effetti negativi sulla funzione sessuale

La regolazione della secrezione tiroidea è affidata principalmente all'ormone TSH secreto dall'ipofisi, a sua volta regolato dall'ormone TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) secreto a livello ipotalamico, causando un incremento della sintesi ormonale. Questi ormoni subiscono in condizioni normali un effetto di feedback negativo da parte degli ormoni tiroidei, motivo per cui negli ipertiroidismi il TSH risulta particolarmente basso³.

1.2 TIREOTOSSICOSI ED IPERTIROIDISMO

Mentre il termine “ipertiroidismo” indica la presenza di una malattia caratterizzata da un aumento di secrezione di ormoni da parte della tiroide, il termine “tireotossicosi” indica invece uno stato in cui si ha un eccesso di ormoni tiroidei in circolo, non necessariamente provenienti da un'augmentata secrezione tiroidea. Le principali cause di ipertiroidismo sono il morbo di Graves-Basedow, il gozzo multinodulare tossico e l'adenoma tossico, patologie in cui appunto, per cause diverse, si verifica un'augmentata

secrezione degli ormoni tiroidei. Gli effetti dell'elevata concentrazione di ormoni tiroidei circolanti portano ad una vasta gamma di manifestazioni cliniche, in quanto l'ormone triiodotironina (T3) agisce diffusamente sulla maggior parte dei tessuti dell'organismo.

L'ipertiroidismo è una patologia piuttosto comune; negli USA la prevalenza è dell'1-3%⁴ nella popolazione generale, nel Regno Unito è del 2% per il sesso femminile e del 0-2% nel sesso maschile⁵ con prevalenze simili anche sul territorio italiano.

L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età⁶ ed è maggiore nella razza bianca⁴ e nelle regioni in cui si ha carenza di iodio.

Le principali cause di tireotossicosi possono essere distinte in:

- a) Forme primitive: dovute a patologie o fenomeni di origine tiroidea.
 - Morbo di Graves-Basedow
 - Gozzo multinodulare tossico
 - Adenoma tossico
 - Metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo
 - Sindrome di McCune-Albright
 - Struma ovarii
 - Iatrogeno (conseguente all'eccesso di iodio presente in alcuni farmaci come per esempio l'amiodarone)

- b) Tireotossicosi senza ipertiroidismo
 - Tiroidite subacuta

- Tiroidite silente
- Altre cause di distruzione tiroidea (es. radiazioni, emorragie)
- Tireotossicosi factitia (eccessiva assunzione di ormone tiroideo)

c) Tireotossicosi secondarie

- Adenoma ipofisario TSH secernente
- Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei
- Tumori secernenti gonadotropina corionica
- Tireotossicosi gestazionale

1.3 IL MORBO DI GRAVES-BASEDOW

Il morbo di Graves-Basedow è una delle principali cause di ipertiroidismo nel mondo.

Esso fu descritto per la prima volta da Caleb Parry (1755-1822), le tipiche manifestazioni furono invece descritte da Robert Graves e Karl A. von Basedow (1799-1854), ai quali la malattia stessa deve il suo nome.

Questa ricorrente patologia autoimmune si manifesta in proporzioni variabili con ipertiroidismo, gozzo, e oftalmopatia basedowiana. La causa dell'ipertiroidismo e del gozzo va ricercata in un'anomala stimolazione dei recettori per il TSH (TSH-Receptor o TSH-R) per stimolazione da parte di

autoanticorpi diretti verso questo target (TSH Receptors Antibodies o TRAb). Il morbo di Graves-Basedow può frequentemente occorrere insieme ad altre patologie autoimmuni.

1.3.1 EPIDEMIOLOGIA

Il morbo di Graves-Basedow ha una prevalenza del 2-3% nella popolazione generale, l'incidenza è pari a 1-2 casi per 1000 abitanti l'anno con un picco nella 3^a e 4^a decade di vita e con rapporto M/F pari a circa 1:5-7.

È responsabile del 60-80% delle tireotossicosi, con una prevalenza variabile nelle diverse popolazioni principalmente in rapporto all'apporto di iodio, aumentando dove questo è elevato; nelle regioni in cui esso è adeguato rappresenta l'80% degli ipertiroidismi. Il morbo di Graves-Basedow colpisce più del 2% le donne, mentre negli uomini la frequenza è di un decimo rispetto a quella del sesso femminile. Rara è l'insorgenza prima dell'adolescenza, con un esordio tipico fra i 20 e i 50 anni di età, rare ma possibili sono manifestazioni di esordio anche negli anziani.

1.3.2 PATOGENESI

Nella patogenesi del morbo di Graves-Basedow, come nell'ipotiroidismo autoimmune, è riconosciuta, una certa suscettibilità dovuta ad una combinazione di fattori genetici, familiarità e fattori ambientali.

Per quanto riguarda i fattori genetici sono stati riconosciuti polimorfismi dei loci genici 6p21 (MHC), 2q33(CTLA-4), 5q32 (SCGB3A2), 20q12 (CD40), 1p13 (PTPN22) e 1q23.1 (FCRL3) che sono coinvolti nell'immunoregolazione, e del gene tiroide specifico posto in 14q31 (TSH-R)⁷.

Un recente studio cinese ha evidenziato l'esistenza di altri geni a rischio per lo sviluppo della patologia quali le regioni Xq21.1 (GPR174-ITM2A), 22q12.3-13.1 (C1QTNF6-RAC2), 1q23.2 (SLAMF6), 9q34.2 (ABO) e 14q32.2⁷. L'insieme di queste anomalie causa un difetto di immunoregolazione per cui una ridotta sorveglianza dei linfociti T suppressor permetterebbe ai linfociti T helper di stimolare le cellule B a produrre autoanticorpi. Alcuni di questi loci, MHC, CD40 e PTPN22, sono legati anche alla patogenesi di altre malattie autoimmuni.

Circa il 50% dei pazienti con morbo di Graves-Basedow presenta una storia familiare di patologia tiroidea e ciò suggerisce una forte influenza genetica⁸; in questi casi il rischio di sviluppare la patologia aumenta di 5 volte. La concordanza del morbo di Graves-Basedow è di circa il 30% nei gemelli monozigoti a fronte di meno del 5% nei gemelli dizigoti.

Per quanto riguarda i fattori ambientali, alcune prove indirette indicano che possano essere coinvolti fattori di stress psico-fisico, operando principalmente sul sistema immunitario attraverso effetti neuroendocrini. Infatti in condizioni di stress si ha uno stato in cui sono maggiormente prodotte citochine pro-infiammatorie, fra cui IL-6, favorendo la condizione autoimmune. Parallelamente, il fattore nucleare NF-kB è rapidamente

prodotto a seguito di condizioni stressogene, che lo iperattivano soprattutto nelle cellule mononucleate, inoltre lo stress ossidativo può portare ad una produzione a lungo termine di citochine proinfiammatorie, con il risultato finale di sviluppare e favorire il morbo di Graves-Basedow.⁹

Il fumo è un fattore di rischio dose-dipendente per lo sviluppo del morbo di Graves-Basedow, e lo è specialmente nei riguardi dello sviluppo e della progressione dell'oftalmopatia¹⁰, ma anche della dermopatia¹¹.

Un aumento di apporto di iodio con la dieta, generalmente in maniera improvvisa, può innescare il morbo di Graves-Basedow; vi è inoltre un aumento di incidenza di circa tre volte nelle donne nel periodo dopo il parto.

L'ipertiroidismo del morbo di Graves-Basedow è causato dalla presenza di anticorpi diretti contro il recettore per l'ormone tireostimolante (TRAb) (figura 2), sintetizzati nel midollo osseo e nei linfonodi; si tratta cioè di una categoria di autoanticorpi che, contrariamente alla loro caratteristica generale di essere inattivanti, inducono un'attivazione continua del recettore per il TSH, con conseguente iperplasia tiroidea e aumento della sintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei;

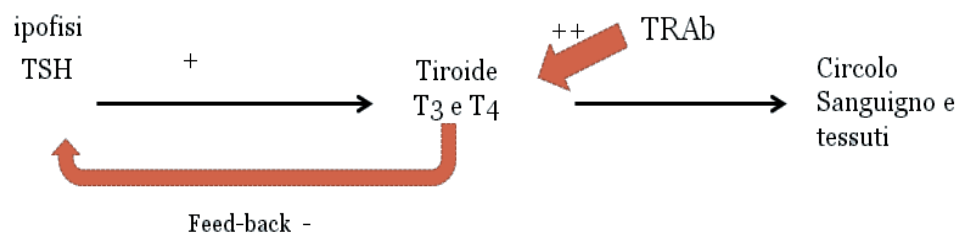


Figura 2: Schema azione TRAb

Questi anticorpi possono essere individuati con saggi biologici o utilizzando metodi competitivi.

Nei pazienti con morbo di Graves-Basedow si riscontrano anche altri fenomeni legati all'autoimmunità tiroidea, simili a quelli che si ritrovano nell'ipotiroidismo autoimmune (Tiroidite di Hashimoto); fino all'80% dei casi si ha positività verso anticorpi anti-Tireoglobulina (AbTg) e anti-tireoperossidasi (AbTPO), che però non avrebbero alcun ruolo nel morbo di Graves-Basedow.

Le citochine, vasto gruppo di proteine non enzimatiche, hanno un ruolo importante nelle fasi di induzione e di sviluppo di tutti i processi infiammatori e nella risposta immune, motivo per cui sembrano avere un ruolo critico nello sviluppo di tutte le patologie autoimmuni e quindi anche nel morbo di Graves-Basedow; esse sembrano principalmente essere coinvolte nello sviluppo dell'oftalmopatia basedowiana. Quest'ultima si manifesta con infiltrazione dei muscoli extraoculari da parte di cellule T attivate a cui consegue il rilascio di citochine come IFN γ , TNF e IL-1 e l'attivazione di fibroblasti con un'aumentata sintesi di glicosamminoglicani che trattengono acqua con conseguente caratteristica imbibizione dei muscoli; con l'avanzare della malattia, può presentarsi una fibrosi irreversibile dei muscoli, questo perché si suppone che i fibroblasti della regione orbitale siano particolarmente sensibili alle citochine, e ciò spiegherebbe il motivo della particolare localizzazione anatomica della risposta autoimmune.

Sebbene la patogenesi dell'oftalmopatia tiroide-associata resti poco chiara, vi sono sempre più evidenze che il TSH-R possa essere un autoantigene condiviso espresso nell'orbita, cosa che spiegherebbe la stretta associazione con le tireopatie autoimmuni.

L'aumento del tessuto adiposo rappresenta una causa aggiuntiva all'espansione tissutale retro bulbare. Tutti questi processi comportano un aumento della pressione intraorbitale che col passare del tempo porta al manifestarsi di esoftalmo, diplopia e neuropatia ottica.

1.3.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

I segni e i sintomi includono sia caratteristiche comuni a tutti i tipi di tireotossicosi sia manifestazioni specifiche per il morbo di Graves-Basedow.

L'eccesso di ormoni tiroidei circolanti ha effetto su tutti gli apparati, con manifestazioni dovute al fatto che a livello tissutale il T3 è captato da specifici trasportatori di membrana cui segue l'interazione con specifici recettori nucleari; ciò regola la trascrizione di diversi geni. Il T3 ha anche altri effetti non dovuti all'attivazione genica e ciò comporta una iperattivazione dei recettori beta-adrenergici.

Il quadro clinico dipende da vari fattori quali l'entità della tireotossicosi, la durata della malattia e alcune caratteristiche proprie del paziente quali la suscettibilità individuale e l'età. Negli anziani la sintomatologia può essere subdola o venire mascherata, presentandosi con

sintomi aspecifici quali perdita di peso ed astenia, un quadro di *ipertiroidismo apatetico*.

La tireotossicosi presenta sul sistema cardiovascolare importanti effetti, che rappresentano la sintomatologia predominante, quali la tachicardia sinusale, l'extrasistolia sopraventricolare e il cardiopalmo; una delle più serie conseguenze dello stato tireotossico è la fibrillazione atriale, presente in circa il 6% dei pazienti, che rappresenta un fattore indipendente predittivo di mortalità¹². Alcuni studi dimostrano che tale evenienza si manifesta più frequentemente in soggetti di età medio avanzata, di sesso maschile e con una preesistente patologia cardiaca. In questi pazienti si ha un'elevata gittata cardiaca per aumento del ritorno venoso e della contrattilità miocardica, che si manifesta con segni obiettivi quali polso pieno e murmure sistolico aortico. Poiché aumenta anche il consumo di ossigeno a livello cardiaco, si ha una ridotta capacità di adattamento agli sforzi per via di un inadeguato incremento dell'output cardiaco¹³, motivo per cui in corso di tireotossicosi può verificarsi un peggioramento di un'angina pectoris o di un infarto miocardico acuto in pazienti anziani o affetti da una preesistente patologia cardiaca.

Complessivamente l'ipertiroidismo si correla ad un incremento dell'incidenza di eventi embolici e stroke, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco congestizio¹⁴.

La tireotossicosi può provocare un'improvvisa perdita di peso correlata inspiegabilmente a un aumento di appetito dovuto ad un incremento del metabolismo basale, mentre nel 5% dei pazienti si può

osservare un aumento ponderale dovuto al conseguente aumentato apporto calorico.

Comuni caratteristiche cliniche includono iperattività, nervosismo ed irritabilità, che si producono in una maggiore tendenza all'affaticamento nel paziente; frequenti sono anche problemi della sfera psichica e cognitiva quali insonnia e difficoltà di concentrazione, motivo per cui la tireotossicosi dell'anziano può venir confusa con una sindrome depressiva.

Un segno frequente è rappresentato dai tremori fini ed a piccole scosse, specialmente a livello delle mani, che vengono facilmente evidenziati chiedendo al paziente di stendere le dita o facendo tenere al paziente un foglio di carta sulle dita, notando piccole oscillazioni del foglio.

Comuni manifestazioni neurologiche sono l'iperreflessia, l'esaurimento muscolare e la miopatia prossimale senza fascicolazioni.

Si possono verificare anomalie della funzione dei muscoli respiratori con riduzione della loro massa e forza e della tolleranza allo sforzo¹⁵.

Una seria complicanza è la paralisi tireotossica periodica, caratterizzata da una paralisi muscolare e ipokaliemia causate da un massivo shift intracellulare di potassio. Questo tipo di complicanza è rilevata nella popolazione Asiatica che presenta tireotossicosi con un'incidenza fino al 2%¹⁶.

La cute si presenta generalmente calda e sudata e il paziente può lamentare sudorazione ed intolleranza al caldo. Altre manifestazioni cutanee possono essere l'eritema palmare, onicolisi e meno comunemente prurito, orticaria e iperpigmentazione diffusa. I capelli possono assottigliarsi e fino

al 40% dei pazienti può presentare alopecia diffusa che tende a persistere per mesi anche a seguito del raggiungimento di una condizione di eutiroidismo.

In ogni forma di tireotossicosi si può osservare una retrazione palpebrale che dà luogo alla tipica espressione “spaventata”, che risulta da un'iperattività simpatica.

Il paziente può presentare anche una riduzione del tempo di transito gastrointestinale con conseguente aumento della frequenza di evacuazioni, spesso con diarrea ed in alcuni casi steatorrea di lieve entità.

Nel sesso femminile frequentemente si ha oligomenorrea o amenorrea, mentre nel sesso maschile si possono osservare ridotta funzione sessuale e, in rari casi, ginecomastia.

Nelle tireotossicosi di lunga durata gli effetti diretti degli ormoni tiroidei sul riassorbimento osseo provocano osteoporosi con aumento del rischio di fratture spontanee; in circa il 20% dei casi si verifica una lieve ipercalcemia, mentre l'ipercalciuria è più frequente.

Per quanto riguarda l'aspetto della tiroide nel morbo di Graves-Basedow, essa si presenta di solito diffusamente ingrandita, può raggiungere un volume 2-3 volte maggiore rispetto alla normalità. Si segnala un aumento di consistenza apparendo dura alla palpazione, ma comunque di minore entità rispetto a quella rilevabile nel gozzo multi nodulare. Possono essere rilevati un soffio o un fremito dovuti all'aumentata vascolarizzazione della ghiandola e all'aumentata velocità di circolo.

Il morbo di Graves-Basedow si associa specificatamente a manifestazioni oculari tipiche che vanno sotto il nome di *oftalmopatia basedowiana* o *oftalmopatia tiroide-associata* (figura 3). Essa si presenta in un 20-40% dei pazienti affetti da morbo di Graves-Basedow, tuttavia può essere presente in un 10% dei pazienti anche in assenza di diagnosi di morbo di Graves-Basedow o in pazienti che soffrono di ipotiroidismo autoimmune, ma risultano comunque positivi per anticorpi antitiroidei.

L'esordio dell'oftalmopatia avviene nel 75% dei pazienti in un intervallo di tempo compreso fra un anno prima e un anno dopo la diagnosi di tireotossicosi, ma può talvolta precederla o seguirla anche a distanza di parecchi anni, in questi casi si parla di oftalmopatia eutiroidea.



Figura 3: Oftalmopatia Basedowiana: esoftalmo, retrazione palpebrale ed edema periorbitale

La gravità della manifestazione varia da paziente a paziente, tuttavia quasi tutti i pazienti sottoposti ad indagine ecografica o TC delle orbite presentano l'aumento di dimensioni dei muscoli extraoculari tipico della malattia e altre caratteristiche meno evidenti, e fino al 10% dei pazienti ha segni unilaterali. L'oftalmopatia si manifesta precocemente con una

sensazione tipo “sabbia negli occhi”, fastidio oculare ed eccessiva lacrimazione. Circa un terzo dei pazienti presenta esoftalmo la cui entità è misurabile mediante utilizzo di esoftalmometro. Nei casi gravi l’esoftalmo può provocare una maggiore esposizione della superficie oculare e in particolar modo della cornea con relativo danno, soprattutto dal momento che le palpebre sono impossibilitate a chiudersi durante il sonno e che il movimento verso il basso dell’occhio non è seguito dal congruo movimento della palpebra (segno di Graefe), esponendo la superficie oculare ad un ulteriore possibile danno. Altri segni frequenti sono l’edema periorbitario, l’iperemia delle sclere e la chemosi. Nel 5-10% dei pazienti il rigonfiamento dei muscoli extraoculari è così grave da determinare diplopia, tipicamente, ma non esclusivamente, quando il paziente volge lo sguardo verso l’alto o lateralmente. Complicanze temibili sono la compressione del nervo ottico all’apice dell’orbita e il papilledema, che si manifestano con difetti campimetrici periferici e, nel caso in cui non si effettui una terapia adeguata, la perdita permanente della vista.

Sono stati proposti e utilizzati molti sistemi di valutazione mediante punteggio per determinare estensione ed attività delle modificazioni orbitali per il morbo di Graves-Basedow.

- 0 = No signs or symptoms
- 1 = Only signs (lid retraction or lag), no symptoms
- 2 = Soft-tissue involvement (periorbital edema)
- 3 = Proptosis (>22 mm)
- 4 = Extraocular-muscle involvement (diplopia)
- 5 = Corneal involvement
- 6 = Sight loss

Figura 4: Schema NO-SPECS per la valutazione dell’oftalmopatia

Lo schema “NO-SPECS”¹⁷ (figura 4) è quello di più semplice utilizzo ed è un acronimo derivante dalle classi di modificazioni oculari.

Tuttavia questo indice risulta insufficiente per definire in maniera esaustiva la malattia oculare e i pazienti non necessariamente progrediscono da una classe all'altra. Quando l'oftalmopatia basedowiana è in fase attiva è indicata una valutazione oculistica completa per valutare eventuali danni del campo visivo.

La *dermopatia tiroidea* si verifica in meno del 5% dei pazienti con morbo di Graves-Basedow ed in genere è sempre associata ad un'oftalmopatia di grado moderato o grave. La dermopatia si può manifestare con diverse modalità: più frequentemente si ha un interessamento delle superfici anteriore e laterale della gamba, il cosiddetto *mixedema pretibiale* (figura 5), ma è possibile che si localizzi anche in altre regioni corporee. La lesione tipica è una placca indurita, non infiammata, di colore rosa scuro o porpora con aspetto “a buccia d'arancia”.



Figura 5: Mixedema pretibiale

Altra manifestazione presente in meno dell'1% dei pazienti con morbo

di Graves-Basedow è l'*acropachia tiroidea* (figura 6); essa si rende visibile con un ingrossamento osseo a livello delle falangi distali. L'*acropachia* è molto strettamente associata alla dermatopatia tiroidea¹¹, tanto che in assenza della manifestazione cutanea si deve pensare ad una causa alternativa. La presenza di queste manifestazioni è un indicatore di severità del processo autoimmune¹¹.



Figura 6: Acropachia tiroidea

1.3.4 DECORSO CLINICO

Il quadro clinico generalmente peggiora in assenza di trattamento; prima dell'introduzione di una terapia adeguata la mortalità era compresa fra il 10 e il 30%. In alcuni pazienti che presentano un quadro di patologia di lieve entità possono occorrere recidive e remissioni spontanee. Raramente si osservano fluttuazioni tra ipo- ed ipertiroidismo dovute all'attività funzionale dei TRAb. A seguito di trattamento con farmaci antitiroidei circa

il 10% dei pazienti che presentano una remissione clinica sviluppa un ipotiroidismo nei 10-15 anni successivi come conseguenza del processo distruttivo autoimmune.

Il decorso clinico dell'oftalmopatia si differenzia da quello della patologia tiroidea. Generalmente essa peggiora nei primi 3-6 mesi ed ha una fase di plateau durante i successivi 12-18 mesi, cui può seguire un miglioramento spontaneo soprattutto per quanto riguarda le alterazioni a carico dei tessuti molli. Tuttavia circa il 5% dei pazienti presenta un decorso fulminante in cui si ha compressione del nervo ottico e presenza di ulcere corneali che portano ad una indicazione chirurgica durante la fase acuta. La diplopia può comparire più tardivamente ed è dovuta a fibrosi dei muscoli extraoculari.

La dermatopatia tiroidea, quando presente, compare in genere da 1 a 2 anni dopo lo sviluppo della malattia tiroidea e può regredire spontaneamente.

1.3.5 DIAGNOSI

1.3.5.1 INDAGINI DI LABORATORIO

La valutazione nel siero dei livelli del TSH è l'indagine che possiede la più alta sensibilità per la diagnosi di tireotossicosi o ipertiroidismo, ed è utile al fine di escludere la patologia stessa.

I livelli di TSH risulteranno non rilevabili (comunemente riportati come <0.01 mUI/L) a causa dell'azione a feedback negativo che gli ormoni prodotti dalla tiroide hanno sui segnali a monte provenienti dalla ghiandola ipofisaria. L'accuratezza diagnostica è aumentata mediante la misurazione delle frazioni libere della tiroxina (free T4 o T4 libero o fT4) che deve essere effettuata contemporaneamente¹⁸. Tuttavia la valutazione del fT4 potrebbe comunque non essere diagnostica, in quanto esistono condizioni in cui esso potrebbe essere normale a fronte di livelli di TSH diminuiti, per cui risulta utile associare la misurazione del T3 libero (free T3 o fT3) per identificare una possibile T3 tossicosi¹⁸.

Una volta completate queste indagini si possono definire diversi stati della malattia. Si parla di ipertiroidismo subclinico quando, ad un diminuito valore di TSH, si correlano valori normali di fT3 e fT4. Si parla invece di ipertiroidismo clinico quando a valori indosabili di TSH si correlano dosaggi di fT3 e fT4 aumentati. La presenza di segni obiettivi propri del morbo di Graves-Basedow (gozzo diffuso alla palpazione, oftalmopatia e dermopatia) e, soprattutto, una buona anamnesi familiare e fisiologia può aiutare nella diagnosi differenziale con le altre cause di ipertiroidismo (tireotossicosi factitia, tiroidite subacuta).

La diagnosi avviene con il dosaggio dei TRAb, direttamente correlati alla malattia¹⁹, nonostante spesso le malattie autoimmuni a carico della tiroide si associno anche alla presenza di autoanticorpi rivolti contro gli antigeni propri, quali AbTPO e AbTg, presenti ma tuttavia non coinvolti direttamente nella patogenesi del morbo di Graves-Basedow.

1.3.5.2 ECOGRAFIA

Data la sua posizione, la tiroide è un organo facilmente esplorabile mediante un esame ecografico. Normalmente l'indagine è eseguita con trasduttori da 7.5-10 MHz, ciò permette una dettagliata indagine sia morfologica che strutturale oltre a ben visualizzare i linfonodi laterocervicali. Le scansioni sono eseguite sia sul piano trasversale che longitudinale al fine di valutare l'intero volume ghiandolare.

Nel range della normalità vi è una grande variabilità per quanto riguarda le biometrie ed il volume tiroideo medio che, calcolato mediante la formula dell'ellissoide, è di circa $11 \pm 2 \text{ cm}^3$. L'ecostruttura è normalmente omogenea ed iperecogena rispetto alle strutture muscolari adiacenti. Normale è la presenza di piccole aree fluide non superiori ai 2-3 mm per accumuli di materiale colloide. Nell'anziano il volume tende ad essere fisiologicamente ridotto e possono essere presenti calcificazioni²⁰.

In pazienti affetti da morbo di Graves-Basedow l'ecografia tiroidea mostra una ghiandola diffusamente ingrandita che conserva il carattere di simmetria, l'ecostruttura è moderatamente ipoecogena e disomogenea (figura 7); a questo si associa un pattern di ipervascolarizzazione diffusa evidenziabile facilmente all'indagine con eco-colordoppler, con evidenza di velocità di flusso elevata e presenza di shunt artero-venosi (inferno tiroideo)²⁰. La valutazione può essere sia qualitativa (visualizzazione della condizione di vascolarizzazione tiroidea), che quantitativa (misurando il picco sistolico e diastolico e la velocità di flusso nell'arteria tiroidea inferiore). Studi recenti hanno evidenziato come questa valutazione possa

essere d'aiuto nella diagnosi di morbo di Graves-Basedow, soprattutto nella diagnosi differenziale fra le varie forme di tireotossicosi, in pazienti che abbiano controindicazioni allo svolgimento di indagini scintigrafiche, presentando l'esame doppler stesso una sensibilità dell'88,9% e una specificità dell'87,5%²¹.

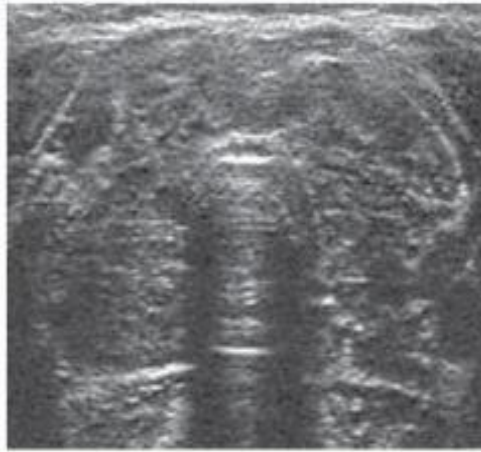


Figura 7: Ecografia Tiroidea

1.3.5.3 INDAGINI DI MEDICINA NUCLEARE

1.3.5.3.1 I RADIOFARMACI UTILIZZATI: LO IODURO DI SODIO (^{131}I E ^{123}I) E IL $^{99\text{m}}\text{TC}$ -PERTECNETATO

Il primo tracciante radio isotopico introdotto nella pratica clinica per lo studio morfo-funzionale della tiroide è stato lo ^{131}I , somministrato sotto forma di ioduro di sodio e poi reperito circolante come ione I radioattivo. Il simporto Na^+/I^- (NIS), un trasportatore attivo localizzato sulla membrana

basolaterale delle cellule follicolari che permette l'entrata di iodio all'interno della cellula contro gradiente²², permette al radioisotopo di entrare all'interno delle cellule follicolari tiroidee sfruttando l'energia del gradiente elettrochimico del sodio. Questo accumulo è regolato dai livelli sierici dell'ormone TSH, secreto dall'ipofisi sotto lo stimolo ipotalamico del TRH.

Lo iodio intracellulare subisce un processo di ossidazione da parte dell'enzima tireoperossidasi, così da poter essere legato all'aminoacido tirosina per formare molecole di mono-iodiotirosina e di-iodiotirosina. Va tenuto conto che comunque questi tipi di traccianti tendono ad accumularsi anche in altre sedi sempre per la presenza del trasportatore NIS (ghiandole salivari, ghiandole sudoripare, ghiandole gastriche, placenta, ghiandola mammaria)²²; se utilizzati a scopi diagnostici solo raramente si verificano effetti collaterali indesiderati (come scialoadeniti, senso di nausea, vomito e gastrite), che invece possono verificarsi nel caso si utilizzino radioisotopi a scopo terapeutico.

Attualmente il radiofarmaco più comunemente utilizzato per la scintigrafia tiroidea è il ^{99m}Tc-Pertecnetato. Elementi a favore dell'utilizzo di questo radiofarmaco nella scintigrafia tiroidea sono il basso costo, il ridotto carico radio-dosimetrico sia per la tiroide che per il paziente, l'elevata disponibilità²³, l'emivita più breve (6 h) rispetto allo ¹²³I (13,3 h) e l'energia di emissione γ più bassa (140 KeV).²⁴

Il ^{99m}Tc-Pertecnetato (^{99m}TcO₄⁻) si accumula nel parenchima tiroideo per mediazione del cotrasportatore sodio-iodio (NIS)²², lo stesso

trasportatore che è impiegato nell'internalizzazione dello ioduro, mimando il comportamento dello ioduro, di cui è analogo per massa, dimensioni e densità di carica; una volta internalizzato non subisce altri processi metabolici, come l'organificazione, e tende infine a lasciare il compartimento intracellulare.

1.3.5.3.2 LA SCINTIGRAFIA TIROIDEA

Come abbiamo detto la scintigrafia per la sua esecuzione si avvale di diversi radiofarmaci; normalmente nella pratica clinica è utilizzato come principale radiofarmaco il ^{99m}Tc -Pertecnetato, mentre lo ^{131}I viene utilizzato principalmente per lo studio della cinetica del radioiodio a 4 e 24 ore in previsione della terapia radio metabolica.

La captazione del Pertecnetato, a seguito della somministrazione per via e.v., aumenta nei primi 15 minuti, raggiunge un plateau tra i 15 e i 30 minuti e decresce progressivamente dopo i 30 minuti. Nelle regioni dove si ha un sufficiente apporto iodico si osserva un range di normalità di uptake compreso tra lo 0,3% e il 3% dell'attività somministrata, diventando 1,2-7% in zone in cui l'apporto di iodio non è adeguato.

L'esecuzione della scintigrafia avviene dopo circa 15 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco mediante una gamma camera dotato di un collimatore pin-hole. Si fanno due acquisizioni rispettivamente a largo e piccolo campo sulla regione cervicale anteriore, comprendendo nel campo di vista superiormente le ghiandole salivari e inferiormente il giugulo. Il

pattern tipico del morbo di Graves-Basedow mostra una tiroide di dimensioni aumentate, marcatamente e diffusamente ipercaptante rispetto al fondo, senza aree di focale iperaccumulo intraghiandolare (figura 8).

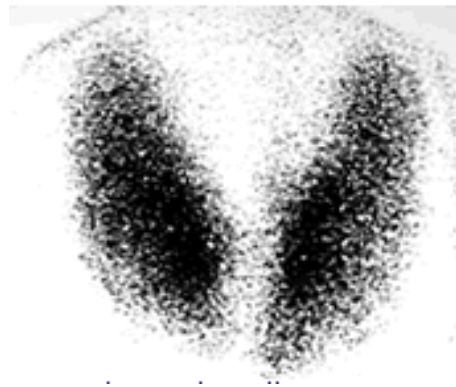


Figura 8: Scintigrafia tiroidea nel morbo di Graves-Basedow

1.3.5.3.3 LA CAPTAZIONE TIROIDEA

Lo studio della captazione tiroidea dello iodio è utile al fine di valutare la cinetica dello iodio intratiroideo, calcolando alcuni parametri importanti che, nell'ottica della terapia con radioiodio, risultano indispensabili per il calcolo della dose assorbita dalla tiroide. In particolare è importante valutare il tempo di residenza iodica intratiroidea, tramite il calcolo del tempo di picco e quindi dell'emivita dello iodio intratiroideo, Tali parametri variano da paziente a paziente ed in base al grado di malattia.

La ghiandola tiroidea, infatti, fisiologicamente capta lo iodio circolante al fine di portare avanti la sintesi di ormoni tiroidei e questa captazione è proporzionale all'espressione del NIS. La *clearance* tiroidea

dello iodio è definita come il volume plasmatico (espresso in mL) depurato dallo iodio in un certo tempo ad opera della captazione tiroidea; normalmente troveremo valori compresi fra i 5 e i 40 mL/min nelle regioni geografiche in cui si ha un adeguato apporto dietetico di iodio. Si possono trovare anche valori superiori a 800 mL/min se l'apporto iodico non risulta adeguato o in caso di iperfunzione della ghiandola tiroidea.

Generalmente la captazione dello iodio si studia tramite la somministrazione di una piccola quantità di ^{131}I (50 μCi) per os e l'utilizzo di sonde di rilevazione esterna.

Tuttavia è possibile effettuare studi di cinetica tiroidea dello iodio anche mediante tecniche scintigrafiche con l'utilizzo di radiofarmaci alternativi quali ^{123}I e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetato.

Nel soggetto normale la captazione aumenta progressivamente fino a raggiungere un picco massimo a 24 ore per poi decrescere. In genere in queste situazioni la captazione non supera mai i valori del 30% dell'attività somministrata²⁵ (figura 9).

La causa più comune di ridotta captazione tiroidea è il sovraccarico iodico, tipicamente secondario ad un eccessivo introito alimentare di iodio, ma più spesso su base farmacologica (terapia con amiodarone o l'utilizzo di mezzi di contrasto a base di iodio).

La causa più comune di aumento dei valori di captazione tiroidea è rappresentata dal morbo di Graves-Basedow e dal gozzo nodulare tossico.

Gli ormoni tiroidei di sintesi, quando utilizzati a dosaggio soppressivo, sono in grado di diminuire la secrezione endogena del TSH, e

con essa l'espressione del NIS sui tireociti; conseguentemente la captazione di radioiodio è ridotta per un periodo più o meno prolungato. Si raccomanda per tale motivo una sospensione di almeno 4 settimane di ogni composto contenente ormoni tiroidei di sintesi prima di effettuare una scintigrafia tiroidea. Anche il perclorato di potassio entra in competizione con la captazione del radiofarmaco per cui è consigliabile svolgere l'indagine previa sospensione da almeno sette giorni.

La captazione tiroidea mediante misura della captazione con sonda di rilevazione esterna si valuta a seguito della somministrazione per via orale di ¹³¹I-ioduro nel paziente a digiuno da 12 ore (capsule con attività in genere di 1,850 MBq). Le acquisizioni vengono fatte per un tempo di circa un minuto ad intervalli prefissati dalla somministrazione del radiofarmaco, generalmente a 4 e 24 ore.

Contemporaneamente ad ogni rilevazione in sede tiroidea si procede anche ad un conteggio dell'attività generale di fondo, generalmente a livello della coscia sinistra, sottraendo questi conteggi al valore totale di captazione misurato. La captazione percentuale viene così calcolata:

$$\text{captazione\%} = \frac{\text{conteggio ROI tiroide} - \text{conteggio ROI fondo}}{\text{conteggio attività somministrata}} \times 100$$

Lo studio completo della cinetica dello iodio prevederebbe multiple misurazioni nel corso di almeno una settimana, in genere a 4, 24, 36, 48, 96 e 168 ore. Nella pratica clinica aspettare un'ulteriore settimana prima d'instaurare una terapia adeguata potrebbe portare ad evoluzione della

malattia ed insorgenza di complicanze, anche importanti come la fibrillazione atriale. Per tale motivo, si effettuano in genere due misurazioni, dopo 4 e dopo 24 ore, stimando mediante algoritmi matematici i valori di captazione massima (che si presenteranno generalmente superiori al 30%) e del tempo di residenza iodica intratiroidea²⁶.

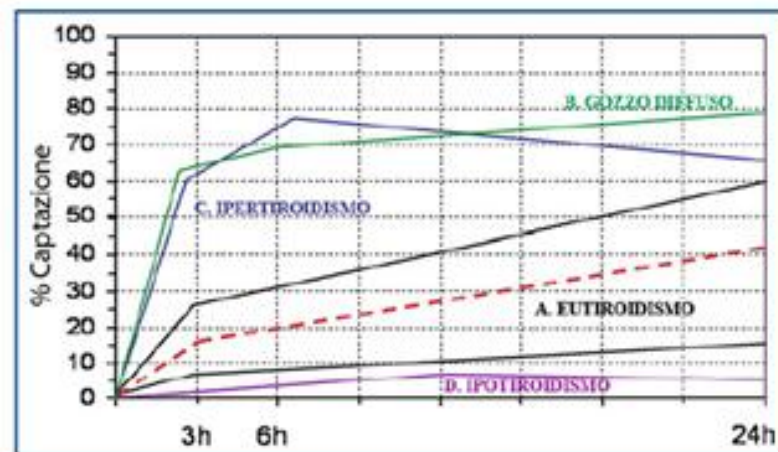


Figura 9: Curve di captazione tiroidea dopo somministrazione di 1850 KBq di attività di radioiodio. Quadro normale (curva A); gozzo diffuso (curva B); ipertiroidismo (curva C); ipotiroidismo (curva D)

La maggior parte dei pazienti affetti da morbo di Graves-Basedow presenta una captazione massima a 24 ore; una minoranza dei pazienti invece presentano una captazione massima a 4 ore, indicando una rapida cinetica dello iodio intratiroideo, dovuta ad un più rapido turnover dello iodio²⁷.

1.3.6 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In tutti i pazienti che si presentano con i segni di tireotossicosi deve essere

eseguita diagnosi differenziale con le altre patologie ipertiroidiche. In particolare la scintigrafia tiroidea con radionuclidi (^{99m}Tc , ^{123}I o ^{131}I) è in grado di differenziare la captazione diffusa ed elevata del morbo di Graves-Basedow dalla malattia nodulare tiroidea (gozzo multinodulare tossico ed adenoma tossico, caratterizzati dalla presenza di aree scintigraficamente “calde”), dalla tiroidite subacuta (caratterizzata da assente captazione del tracciante), e dalla tireotossicosi da amiodarone (caratterizzata anch'essa da assente captazione tiroidea del tracciante).

Il gozzo diffuso è presente anche nell'ipertiroidismo secondario dovuto ad un adenoma ipofisario TSH secernente; tuttavia la presenza di livelli di TSH non soppressi e il reperto di un adenoma ipofisario alla TC o alla risonanza magnetica permettono di identificare facilmente questi pazienti.

Le caratteristiche cliniche delle tireotossicosi possono mimare certi aspetti di altre malattie tra cui attacchi di panico, la mania, il feocromocitoma e la perdita di peso associata a neoplasie maligne.

La diagnosi di tireotossicosi può essere facilmente esclusa se i valori di TSH sono normali²⁸.

1.3.7 TERAPIA DEL MORBO DI GRAVES-BASEDOW

Il morbo di Graves-Basedow può essere trattato con varie opzioni terapeutiche a seconda della gravità e delle caratteristiche del paziente.

Le opzioni terapeutiche disponibili sono la terapia farmacologica, chirurgica e la terapia radiometabolica con ^{131}I .

Ognuno di questi trattamenti risulta efficace; infatti uno studio randomizzato che confronta i risultati dei diversi trattamenti ha mostrato complessivamente un 90% di soddisfazione da parte dei pazienti e nessuna differenza nel tempo di raggiungimento della condizione eutiroidea²⁹. Diversa fra i vari centri è invece la scelta del trattamento di prima linea da utilizzare, così come diverse sono le indicazioni. La terapia con radioiodio è il trattamento di prima scelta negli USA³⁰ mentre in Europa e in Giappone la prima scelta è rappresentata dalla terapia farmacologica, seguita dalla terapia con radioiodio, come trattamento di seconda scelta, quando si verifica persistenza o recidiva di malattia³¹.

La terapia chirurgica è solitamente meno utilizzata in quanto le altre terapie si sono dimostrate ugualmente efficaci ed evitano l'esposizione del paziente al rischio chirurgico.

1.3.7.1 TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica viene utilizzata da più di sessant'anni nella cura del morbo di Graves-Basedow e rappresenta la terapia di scelta nei paesi europei e in Giappone.

I farmaci utilizzati appartengono alla classe delle tioamidi tra cui in particolare il metimazolo e il propiltiouracile. L'azione principale di questi composti è rappresentata dal blocco dell'organificazione dello Ioduro e

quindi della formazione degli ormoni tiroidei; il propiltiouracile è in grado di bloccare anche la deiodinazione periferica degli ormoni¹⁸. Il metimazolo è considerato il farmaco di prima scelta con cui iniziare la terapia, sebbene fino al 1996³² negli USA fosse preferito l'utilizzo iniziale di propiltiouracile, poi sostituito con metimazolo in base ad evidenze emerse circa i suoi effetti collaterali³³.

Come già detto il metimazolo presenta un'efficacia maggiore rispetto al propiltiouracile ottenendo più rapidamente una condizione di eutiroidismo; si raccomanda una dose di partenza di 20-30 mg/die per il metimazolo, mentre per il propiltiouracile si usano quantità superiori (60-80 mg/die)¹⁸. Con queste dosi iniziali di attacco nella maggior parte dei pazienti si ottiene la normalizzazione delle concentrazioni sieriche della Tiroxina (T4) dopo circa 8-12 settimane, seguite da dosi di mantenimento (5-10 mg/die di metimazolo o 20-30 mg/die di propiltiouracile) per un periodo di almeno 18-24 mesi. La somministrazione è in genere per via orale, ma in caso di impossibilità esistono formulazioni di propiltiouracile per via rettale³⁴ e di metimazolo per via endovenosa³⁵.

La remissione clinica può essere attesa in un 30-40% dei pazienti trattati con percentuali di risposta lievemente differenti e superiori in Europa e Giappone rispetto agli USA³⁶.

Non esistono criteri certi in grado di predire la risposta al trattamento farmacologico, ma un decorso della malattia di breve durata e lieve entità, un volume ghiandolare non elevato, l'assenza di familiarità e la normalizzazione dei livelli anticorpali sembrano essere fattori favorevoli³⁶,

mentre una malattia di forte entità, il sesso maschile, l'età giovanile (< 40 anni), un gozzo voluminoso, l'elevato titolo anticorpale ed in particolare dei TRAb, ed il fumo rappresentano fattori predittivi negativi di remissione clinica³⁷.

Nel caso in cui si verifichi una recidiva della malattia è possibile decidere se ripetere un ciclo di terapia farmacologica o orientarsi su un trattamento definitivo di seconda scelta.

La terapia con le tionamidi può determinare la comparsa di effetti collaterali lievi quali rash cutanei (9%), nausea (1%) e artropatie (2,5%) (in questi casi si può ridurre la dose o cambiare molecola), e di effetti collaterali anche gravi più rari (0,35%) come l'agranulocitosi, in genere entro 1-4 mesi dall'inizio della terapia³⁸, che si manifesta solitamente con mal di gola e febbre associata; in questo caso è necessario interrompere immediatamente il trattamento. Raramente questa complicanza si verifica in pazienti che assumono una dose giornaliera di metimazolo inferiore ai 30 mg.

Nel 28% dei pazienti viene riscontrato un movimento degli enzimi epatici; raramente (0,1-0,2%), si può avere epatite e necrosi epatocitaria, in caso di somministrazione di propiltiuracile, mentre sono segnalati casi di ittero colestatico nelle stesse percentuali in caso di somministrazione di metimazolo^{39, 40}; questi casi impongono l'immediata sospensione della terapia con tionamidi. Altri gravi effetti collaterali estremamente rari possono essere l'anemia aplastica e le vasculiti⁴¹.

1.3.7.2 TERAPIA CHIRURGICA

Sebbene molti chirurghi promuovano la tiroidectomia come trattamento di prima scelta nei confronti del morbo di Graves-Basedow⁴², essa è considerata un'opzione solo al momento in cui si è verificato un effettivo fallimento della terapia medica e vi siano controindicazione alla terapia radiometabolica. Al momento attuale si trattano con la chirurgia pazienti che presentano una patologia con complicanze e molto raramente pazienti con malattia non complicata³¹.

Le indicazioni per la scelta chirurgica includono^{38, 39}:

- Presenza di noduli con sospetta malignità
- Grave oftalmopatia
- Gozzo di grandi dimensioni (>80 ml) tale da causare deviazione tracheale
- Impossibilità ad applicare la terapia radiometabolica
- Giovane età

Sebbene la tiroidectomia garantisca un più rapido controllo della malattia⁴³, ad essa va fatta seguire somministrazione di terapia ormonale sostitutiva per tutta la vita.

Le tecniche possibili comprendono la tiroidectomia subtotale o la tiroidectomia totale. La tiroidectomia totale è da preferirsi in quanto non presenta complicazioni diverse dalla forma subtotale e in più tende ad azzerare il rischio di recidiva⁴⁴.

La ghiandola tiroidea nel morbo di Graves-Basedow è inoltre molto vascolarizzata, aumentando il rischio di sanguinamenti intraoperatori.

Le complicanze sono in genere rare e si collegano al rischio di interventi chirurgici in sede cervicale. Esse sono:

- Ipocalcemia transitoria (10%)
- Ipoparatiroidismo permanente (2%), per rimozione delle ghiandole paratiroidi contestualmente alla tiroide
- Disfonia transitoria (1%) o paralisi ricorrente (2%) per lesione o interessamento del nervo laringeo ricorrente
- Danni estetici

Come in ogni intervento chirurgico c'è rischio di mortalità intra e perioperatoria.

1.3.7.3 TERAPIA RADIOMETABOLICA

La prima menzione sull'uso dello ^{131}I nel trattamento degli ipertiroidismi è datata al 1942⁴⁵.

La terapia si basa sugli effetti delle radiazioni β^- sulle cellule in cui il radioisotopo si accumula e sulle cellule vicine agendo in un raggio di circa 1-2 mm, cedendo tutta la loro energia in questi piccoli percorsi. Le particelle β^- sono elettroni carichi negativamente emessi dal nucleo per decadimento radioattivo, con uno spettro di energia (variabile da 0,05 a 2,3 MeV) e con un LET (trasferimento lineare di energia dell'ordine di 0,2 keV/mm).

Avendo queste particelle un potere di penetrazione nei tessuti piccolo, ma comunque discreto, non è indispensabile che l'accumulo di queste particelle nel tessuto bersaglio sia omogeneo, perché a livello del tessuto d'accumulo si attua il cosiddetto meccanismo "crossfire" o "a fuoco incrociato" a causa dell'emissione di particelle da diversi punti del tessuto bersaglio creando zone in cui gli effetti si sovrappongono.

Per valutare la dose assorbita (D_T) da un tessuto bersaglio ci si avvale del formalismo proposto dal comitato MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) della *Society of Nuclear Medicine* (USA). In medicina nucleare, infatti, si parla di "stima della dose" in quanto è impossibile avere una misura diretta della dose assorbita in un determinato organo (infatti il radiofarmaco iniettato per via sistemica è accumulato nel sito target mediante processi di farmacocinetica), contrariamente ad altre situazioni in cui l'irradiazione proviene da una sorgente esterna di nota intensità e per tempi conosciuti (i.e. radioterapia esterna). Per il calcolo della dose, si utilizzano pertanto dei modelli matematici.

Secondo una formulazione generale, la dose assorbita dai tessuti è direttamente proporzionale all'attività accumulata nel bersaglio, al numero di disintegrazioni che si verificano a tale livello (valutate in base all'emivita fisica del radiofarmaco e dalla cinetica di ritenzione), all'energia liberata per ogni disintegrazione e alla frazione di energia assorbita dal bersaglio.

Al contrario si ha una relazione inversamente proporzionale fra la dose assorbita e la massa di tessuto bersaglio; infatti, a parità di attività

accumulata e di cinetica di ritenzione del tracciante, il carico radiodosimetrico è maggiore per un bersaglio di massa più piccola.

Il trattamento con ^{131}I è ormai da più di sessant'anni un caposaldo per la terapia dell'ipertirodismo, esso è considerato efficace, con un cure rate prossimo al 100% dopo uno o più cicli⁴⁶, sicuro e facilmente fruibile per i ridotti costi.

Controversie invece esistono nei riguardi della selezione dei pazienti, sull'obiettivo da ricercare nella terapia e sul modo migliore per calcolare la dose terapeutica da somministrare, cioè l'appropriato approccio dosimetrico.

Le indicazioni per il trattamento con ^{131}I in soggetti adulti affetti da morbo di Graves-Basedow sono: un gozzo di volume < 80 cc, recidiva di malattia dopo terapia farmacologica, allergia ai tireostatici, ipertiroidismo nell'anziano, pregressa tiroidectomia, controindicazioni o rifiuto alla tiroidectomia; le controindicazioni del trattamento sono rappresentate da gravidanza e allattamento, programmare una gravidanza a breve termine (6 mesi dopo il trattamento), gozzo di elevate dimensioni (> 80 cc), sospetto o diagnosi di cancro alla tiroide o impossibilità di completare il trattamento con le dovute esigenze di radioprotezione¹⁸.

Lo scopo della terapia radiometabolica è quello di risolvere la condizione ipertiroidea, e i pazienti sono portati a seguito della terapia ad uno stato di eutiroidismo o di ipotiroidismo³⁶.

Tradizionalmente l'entità della dose di radioiodio da somministrare è stabilita in base a due diverse modalità⁴⁷:

1. Somministrazione di un'attività fissa di radioattiva (tipicamente 185-555 MBq ovvero 5-15 mCi).
2. Somministrazione di una dose fissa, calcolata secondo il metodo MIRD, in base alla captazione massima alla 24^a ora e all'emivita effettiva e biologica del radioiodio a livello del tessuto bersaglio⁴⁸.
Le linee guida europee⁴⁹ ed italiane⁵⁰ raccomandano la dose ottimale assorbita dalla tiroide di 150-200 Gy.

Il trattamento con attività molto basse porta solo una modesta percentuale di pazienti alla risoluzione della patologia, mentre per la maggior parte comunque rimangono ipertiroidei e necessitano di almeno un secondo trattamento; a conferma di ciò alcuni studi hanno evidenziato che a distanza di circa 4-5 anni solo il 45% dei pazienti trattati con basse attività risultava eutiroideo dopo la prima somministrazione, l'80% dopo la somministrazione di una seconda o più di queste basse attività⁵¹; ci sono anche evidenze che, pure con un trattamento periodico a basse attività (2 mCi/74 MBq ogni 6 mesi), si ha solo un 38% di pazienti eutiroidei dopo la prima dose⁵².

Per questi motivi è consigliata una singola attività fissa di 400-600 MBq perché meno associata a fallimento della terapia⁵³. La dose di 600 MBq di attività somministrata è associata con la più alta percentuale di successo (85% ad 1 anno nel Regno Unito) e di ipotiroidismo (60% ad 1 anno)⁵⁴ rispetto ad attività fisse inferiori. Uno studio recente ha inoltre evidenziato che in pazienti sottoposti a alte dosi (>15 mCi ovvero 555 MBq)

di radioiodio tendono a ottenere un successo terapeutico in tempi minori rispetto a chi riceve dosi basse (<15 mCi)⁵⁵. Alcuni fattori indicano comunque la necessità di un nuovo trattamento a distanza (dopo circa un anno), fattori quali sesso maschile, rialzo del fT4 alla diagnosi e gozzo palpabile⁵⁴. A seguito della terapia sono utili controlli annuali per la valutazione dello stato tiroideo.

La dose di ¹³¹I somministrata dovrebbe essere sufficiente a curare l'ipertiroidismo in un tempo ragionevole (stimato al massimo dopo un anno) e dovrebbe essere accettata dai pazienti la possibilità di dover intraprendere la cura ormonale sostitutiva³⁶.

Esistono dati discordanti sull'efficacia della terapia radiometabolica in pazienti già pretrattati con farmaci tireostatici⁵⁶. Da un lato, alcuni studi riportano una riduzione dell'efficacia della terapia con ¹³¹I in quanto si rende la tiroide poco avida di iodio determinando una riduzione di captazione del radioisotopo a livello della ghiandola. Ciò potrebbe comportare la necessità di utilizzare attività di ¹³¹I più elevate, per ottenere risultati comparabili⁵⁷. Al contrario altri studi hanno dimostrato che il pretrattamento con metimazolo non riduce l'efficacia del radioiodio⁵⁸.

In caso di pretrattamento la somministrazione di metimazolo va interrotta almeno 5-7 giorni prima della terapia radiometabolica⁵⁹, il propiltiuracile va invece sospeso almeno 21 giorni prima del trattamento.

Alcuni studi hanno mostrato che il pretrattamento con litio aumenta l'efficacia del radioiodio, permettendo di somministrare dosi minori e di

prevenire la “tempesta tiroidea”⁶⁰, ma a causa degli effetti tossici del litio e l’alto costo questo approccio non è utilizzato.

La preparazione deve comprendere la sospensione di tutti quei cibi, prodotti o farmaci contenenti iodio come pure ai mezzi di contrasto iodati (figura 10).

Farmaco o prodotto	Tempo di sospensione consigliato
Multivitaminici (contenenti iodio)	7 giorni
Espettoranti, soluzioni di Lugol, prodotti a base di alghe marine, prodotti per dimagrire contenenti iodio, disinfettanti, lavande vaginali, dentifrici iodati, tinture per capelli, creme anti-cellulite a base di iodio o prodotti iodati	2-3 settimane, in base al contenuto di iodio
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane (in caso di funzionalità renale normale)
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)	Alcuni mesi
Amiodarone	3-6 mesi o più

Figura 10: Prodotti e/o farmaci ad alto contenuto di iodio e periodi di sospensione indicati prima dell'effettuazione della terapia

Si procede quindi alla somministrazione del ¹³¹I al paziente dopo aver attuato tutte queste precauzioni e dopo la visita preliminare in cui si valutano storia del paziente, esami di laboratorio, scintigrafia tiroidea e studio della cinetica dello iodio mediante captazione tiroidea, ecografia tiroidea e valutazione con ago aspirato ad ago sottile (Fine Needle Aspiration Biopsy o FNAB) di eventuali noduli sospetti, esclusione di sospetto di gravidanza in donne nel periodo fertile e valutazione dell’oftalmopatia⁴⁹. Il paziente deve essere digiuno da almeno 4 ore prima e 2 ore dopo il trattamento.

La terapia può risultare non definitiva e quindi da ripetersi in caso che l'attività fissa non sia adeguata alle dimensioni della ghiandola o perché si ha un'insufficiente capacità da parte della ghiandola di intrappolare lo iodio⁶¹.

Un effetto collaterale della terapia, che però è ritenuto accettabile è la risultante condizione di ipotiroidismo che può risultare a seguito del trattamento, percentuale che è direttamente proporzionale alla dose somministrata⁵⁴. La percentuale di incidenza dell'ipotiroidismo aumenta nel tempo per cui è utile un follow-up per lungo tempo.

Il trattamento radiometabolico può avere effetti negativi su una preesistente oftalmopatia, ma una terapia steroidea profilattica è un'eccellente misura per prevenire un peggioramento della condizione oculare⁶².

A seguito della massiva distruzione radioindotta di cellule follicolari si può avere un massivo rilascio in circolo di ormoni tiroidei con un temporaneo peggioramento della tireotossicosi per cui è consigliabile la ripresa del trattamento con farmaci antitiroidei⁶³, in genere metimazolo (in quanto determinano una caduta della concentrazione sia degli ormoni tiroidei circolanti che di quelli intratiroidei), che va reintrodotta circa una settimana dopo il trattamento e continuata finché gli effetti del radioiodio non sono visibili, e ciò non riduce il cure rate⁶⁴; per contrastare questi sintomi è utile somministrare anche corticosteroidi e β -bloccanti⁴⁹.

Effetti indesiderati acuti possono essere un temporaneo gonfiore del collo con dispnea per circa 1 settimana e un temporaneo fastidio alle ghiandole salivari che tende a risolversi⁴⁹.

2. MATERIALI E METODI

2.1 PAZIENTI

Lo studio ha arruolato prospetticamente un totale di 172 pazienti affetti da morbo di Graves-Basedow (47 uomini e 125 donne di 58 ± 13 anni di età, range 18-82) che si è sottoposto per la prima volta alla terapia con ^{131}I presso il Centro Regionale di Medicina Nucleare dell'ospedale di Pisa in un periodo compreso fra Gennaio 2004 e Dicembre 2012. Tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato prima della somministrazione della terapia stessa.

Tutti i pazienti presentavano una diagnosi di tireotossicosi, questo stato è confermato dall'analisi del profilo tiroideo di ciascun paziente che evidenzia una soppressione del TSH in associazione con un aumento dei livelli sierici di fT3 e fT4. In tutti i pazienti è stata ricercata la presenza di TRAb mediante test di laboratorio (DASIT-Brahm), confermando la diagnosi di morbo di Graves-Basedow.

Al momento del reclutamento dei pazienti per lo studio sono stati esclusi dalla selezione tutti quei pazienti che presentavano oftalmopatia basedowiana e al momento della somministrazione del trattamento con radioiodio non è stata somministrata alcuna terapia steroidea.

Oltre alla presenza di oftalmopatia criteri di esclusione aggiuntivi sono stati:

- Età inferiore ai 18 anni
- Sospetto di gravidanza in atto
- Presenza di noduli sospetti all'esame ecografico
- Volume tiroideo maggiore di 80 ml

Ciascun paziente è stato sottoposto ad una valutazione clinica completa che si articolava in:

- Determinazione del volume della ghiandola del paziente (eseguita da due specialisti esperti in ecografia mediante un apparecchio ad alta definizione)
- Studio della cinetica del radioiodio mediante captazione tiroidea (emivita effettiva e captazione massima del radioiodio) previa somministrazione di una quantità diagnostica di ^{131}I (1,85 MBq)
- Scintigrafia tiroidea con ^{131}I

Tutti i pazienti hanno seguito una dieta ipoidica per almeno due settimane precedenti la terapia con radioiodio e hanno interrotto la terapia con farmaci antitiroidei prima della somministrazione della terapia con ^{131}I (almeno 7 giorni in caso di terapia con metimazolo, almeno 21 giorni in caso di propiltiouracile).

La captazione tiroidea di iodio (la determinazione della cinetica dello iodio intratiroidea) è stata valutata in base ad una serie di misurazioni effettuate ad intervalli di tempo stabiliti (ovvero a 4, 24, 48 e 96 ore) in seguito alla somministrazione di un'attività diagnostica di radioiodio (1,85 MBq o 50 μ Ci) mediante l'utilizzo di una sonda di rilevazione esterna (shielded \times 2" NaI (Tl) probe, Biodex Medical Systems, NY, USA) collimato e calibrato in maniera appropriata (la distanza compresa fra il captatore e la tiroide del paziente è indicata in 27 cm).

Ventiquattro ore dopo la somministrazione dell'attività diagnostica di ^{131}I ogni paziente è stato sottoposto ad una scintigrafia tiroidea.

L'esame ecografico è stato eseguito mediante l'utilizzo di un ecografo Logiq7[®] (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) provvista di una sonda a 5-13 MHz.

Dopo aver misurato i diametri della ghiandola, il volume tiroideo è stato calcolato mediante la formula dell'ellissoide per ogni lobo e per l'istmo; è stato assunto che la massa tiroidea abbia una densità pari a 1 g/ml.

I pazienti sono stati arruolati e randomizzati, e sono stati suddivisi in 5 gruppi; in 4 gruppi l'attività somministrata è stata calcolata mediante dose fissa assorbita dalla tiroide e in 1 gruppo l'attività somministrata è stata calcolata in base al valore di massa finale ottimale:

- Gruppo A: 29 pazienti cui è stata somministrata un'attività A_0 calcolata affinché la dose assorbita risultasse 100 Gy
- Gruppo B: 25 pazienti e con una dose assorbita di 200 Gy
- Gruppo C: 25 pazienti e con una dose assorbita di 300 Gy

- Gruppo D: 29 pazienti e con una dose assorbita di 400 Gy
- Gruppo V: 64 pazienti in cui l'attività somministrata A_0 è stata calcolata in base alle dose ottimale per la riduzione del volume tiroideo

Tutti i pazienti sono stati successivamente sottoposti ad esami ematochimici per lo studio degli indici di funzionalità, ogni 2-3 mesi per un anno dopo la terapia con ^{131}I .

Il successo terapeutico (valori sierici di TSH $> 0,3 \mu\text{U/ml}$) è stato valutato ad un anno dal trattamento.

2.2 CONCETTI DI RADIODOSIMETRIA: NUOVO METODO BASATO SUL CALCOLO DELLA RIDUZIONE DEL VOLUME TIROIDEO

Studi recenti hanno dimostrato una correlazione tra la massa finale e l'esito della terapia radiometabolica. Infatti una serie di autori hanno confermato che il volume tiroideo post trattamento è strettamente correlato all'outcome clinico ipotizzando la possibilità che la dose assorbita dalla tiroide, e quindi l'attività somministrata, porti ad un'appropriata riduzione della massa tiroidea stessa.

Fra questi, Chiovato e al. hanno infatti osservato che ad un anno di follow-up dalla terapia con radioiodio i pazienti che raggiungevano una

condizione di ipotiroidismo erano quelli che avevano avuto una maggior riduzione di massa tiroidea e che in tutti, pur dimostrando alti livelli di TRAb, la massa di tiroide residua era molto bassa ($m_{fin} < 8$ ml) indicando perciò un maggior danno radioindotto. Dimostrarono quindi che l'outcome della funzione tiroidea nel breve periodo dopo la terapia era principalmente correlato al volume tiroideo e all'entità della sua riduzione post-terapia⁶⁵.

Haase et al. hanno dimostrato, poiché molti pazienti in ipotiroidismo a sei mesi dal trattamento presentavano una massa tiroidea finale inferiore a 8 ml, che la massa tiroidea post-terapia correla significativamente con l'outcome. Questo lavoro evidenziava come dal rapporto tra la massa iniziale e finale dipende la guarigione⁶⁶.

Gómez-Arnaiz et al. hanno infine analizzato la relazione fra il volume tiroideo, la funzione tiroidea e i markers immunologici del morbo di Graves-Basedow per determinare i fattori prognostici nella risposta al trattamento con radioiodio. Hanno dimostrato che il volume tiroideo misurato con ecografia a 3 e 6 mesi dopo la terapia radiometabolica in pazienti con morbo di Graves-Basedow risulta un fattore prognostico rilevante dell'outcome clinico nel primo anno dopo il trattamento⁶⁷.

Partendo da questi dati della letteratura, il nostro gruppo ha sviluppato un metodo per calcolare l'attività da somministrare in base alla riduzione desiderata di volume tiroideo, personalizzandola in base alle caratteristiche del paziente^{68,69,70, 71}.

Il valore della massa finale ottimale per ottenere la guarigione è stato calcolato partendo dall'assunzione che la captazione tiroidea di iodio sia

omogenea in tutta la ghiandola. Abbiamo ipotizzato che la riduzione di una certa percentuale di massa tiroidea porti ad una riduzione di una certa percentuale di captazione e quindi anche della funzione tiroidea stessa.

Matematicamente tale concetto si traduce nella formula:

$$\frac{m_{fin}}{m_0} = \frac{U_{fin}}{U_0} \quad (1)$$

dove m_{fin} è la massa tiroidea al momento della guarigione dopo la terapia radiometabolica, m_0 è la massa basale della tiroide, U_{fin} il valore della captazione massima tiroidea al momento della guarigione e U_0 è la captazione massima tiroidea basale.

Per ottenere valori di U_{fin} abbiamo studiato, in un lavoro precedente, circa 40 pazienti dei quali abbiamo calcolato la m_0 (massa iniziale) la captazione massima e la massa finale al momento della guarigione (TSH > 3 μ U/ml e ormoni free nella norma).

Pertanto la U_{fin} per ciascun paziente è stata calcolata secondo la seguente formula:

$$U_{fin} = \frac{m_{fin}}{m_0} U_0 \quad (2)$$

I risultati hanno dimostrato che la captazione massima ottimale per ottenere la guarigione è risultata maggiore o uguale al valore di 0,24 (figura 11).

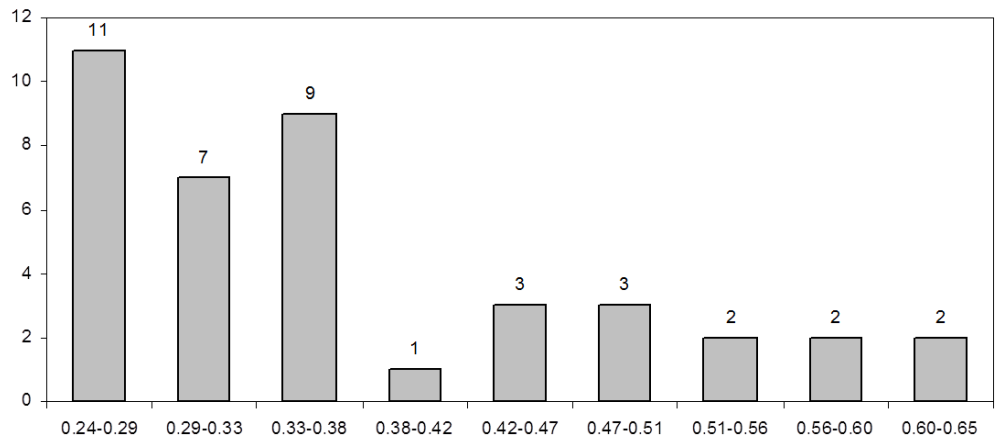


Figura 11: valori di captazione finale ottenuti nei 40 pazienti⁶⁸

Per cui sostituendo nelle precedenti formule si ottiene⁶⁹:

$$m_{fin} = 0,24 \frac{m_0}{U_0} \quad (3)$$

A questo punto abbiamo preso in esame il Modello Lineare Quadratico che spiega bene i meccanismi di danno da radiazioni al tessuto bersaglio. Secondo questo modello ci sono due componenti che determinano la morte cellulare da radiazioni:

1. Una componente proporzionale alla dose somministrata (α), (dovuta alla contemporanea doppia rottura dei filamenti delle eliche del DNA)
2. Una componente proporzionale al quadrato della dose (β), (dovuta alla rottura di un singolo filamento del DNA, processo in cui intervengono successivamente i meccanismi di riparazione del DNA)

Ciò è esplicitato dalla formula che si applica sulle coltivazioni in vitro irradiate:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (4)$$

dove S è la percentuale di sopravvivenza delle cellule, α e β sono delle costanti i cui valori numerici dipendono dal tipo di effetto studiato e dall'organo target, ma che esprimono processi biologici ben definiti, mentre D è la dose di radiazioni assorbita.

Ciò è applicabile anche alla terapia radio metabolica sulla tiroide assimilando che gli effetti α sono quelli che si verificano durante la fase di clearance dello ^{131}I (~30 giorni) e che l'inattivazione dipende direttamente dalla presenza del radioiodio nella tiroide; sono effetti immediati. Gli effetti β sono invece quelli che si verificano dopo la fase di clearance dello ^{131}I (da 30 giorni ad 1 anno dopo il trattamento) per cui l'inattivazione delle cellule tiroidee dipende dal danno irreparabile dovuto alla dose assorbita dalla ghiandola durante la fase di clearance.

Ad alte dosi le radiazioni provocano un danno sia diretto che indiretto sul genoma. Direttamente inducono lo sviluppo di mutazioni che possono esitare in morte cellulare⁷². Indirettamente si ha la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che reagiscono con le membrane cellulari causando perossidazione lipidica cui segue disfunzione di membrana e morte cellulare. Le cellule posseggono naturalmente un sistema di difesa tramite sostanze antiossidanti e meccanismi di riparazione del DNA; quest'ultimi normalmente agiscono in maniera utile per contrastare gli effetti delle radiazioni naturali e dei radicali prodotti normalmente dal metabolismo

ossidativo cellulare^{73, 74}. In caso di aumento della dose radioattiva vengono superate le capacità riparative e si verifica l'effetto terapeutico, l'ablazione cellulare⁷⁵ cui segue fibrosi.

A livello microscopico in base a questa equazione fondamentale della radiobiologia, deriviamo che la riduzione di massa tiroidea è dovuta ad un'inattivazione dose dipendente delle cellule tiroidee, secondo cui:

$$N = N_0 \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (5)$$

dove N è il numero finale delle cellule a seguito di esposizione alle radiazioni, N_0 è il numero iniziale di cellule, D è la dose di radiazioni assorbita in un determinato tessuto, α e β sono delle costanti i cui valori numerici dipendono dal tipo di effetto studiato e dall'organo considerato, che esprimono processi biologici ben definiti: In particolar modo α rappresenta la componente del danno proporzionale alla dose assorbita (dovuta alla contemporanea doppia rottura dei filamenti delle eliche del DNA), mentre β rappresenta la componente del danno dovuta alla rottura di un singolo filamento del DNA, che dipende dal rateo di dose, e che in terapia medico-nucleare può essere trascurato. Utilizzando parametri misurabili il Modello Lineare Quadratico si può applicare alla terapia radiometabolica scrivendo:

$$m_{fin} = m_0 \exp(-\alpha D_T) \quad (6)$$

dove m_{fin} è la massa finale dell'organo target, m_0 la massa basale e D_T la dose assorbita.

In un successivo lavoro portato avanti dal nostro gruppo, è stato poi calcolato empiricamente il valore di α che rappresenta pertanto la risposta del tessuto tiroideo in pazienti affetti da morbo di Graves-Basedow alla dose assorbita D_T ⁶⁸ ($\alpha = 0,0038 \pm 0,0011$).

Sostituendo quindi questo valore di α nell'equazione (6) otteniamo:

$$m_{fin} = m_0 \exp(-0,0038 D_T) \quad (7)$$

Partendo dall'equazione (3) e (7) otteniamo inoltre:

$$D_T = \frac{1}{0,0038} \ln \frac{U_0}{0,24} \quad (8)$$

Questa formula ci permette di calcolare l'ottimale valore di dose assorbita da parte dell'organo.

Secondo il formalismo MIRD, la dose assorbita dalla tiroide è calcolata mediante la seguente formula:

$$D_T = \frac{\Delta_{np} U_0 A_0}{m_0} \left\{ \frac{T_{max}}{2} + \frac{1}{\gamma A_0} \left[1 - \left(1 - 2\gamma \frac{A_0 T_{eff}}{\ln 2} \right)^{\frac{1}{2}} \right] \right\} \quad (9)$$

dove Δ_{np} è una costante, A_0 è l'attività somministrata in MBq, T_{max} il momento della massima captazione (in h), T_{eff} è l'emivita del radioiodio nella ghiandola e $\gamma = 2,2 \times 10^{-6}$ è una costante adimensionale^{70, 76, 77}.

Una volta sostituito il valore di D_T in accordo con il Modello Lineare Quadratico possiamo derivare anche il valore di A_0 :

$$A_0 = \frac{2}{\gamma T_{max}} \left\{ \frac{\gamma D_T m_0}{\Delta_{np} U_0} + \frac{1}{T_{max}} \left[\left(\left(\frac{2T_{eff}}{\ln 2} + T_{max} \right)^2 - \frac{4\gamma T_{eff} T_{max} D_T m_0}{\Delta_{np} U_0 \ln 2} \right)^{\frac{1}{2}} - \frac{2T_{eff}}{\ln 2} \right] - 1 \right\}$$

(10)

In questo modo è possibile calcolare l'attività ottimale (A_0) da somministrare al paziente. Essa è quell'attività che riduce la massa basale di tiroide nel morbo di Graves-Basedow fino ai valori che vogliamo ottenere a scopo curativo. Pertanto questo nuovo modello matematico è predittivo e correla l'attività da somministrare con il valore finale desiderato di massa tiroidea.

L'attività da somministrare ai pazienti reclutati nel Gruppo V è stata calcolata mediante quest'ultima equazione. L'attività somministrata nei gruppi A, B, C e D è stata calcolata mediante l'utilizzo del semplice formalismo MIRD.

3. RISULTATI

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative per età ed intervallo intercorso dalla sospensione della terapia farmacologica nei 5 gruppi prima della somministrazione di radioiodio.

Similmente non sono state rilevate differenze statisticamente significative fra i diversi gruppi per quanto riguarda il volume tiroideo basale fra i gruppi A (mediamente m_0 31±15 gr) e gruppo V (mediamente m_0 24±13 gr) (test t di student con correzione di Bonferroni $P>0,05$), fra i gruppi B (m_0 22±7 gr) e gruppo V (test t di student con correzione di

Bonferroni $P > 0,30$) e fra i gruppi C ($m_0 31 \pm 20$) e gruppo V (test t di student con correzione di Bonferroni $P > 0,10$), fra Gruppo D ($m_0 21 \pm 11$ gr) e gruppo V (test t di student con correzione di Bonferroni $P > 0,15$). Nessuna differenza statistica nelle massime captazioni tiroidee è stata trovata fra gruppo A ($U_0 0,68 \pm 0,17$) e gruppo V ($U_0 0,68 \pm 0,18$) (test t di student con correzione di Bonferroni $P > 0,95$), fra gruppo B ($U_0 0,71 \pm 0,16$) e gruppo V (test t di student con correzione di Bonferroni $P > 0,45$), fra gruppo C ($U_0 0,73 \pm 0,13$) e gruppo V (test t di student con correzione di Bonferroni $P > 0,18$) e fra gruppo D ($U_0 0,65 \pm 0,17$) e gruppo V (test t di student con correzione di Bonferroni $P > 0,40$).

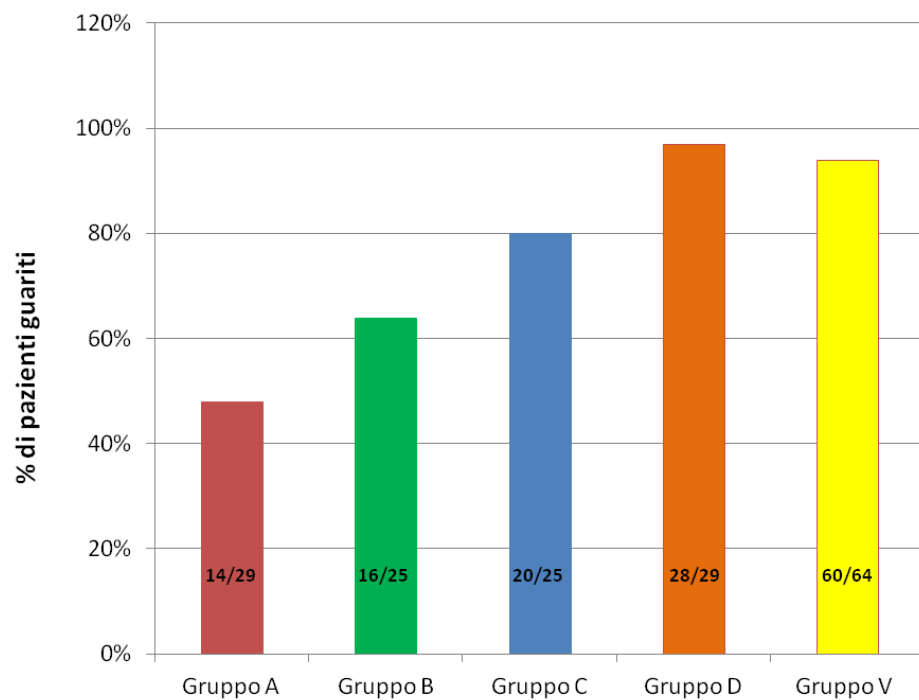


Figura 12: Istogramma rappresentante il numero dei pazienti guariti dei diversi gruppi.

Ad un anno di follow-up, 14/29 pazienti del gruppo A (48%), 16/25 pazienti del gruppo B (64%), 20/25 pazienti del gruppo C (80%), 28/29 pazienti del gruppo D (97%) e 60/64 pazienti del gruppo V (94%) risultavano guariti (figura 12).

Nessun paziente ha sviluppato oftalmopatia dopo il trattamento con ¹³¹I. All'interno dei gruppi D e V si è avuta una percentuale di pazienti guariti maggiore rispetto ai gruppi A, B e C, non si è invece trovata alcuna differenza statistica fra i tassi di guarigione all'interno dei gruppi D e V.

È stata rilevata una differenza statisticamente significativa fra la percentuale di guarigione dei pazienti del gruppo A confrontati sia con quelli del gruppo D che del Gruppo V ($P < 0,001$, z-test statistico), ugualmente è stata rilevata differenza statisticamente significativa fra gruppo B confrontato con gruppi D e V ($P < 0,001$, z-test statistico).

Confrontando il gruppo C e il gruppo V non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nelle percentuali di guarigione ($P = 0,06$, z-test statistico), verosimilmente dovuto al basso numero del campione di pazienti appartenenti al gruppo C (25 gruppo C vs 64 gruppo V). I risultati si dimostrano comunque incoraggianti.

Confrontando i gruppi D e V, si osserva che, a parità di tasso di guarigione, la media della dose assorbita alla tiroide risulta 407 ± 23 Gy per il gruppo D, significativamente più alta rispetto al gruppo V (277 ± 75 Gy, $P < 0,01$) (figura 13),

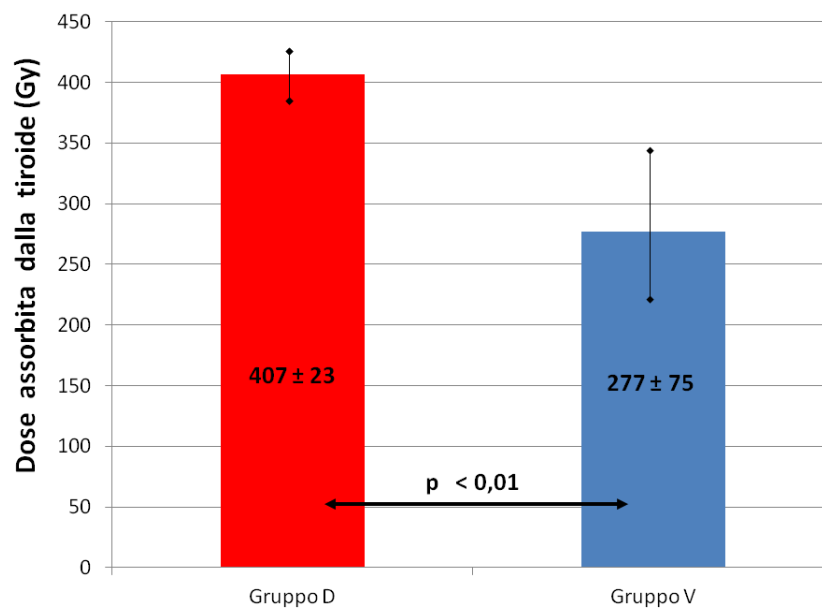


Figura 13: Confronto fra dosi assorbite nei Gruppi D e V
 così come significativamente più alta è stata l'attività di ^{131}I somministrata
 (524 ± 201 MBq vs 386 ± 173 MBq, $P < 0,01$) (figura 14).

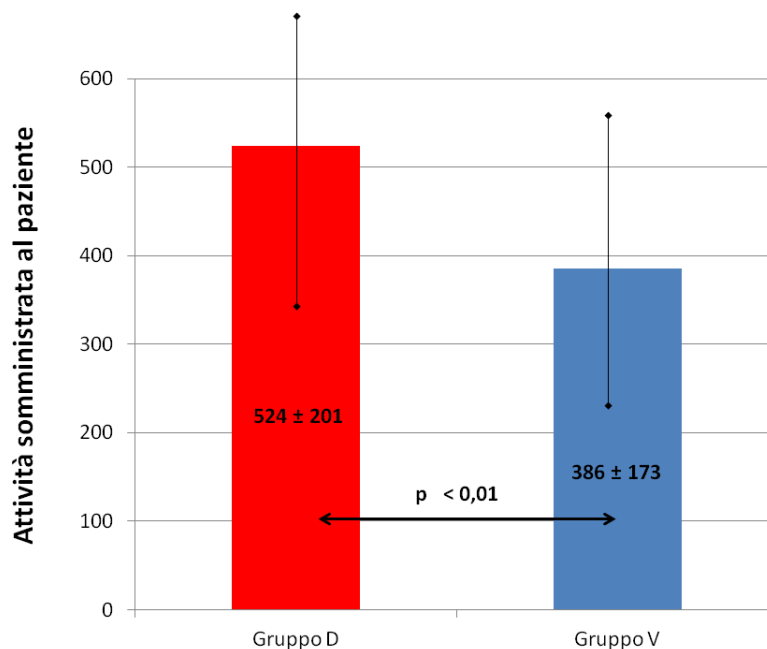


Figura 14: Confronto fra le attività somministrate nei gruppi D e V

Le attività somministrate nei gruppi A, B e C sono state rispettivamente 223 ± 201 MBq, 266 ± 129 MBq e 467 ± 276 MBq, mentre le dosi assorbite alla tiroide sono risultate rispettivamente 106 ± 12 Gy, 204 ± 9 Gy e 299 ± 14 Gy.

Per quanto riguarda i pazienti curati, ad 1 anno di follow-up 10/60 (17%) pazienti del gruppo V sono risultati eutiroidei, mentre solo 1/29 (3%) del gruppo D; 9 dei 10 pazienti risultati eutiroidei del gruppo V sono stati seguiti nel follow-up per quattro anni a seguito della terapia con ^{131}I , 8/9 sono diventati ipotiroidei e 1/9 è rimasto eutiroideo.

4. DISCUSSIONE

La terapia con radioiodio per la cura del morbo di Graves-Basedow si è dimostrata nel corso del tempo una terapia sicura, pratica e di notevole efficacia. Attualmente non esiste tuttavia consenso generale riguardo la scelta della quantità di iodio da somministrare.

Esistono approcci basati sulla scelta di un'attività fissa di ^{131}I da somministrare (in genere 185, 370 o 555 MBq) ed esistono approcci basati sulla scelta di un'attività calcolata in base ad una dose fissa assorbita dalla tiroide (secondo le linee guida italiane⁵⁰ ed europee⁴⁹, tale valore è di circa 150-200 Gy).

Il nostro nuovo metodo, sviluppato in collaborazione con la Fisica Sanitaria, ha avuto l'obiettivo di creare un algoritmo di calcolo dell'attività da somministrare personalizzato da paziente a paziente, basato sulla riduzione della massa tiroidea.

La scelta di una attività fissa di ^{131}I , infatti non prende in considerazione alcun parametro individuale e la quantità di ^{131}I somministrata risulta talora maggiore di quella necessaria (provocando al paziente una ingiustificata esposizione radioattiva), talora inferiore a quella necessaria (perdendo l'effetto terapeutico e necessitando un ulteriore trattamento radiometabolico). Nella pratica clinica, la scelta dell'attività fissa da somministrare ricade spesso su quella più alta (cioè 555 MBq), in modo tale da cercare di assicurare il risultato terapeutico, a discapito di una eventuale eccessiva esposizione radioattiva.

Con il nostro nuovo approccio dosimetrico, i risultati dimostrano che la media della attività somministrata al gruppo D è significativamente più alta rispetto alla media dell'attività somministrata al gruppo V (524 ± 201 MBq del gruppo V versus 386 ± 173 MBq del gruppo D); inoltre non vi è differenza statisticamente significativa fra il tasso di guarigione dei pazienti dei due gruppi (comunque molto alta in entrambi i gruppi). Si dimostra pertanto che è possibile mantenere un'ottima efficacia terapeutica, risparmiando notevoli quantità di iodio radioattivo al paziente.

Come già accennato, oltre alla scelta di un'attività fissa, esistono approcci per scegliere l'attività di ^{131}I da somministrare a fini curativi, basati su una dose fissa assorbita dalla tiroide. Secondo il formalismo MIRD, la dose assorbita dalla tiroide dipende, non solo dall'attività somministrata, ma anche da alcuni parametri specifici del paziente, che possono essere valutati con lo studio della captazione tiroidea. A tale riguardo, non vi è ancora consenso generale europeo su quale sia la dose assorbita ottimale ed in

accordo con alcuni modelli radiobiologici, è inoltre discutibile se esista o meno un valore fisso di dose assorbita ottimale.

Alcuni lavori osservano che il valore di dose assorbita dalla tiroide e la percentuale di guarigione sono direttamente proporzionali. Peters et al⁷⁸ dimostrano che ad un aumento di dose correla un aumento delle percentuali di pazienti guarigione; Reinhardt et al. riportano valori di cure rate pari al 73% per pazienti trattati con 150 Gy e 92% per pazienti trattati con 300 Gy⁷⁹.

Il nostro studio ha riportato valori di guarigione in pazienti trattati con 100, 200, 300, e 400 Gy simili a quelli pubblicati in letteratura; i risultati dimostrano inoltre che la media della dosi assorbite dalla tiroide al gruppo D è significativamente più alta rispetto alla media delle dosi assorbite dalla tiroide del gruppo V (277 ± 75 Gy del gruppo V versus 407 ± 23 Gy del gruppo D), al pari di una dimostrata efficacia terapeutica.

I risultati ottenuti dimostrano inoltre che, probabilmente non esiste un valore fisso di dose assorbita ottimale per tutti i pazienti, ma che anche la dose assorbita dalla tiroide debba essere personalizzata in base ad ulteriori parametri individuali (come la variazione di massa).

La figura 15 dimostra infatti che, sebbene la maggior percentuale di pazienti sia stata curata con un valore di dose assorbita pari a circa 277 Gy, circa la metà di pazienti ha avuto necessità di una dose più alta per ottenere la guarigione, mentre l'altra metà ha ottenuto la guarigione con dosi assorbite dalla tiroide inferiori, evitando per l'appunto un'ingiustificata esposizione aggiuntiva.

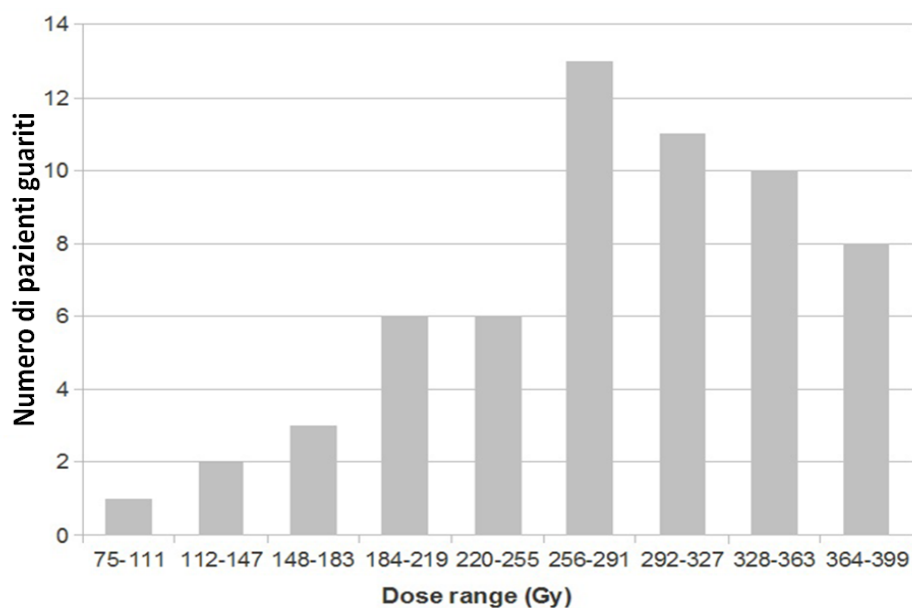


Figura 15: Frequenza per intervalli delle dosi dei pazienti guariti all'interno del gruppo V

Il nostro algoritmo per il calcolo dell'attività somministrata è stato sviluppato partendo dallo studio nel corso degli anni della letteratura. A partire dagli anni 2000 sono stati infatti pubblicati alcuni lavori che hanno correlato il successo terapeutico della terapia con radioiodio nel morbo di Graves-Basedow al volume ghiandolare; per esempio Bajnok et al.⁸⁰ riportano un 72% di successo sei mesi dopo la terapia per dose assorbita fra 70-100 Gy, e correlano il successo della terapia con le dimensioni della ghiandola. A parità di dose assorbita il gruppo che pazienti con valori di massa tiroidea basale inferiore, avevano una percentuale di successo terapeutico maggiore.

Gómez-Arnaiz et al. hanno analizzato la relazione fra massa e funzione tiroidea nel morbo di Graves-Basedow al fine di capire quali fossero i fattori prognostici nella risposta alla terapia radiometabolica.

Valutando ecograficamente a 3 e 6 mesi il volume ghiandolare dopo la terapia hanno stabilito che esso potrebbe essere un fattore prognostico rilevante dell'outcome clinico nel breve periodo a seguito del trattamento⁶⁷.

Una relazione empirica fra il volume post terapia ed il risultato terapeutico nel morbo di Graves-Basedow è stato riportato anche da altri autori; Haase et al.⁶⁶ dividono i pazienti in tre gruppi in base al volume di partenza della tiroide associando differenti dosi bersaglio in ognuno dei tre gruppi (150 Gy per tiroidi <15 ml, 220 Gy per tiroidi 15-25 ml, 260 Gy per tiroidi >25ml); valutando che la condizione di ipotiroidismo era rilevata per la maggior parte in quei pazienti con massa tiroidea residua a 6 mesi dal trattamento < 8 ml, gli autori ritengono che il volume della tiroide sia un parametro da considerare nella scelta della dose da somministrare. Questo indica che il valore ottimale di dose assorbita è individuale, poiché dipende dalle caratteristiche del paziente e sull'appropriata riduzione del volume della sua tiroide.

I risultati ottenuti con il nostro lavoro hanno dimostrato pertanto la possibilità teorica di calcolare l'attività di ¹³¹I da somministrare al paziente per curare il morbo di Graves-Basedow basato sulla riduzione di massa, ottenendo un'ottima efficacia terapeutica.

La personalizzazione della terapia in base al volume ottimale tiroideo finale, basato sul nostro nuovo approccio dosimetrico, permette inoltre di rispettare il principio di ottimizzazione dell'attività somministrata nel paziente, in accordo con il D.L. 187/2000, secondo cui è vietata l'esposizione ingiustificata del paziente per scopi diagnostici e terapeutici.

La riduzione dell'attività somministrata include inoltre considerazioni aggiuntive riguardanti la possibilità di ridurre l'esposizione da radiazioni ionizzanti anche per le persone che vivono o lavorano con il paziente, così come la dispersione di radiazioni ionizzanti nell'ambiente, così come una riduzione dei costi per l'acquisto di ^{131}I da parte dei centri di Medicina Nucleare.

5. CONCLUSIONI

La terapia con radioiodio nel morbo di Graves-Basedow è facilmente applicabile e di efficacia comprovata.

Contrariamente alle metodiche comunemente utilizzate, in cui si somministra un'attività fissa o un'attività calcolata in base a un valore fisso di dose assorbita dalla ghiandola tiroidea, il nostro nuovo metodo permette di personalizzare l'attività di ^{131}I da somministrare al paziente sulla base di parametri individuali del paziente.

I risultati presentati dimostrano che la personalizzazione dell'attività di ^{131}I da somministrare, calcolata con il nostro nuovo approccio dosimetrico basato sul calcolo della riduzione della massa tiroidea, evita la somministrazione di una quantità ingiustificata di radioattività, raggiungendo al contempo un'ottima efficacia terapeutica.

Il modello presentato può essere probabilmente utilizzato anche nei pazienti con malattia di Graves-Basedow associata ad oftalmopatia e per stime dosimetriche nel trattamento con ^{131}I , a scopo ablativo o terapeutico, nei pazienti affetti da carcinoma della tiroide.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi G. Trattato di anatomia umana. 4.a ed. Milano: Edi. Ermes; 2007.
2. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.* 2003; **24**(1): 48-77.
3. Hall JE. Guyton e Hall, Fisiologia Medica. 11.a ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2012.
4. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94**(6): 1853-78.
5. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977; **7**(6): 481-93.
6. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89**(8): 3879-84.
7. Zhao SX, Xue LQ, Liu W, Gu ZH, Pan CM, Yang SY, et al. Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis. *Hum Mol Genet.* 2013.
8. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; **91**(12): 4873-80.
9. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, Reach G. Mechanisms in endocrinology. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2013; **168**(1): R13-8.
10. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013.
11. Fatourechhi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; **26**(4): 553-65.
12. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; **49**(1): 71-81.
13. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; **6**(8): 431-43.
14. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007; **93**(4): 483-7.
15. Norrelund H, Hove KY, Brems-Dalgaard E, Jurik AG, Nielsen LP, Nielsen S, et al. Muscle mass and function in thyrotoxic patients before and during medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; **51**(6): 693-9.

16. Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; **91**(7): 2490-5.
17. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; **26**(3): 229-48.
18. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012; **379**(9821): 1155-66.
19. Li Y, Kim J, Diana T, Klasen R, Olivo PD, Kahaly GJ. A Novel Bioassay for Anti-Tsh Receptor Autoantibodies Detects Both Thyroid-Blocking and Stimulating Activity. *Clin Exp Immunol.* 2013.
20. Cittadini G, Serafini G. Ghiandole endocrine. In: Cittadini G, editor. *Diagnostica per immagini e radioterapia.* 5.a ed. Genova: ECIG; 2003. p. 647-72.
21. Donkol RH, Nada AM, Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. *World J Radiol.* 2013; **5**(4): 178-83.
22. Dadachova E, Carrasco N. The Na/I symporter (NIS): imaging and therapeutic applications. *Semin Nucl Med.* 2004; **34**(1): 23-31.
23. Intenzo CM, Dam HQ, Manzone TA, Kim SM. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. *Semin Nucl Med.* 2012; **42**(1): 49-61.
24. Orsini F, Erba PA, Cantini R, Lazzeri E, Sollini M, Cataldi AG, et al. Radiofarmaci diagnostici convenzionali. In: Volterrani D, Mariani G, Erba PA, editors. *Fondamenti di medicina nucleare: tecniche e applicazioni.* Milano: Springer Italia Srl; 2010. p. 41-92.
25. Damle N, Bal C, Kumar P, Reddy R, Virkar D. The predictive role of 24h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter. *Hormones (Athens).* 2012; **11**(4): 451-7.
26. Thyroid 131I Uptake Estimation in Graves' Disease. 2013 [cited; Available from: <http://pcsl.ecs.umass.edu/RAIEstimTool/index.jsp>
27. Harbert JC. Radioiodine therapy of hyperthyroidism. In: Harbert JC, Eckelman WC, Newmann RD, editors. *Nuclear medicine: diagnosis and therapy.* New York: Thieme Medical; 1996. p. 959-73.
28. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition.* 18th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011. p. 2911-40.
29. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; **81**(8): 2986-93.
30. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; **70**(6): 1518-24.
31. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid.* 1991; **1**(2): 129-35.

32. Emiliano AB, Governale L, Parks M, Cooper DS. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; **95**(5): 2227-33.
33. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 2009; **19**(7): 673-4.
34. Zweig SB, Schlosser JR, Thomas SA, Levy CJ, Fleckman AM. Rectal administration of propylthiouracil in suppository form in patients with thyrotoxicosis and critical illness: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2006; **12**(1): 43-7.
35. Hodak SP, Huang C, Clarke D, Burman KD, Jonklaas J, Janicic-Kharic N. Intravenous methimazole in the treatment of refractory hyperthyroidism. *Thyroid.* 2006; **16**(7): 691-5.
36. Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2007; **48**(3): 379-89.
37. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid.* 1997; **7**(3): 369-75.
38. Yang J, Zhong J, Zhou LZ, Hong T, Xiao XH, Wen GB. Sudden onset agranulocytosis and hepatotoxicity after taking methimazole. *Intern Med.* 2012; **51**(16): 2189-92.
39. Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract.* 2002; **8**(3): 222-4.
40. Greenspan FS, Dong BJ. Tiroide e farmaci antitiroidei. In: Katzung BG, Preziosi P, editors. *Farmacologia generale e clinica. 7.a it. sulla 10.a americana ed.* Padova: Piccin; 2009. p. 623-39.
41. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005; **352**(9): 905-17.
42. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid.* 2005; **15**(6): 569-74.
43. Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery.* 2002; **132**(6): 916-23; discussion 23.
44. Catania A, Guaitoli E, Carbotta G, Bianchini M, Di Matteo FM, Carbotta S, et al. Total thyroidectomy for Graves' disease treatment. *Clin Ter.* 2013; **164**(3): 193-6.
45. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in Graves' disease. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1946; **54**(12): 474-86.
46. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; **34**(1): 71-6.
47. Kalinyak JE, McDougall IR. How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88**(3): 975-7.

48. Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years? *J Nucl Med.* 1993; **34**(10): 1638-41.
49. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; **37**(11): 2218-28.
50. AIMN. Raccomandazioni Procedurali AIMN. [cited 2013; Available from: <http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/LG.php>
51. Lowdell CP, Dobbs HJ, Spathis GS, McCready VR, Cosgrove DO, Harmer CL. Low-dose ¹³¹I in treatment of Graves' disease. *J R Soc Med.* 1985; **78**(3): 197-202.
52. Hoskin PJ, Spathis GS, McCready VR, Cosgrove DO, Harmer CL. Low-dose radioiodine given six-monthly in Graves' disease. *J R Soc Med.* 1985; **78**(11): 893-8.
53. Hernandez-Jimenez S, Pachon-Burgos A, Aguilar-Salinas CA, Andrade V, Reynoso R, Rios A, et al. Radioiodine treatment in autoimmune hyperthyroidism: analysis of outcomes in relation to dosage. *Arch Med Res.* 2007; **38**(2): 185-9.
54. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ¹³¹I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; **70**(1): 129-38.
55. Sztal-Mazer S, Nakatani VY, Bortolini LG, Boguszewski CL, Graf H, de Carvalho GA. Evidence for higher success rates and successful treatment earlier in Graves' disease with higher radioactive iodine doses. *Thyroid.* 2012; **22**(10): 991-5.
56. Bartalena L, Bogazzi F, Pinchera A, Martino E. Treatment with thionamides before radioiodine therapy for hyperthyroidism: yes or no? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90**(2): 1256; author reply -7.
57. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89**(9): 4439-44.
58. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid.* 2002; **12**(2): 135-9.
59. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; **91**(8): 2946-51.
60. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, Tanda ML, Campomori A, Compri E, et al. Impact of lithium on efficacy of radioactive iodine therapy for Graves' disease: a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; **95**(1): 201-8.
61. Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersoz HO, Ukinc K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine.* 2004; **25**(1): 55-60.
62. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on

- ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; **69**(6): 943-50.
63. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**(7): 3016-21.
64. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol*. 2003; **149**(6): 485-92.
65. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; **83**(1): 40-6.
66. Haase A, Bahre M, Lauer I, Meller B, Richter E. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; **108**(2): 133-7.
67. Gomez-Arnaiz N, Andia E, Guma A, Abos R, Soler J, Gomez JM. Ultrasonographic thyroid volume as a reliable prognostic index of radioiodine-131 treatment outcome in Graves' disease hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2003; **35**(8): 492-7.
68. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Dardano A, Caraccio N, et al. A predictive mathematical model for the calculation of the final mass of Graves' disease thyroids treated with 131I. *Phys Med Biol*. 2005; **50**(9): 2181-91.
69. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Dardano A, Caraccio N, et al. A study of the possibility of curing Graves' disease based on the desired reduction of thyroid mass (volume) as a consequence of 131I therapy: a speculative paper. *Nucl Med Commun*. 2006; **27**(5): 439-46.
70. Traino AC, Grosso M, Mariani G. Possibility of limiting the unjustified irradiation in (131)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med*. 2010; **26**(2): 71-9.
71. Orsini F, Traino AC, Grosso M, Guidoccio F, Boni G, Volterrani D, et al. Personalization of radioiodine treatment for Graves' disease: a prospective, randomized study with a novel method for calculating the optimal 131I-iodide activity based on target reduction of thyroid mass. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; **56**(6): 496-502.
72. Nieri D, Berardinelli F, Sgura A, Cherubini R, De Nadal V, Gerardi S, et al. Cyogenetics effects in AG01522 human primary fibroblasts exposed to low doses of radiations with different quality. *Int J Radiat Biol*. 2013.
73. Hoiland-Carlsen PF. [The good rays. About rays: the good, the evil and...]. *Ugeskr Laeger*. 2003; **165**(41): 3917-20.
74. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity Part I: cell signalling in radiation response. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; **32**(2): 229-46.

75. Erselcan T, Sungu S, Ozdemir S, Turgut B, Dogan D, Ozdemir O. Iodine-131 treatment and chromosomal damage: in vivo dose-effect relationship. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; **31**(5): 676-84.
76. Di Martino F, Traino AC, Brill AB, Stabin MG, Lazzer M. A theoretical model for prescription of the patient-specific therapeutic activity for radioiodine therapy of Graves' disease. *Phys Med Biol*. 2002; **47**(9): 1493-9.
77. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M. A dosimetric approach to patient-specific radioiodine treatment of Graves' disease with incorporation of treatment-induced changes in thyroid mass. *Med Phys*. 2004; **31**(7): 2121-7.
78. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1995; **25**(3): 186-93.
79. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; **29**(9): 1118-24.
80. Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, et al. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid*. 1999; **9**(9): 865-9.