



UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

U.O.C. DI ENDOCRINOLOGIA

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Carla Scaroni

TESI DI LAUREA

SICUREZZA ED EFFICACIA DELLA PREMEDICAZIONE PER L'IPERTIROIDISMO INDOTTO DA MEZZO DI CONTRASTO IODATO IN UNA POPOLAZIONE DI CARDIOPATICI AD ALTO RISCHIO

RELATORE: Prof.ssa Caterina Mian

CORRELATORI: Dott. Jacopo Manso, Dott.ssa Ilaria Piva

LAUREANDA: Maria Bardi

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

1. RIASSUNTO	1
1. ABSTRACT	3
2. INTRODUZIONE	5
2.1 Generalità su tiroide e funzione tiroidea	5
2.1.1 Asse ipotalamo – ipofisi – tiroide	7
2.1.2 Gli ormoni tiroidei	10
2.1.3 Iodinazione dei residui di tirosina all'interno della tireoglobulina	23
2.1.4 NIS	24
2.1.5 Effetti degli ormoni tiroidei sull'apparato cardiovascolare	31
2.2 Tireotossicosi ed ipertiroidismo	35
2.2.1 Differenza tra tireotossicosi ed ipertiroidismo	35
2.2.2 Cause di tireotossicosi con o senza ipertiroidismo	37
2.2.3 Manifestazioni cliniche dei quadri di tireotossicosi	38
2.2.4 Focus sulle complicanze cardiovascolari della tireotossicosi	44
2.2.5 Diagnosi di tireotossicosi	51
2.2.6 Terapia dell'ipertiroidismo e farmaci tireostatici	53
2.3 Ipertiroidismo indotto da iodio	61
2.3.1 Effetto Wolff – Chaikoff	63
2.3.2 Mezzi di contrasto iodati	65
2.3.3 Fenomeno di Jod – Basedow e ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato	67
2.3.4 Perclorato: contaminante ambientale e farmaco	71
2.3.5 Profilassi e trattamento dell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato	76
3. SCOPO DELLO STUDIO	89
4. MATERIALI E METODI	89
5. RISULTATI	95
6. DISCUSSIONE	111
7. CONCLUSIONE	115
9. BIBLIOGRAFIA	1

1. RIASSUNTO

Presupposti dello studio: l'ipertiroidismo può rendersi responsabile di manifestazioni cliniche a più livelli, di cui tra le più temibili si sottolineano quelle a carico dell'apparato cardiovascolare. Tra le varie cause di ipertiroidismo, i carichi di iodio rappresentano circa il 15%. L'organismo può essere esposto ad un eccesso di iodio nel contesto dell'esecuzione di indagini diagnostiche di imaging che prevedono la somministrazione di mezzo di contrasto iodato. I disordini tiroidei iodio – indotti si sviluppano solitamente in contesti in cui vi è un'alterazione della fisiologica risposta tiroidea ad un carico di iodio in acuto, ovvero l'Effetto Wolff – Chaikoff, per cui di solito si riscontra in soggetti con pre – esistente patologia tiroidea, clinica o subclinica, più frequentemente in casi di Morbo di Graves – Basedow o gozzo multinodulare tossico o pretossico. È dibattuta l'efficacia della premedicazione al fine di prevenire l'insorgenza di ipertiroidismo indotto da carico di iodio in soggetti a rischio, quali i pazienti cardiopatici con patologia tiroidea di base e sottoposti ad indagini radiologiche contrastografiche. I protocolli di profilassi consigliati sono eterogenei per tipologia di farmaco, dosaggio e tempo di somministrazione, e si basano principalmente sull'impiego di perclorato di sodio, di metimazolo o di entrambi.

Scopo dello studio: 1) valutare la sicurezza e l'efficacia della premedicazione per l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato con metimazolo e/o perclorato di sodio; 2) individuare uno o più fattori di rischio che possano predire un peggioramento della funzione tiroidea in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato; 3) effettuare un'analisi dei costi, che permetta di identificare il trattamento profilattico con il miglior rapporto costo/beneficio.

Materiali e metodi: in questo studio retrospettivo sono stati inclusi 61 pazienti tireopatici ricoverati tra il 2013 ed il 2022 nell'U.O.C. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova in quanto affetti da patologie di natura cardiovascolare, quali valvulopatie, coronaropatie, aritmie cardiache e che, durante il ricovero, sono stati sottoposti a procedure contrastografiche. Tra questi pazienti, alcuni hanno ricevuto una premedicazione (aumento di una pre – esistente terapia tireostatica o introduzione di terapia tireostatica de novo) per evitare o mitigare un eventuale ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, altri invece non sono stati premedicati. Il nostro protocollo di premedicazione standard ha previsto la somministrazione di metimazolo in

associazione o meno al perclorato di sodio. Per ognuno di questi pazienti è stata valutata la funzione tiroidea basale e a distanza di 4 – 10 giorni, 11 – 30 giorni e oltre i 30 giorni dalla prima procedura contrastografica.

Risultati: la mediana di età della popolazione in studio è di 72 anni (IQR 66 – 80), comprendendo 26 maschi e 35 femmine. Nessuno dei pazienti sottoposti a premedicazione ha sviluppato effetti collaterali. Tra i fattori di rischio associati ad un peggioramento della funzione tiroidea emergono valori più elevati di creatinina plasmatica ($P = 0,03$), la mancata esecuzione della premedicazione ($P = 0,01$), elevati valori di TSH basale ($P = 0,000003$), ridotti livelli di FT4 basale ($P = 0,007$). Non emerge una differenza significativa sulla base del tipo di protocollo farmacologico di premedicazione impiegato (metimazolo vs. metimazolo + perclorato di sodio), risultando il solo trattamento con metimazolo economicamente più conveniente. Il rischio relativo di insorgenza di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato è di quasi 5 volte superiore nei pazienti non sottoposti a premedicazione (RR 4,8; IC 95%; 1,2 – 20,1; $P = 0,03$). Vi è un aumento statisticamente significativo solo nei premedicati del TSH oltre i 30 giorni dalla prima procedura contrastografica rispetto al TSH basale ($P = 0,007$); anche i valori di FT4 e FT3 a 11 – 30 giorni dalla prima procedura contrastografica risultano ridotti in maniera statisticamente significativa rispetto ai valori basali solo nei premedicati (rispettivamente $P = 0,0002$ e $P = 0,03$).

Conclusione: La premedicazione per l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato in pazienti tireopatici e ad alto rischio cardiologico è sicura ed efficace.

L'efficacia della premedicazione non dipende dal tipo di protocollo farmacologico impiegato (metimazolo in monoterapia o associato a perclorato di sodio). Pertanto, l'aumento o l'utilizzo del solo metimazolo a scopo profilattico è la scelta migliore da effettuare in un'ottica di razionalizzazione della Spesa Sanitaria.

In conclusione, dal nostro studio emerge l'importanza di sottoporre i pazienti tireopatici con comorbidità cardiovascolari a premedicazione prima dell'esecuzione di una procedura contrastografica per scongiurare il rischio di insorgenza di ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato, considerato l'impatto clinico negativo che potrebbe avere uno stato ipertiroideo nel paziente cardiologico.

1. ABSTRACT

Background: hyperthyroidism can cause clinical manifestations in various systems, among the most remarkable there are the cardiovascular ones. Amongst the various causes of hyperthyroidism, exposure to excessive iodine can be found in 15% of all cases. The body can be exposed to excessive iodine, for example during radiological studies that require the administration of iodine - based contrast agents. Iodine – induced thyroid dysfunctions usually developed in people with an impaired response to iodine exposure (Wolff – Chaikoff effect), so iodine – induced hyperthyroidism is more frequent in patients with pre – existing thyroid disorders, usually Graves – Basedow disease and toxic or pretoxic multinodular goiter. The efficacy of premedication in preventing iodine-induced hyperthyroidism in high-risk patients is still debated. Subjects at high risk of developing iodine-induced dystyroidism are cardiac patients with a pre – existing thyroid disorder who need to undergo a contrast-enhanced radiological procedures. The recommended prophylactic protocols are heterogeneous for type of drug, dosage and time of administration, and they are mainly based on the use of sodium perchlorate or methimazole or of both of them.

Aims of the study: 1) to evaluate the safety and the effectiveness of the premedication for the iodine – based contrast media induced hyperthyroidism with methimazole and/or sodium perchlorate; 2) to identify one or more risk factors that can predict a worsening of the patient’s thyroid function after the administration of the iodine – based contrast media; 3) to make a cost analysis, that allows to identify the premedication with the best cost / benefit ratio.

Patients and methods: in this retrospective study, we included 61 patients with pre-existing thyroid disease who were hospitalized among 2013 and 2022 in the Cardiology Unit of Padua University Hospital as they had heart diseases, like valvulopathies, coronary artery diseases, arrhythmias, and that underwent iodine contrast-enhanced procedures. Patients were non-randomly split for the administration of premedication (increase of a pre – existing thyrostatic therapy or introduction of a de novo therapy with an antithyroid drug) or not. Our standard premedication protocol was the administration of methimazole in combination or not with sodium perchlorate. Baseline thyroid function, at 4 – 10 days, at 11 – 30

days and beyond 30 days after the first radiological study was evaluated for every patient.

Results: the median age of the study population is 72 years (IQR 66 – 80), including 26 males and 35 females. None of the premedicated patients developed side effects. Among the risk factors associated to thyroid function worsening we found higher serum creatinine levels ($P = 0,03$), the non-premedication ($P = 0,01$) high baseline TSH levels ($P = 0,000003$) and low baseline fT4 levels ($P = 0,007$). We did not find any difference depending on the type of drug protocol used for premedication (methimazole vs. methimazole + sodium perchlorate), being the treatment with methimazole alone the most economically convenient. The relative risk of iodine – based contrast media induced hyperthyroidism is almost five-fold higher in the patients not premedicated (RR 4,8; IC 95%; 1,2 – 20,1; $P = 0,03$). There's a statistically significant increase of TSH after 30 days from the first contrast procedure compared to baseline TSH ($P = 0,007$) only in the premedicated patients; also, fT4 and fT3 levels at 11 – 30 days from the first contrast procedure are lower compared to the baseline levels only in the premedicated group ($P = 0,0002$ and $P = 0,03$, respectively).

Conclusions: the premedication for the iodine – based contrast media induced hyperthyroidism in patients with a pre-existing thyroid and heart disease is safe and effective.

The premedication effectiveness does not depend on the type of drug protocol used (methimazole alone or associated with sodium perchlorate). Therefore, the use of the methimazole alone as a premedication is the best choice in order to rationalize the health care costs.

In conclusion, our study shows the importance of premedication in thyroid patients with cardiovascular comorbidities before performing a contrast procedure to avoid the risk of onset of the iodine – based contrast media induced hyperthyroidism, given the negative clinical impact that a hyperthyroid state can have in these patients.

2. INTRODUZIONE

2.1 Generalità su tiroide e funzione tiroidea

La tiroide è una ghiandola endocrina, localizzata davanti alla trachea e alla laringe e formata da due lobi, uniti tra di loro da un istmo; pesa circa 15 – 25 g negli adulti (*figura 1*) [1].

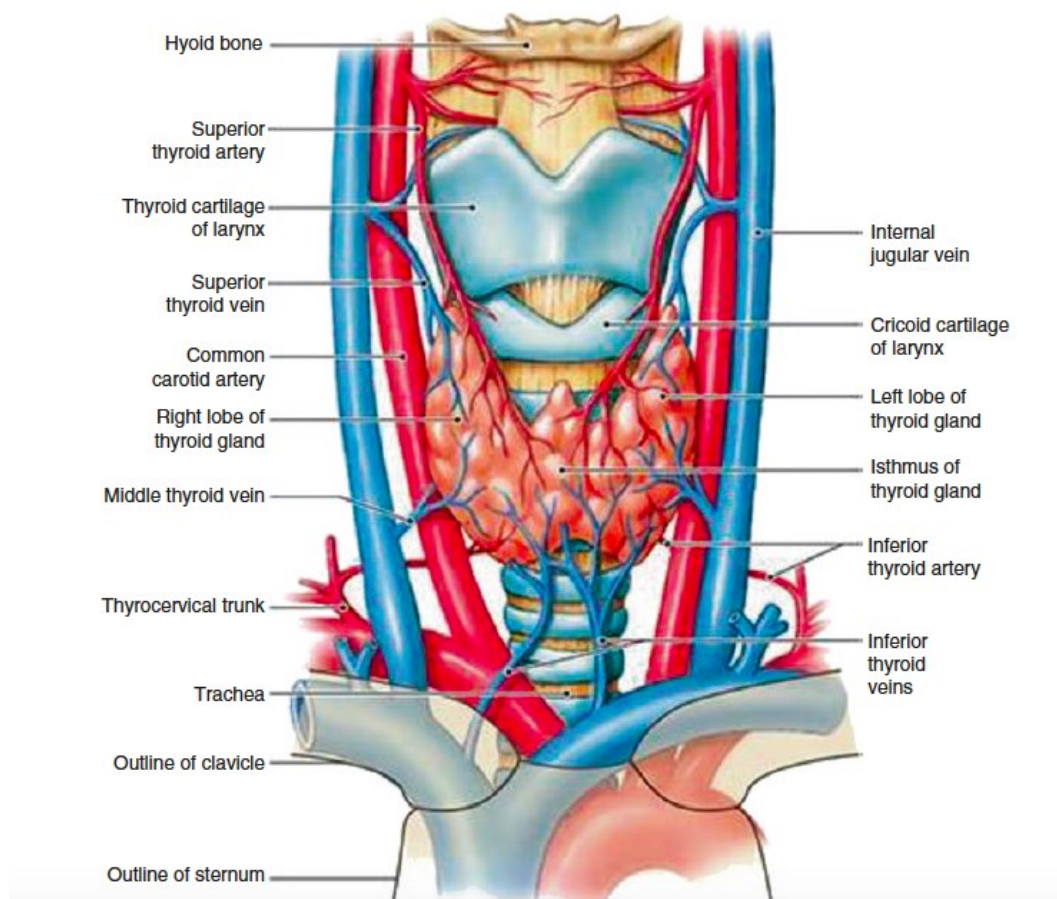


Figura 1: anatomia della ghiandola tiroide [2]

Dal punto di vista embriologico, essa si sviluppa tra la terza e l'undicesima settimana gestazionale: la porzione mediale di ogni lobo origina durante la terza settimana di gestazione come escrescenza di derivazione endodermica a partenza dal pavimento della faringe, più precisamente in corrispondenza del forame cieco, per poi discendere nella sua posizione definitiva (anteriormente alla trachea) intorno alla settima settimana di gestazione; la porzione laterale origina invece dalla quarta e quinta tasca faringea solo intorno alla quinta settimana di gestazione. Proprio nella regione laterale è presente un contributo di cellule della cresta neurale, le quali daranno poi origine alle cellule parafollicolari C della

tiroide, responsabili della produzione di calcitonina. Entro la settima settimana gestazionale, generalmente, la tiroide avrà raggiunto la sua classica conformazione data da due lobi laterali ed un istmo di connessione centrale. In alcuni casi, dopo la vita fetale, è possibile riscontrare il cosiddetto lobo piramidale, ovvero il residuo del dotto tireoglossale che, durante la vita fetale, unisce la tiroide primordiale alla lingua e segna il suo percorso di migrazione fino alla regione anteriore alla trachea, e che dopo va incontro ad obliterazione e ad involuzione fibro-muscolare [1].

Per quanto riguarda la vascolarizzazione arteriosa della ghiandola, questa è fornita dall'arteria tiroidea superiore, primo ramo della carotide esterna, e dall'arteria tiroidea inferiore, ramo del tronco tireocervicale (a sua volta ramo della succlavia) [3].

A proposito del versante venoso, sulla superficie della ghiandola è presente un plesso da cui originano le vene tiroidee superiori, medie ed inferiori. Per quanto riguarda il drenaggio linfatico, questo è garantito da vasi che convergono nel dotto toracico e nel dotto linfatico destro [4].

In relazione all'innervazione, questa è a carico del sistema nervoso simpatico tramite il ganglio cervicale medio ed inferiore [4].

La tiroide risulta essere principalmente formata da due tipi cellulari: le cellule follicolari (epiteliali), coinvolte nella sintesi degli ormoni tiroidei, e le cellule parafollicolari (cellule C), deputate invece alla produzione di calcitonina, un ormone coinvolto nel metabolismo del calcio. Altri contingenti cellulari sono dati da cellule endoteliali, le quali sono presenti a livello di pareti dei capillari che forniscono l'apporto ematico alla ghiandola, nonché fibroblasti, linfociti e adipociti [4].

Le cellule follicolari tiroidee producono due principali ormoni, la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3). Essi, tramite recettori di tipo α e di tipo β , sono in grado di esplicare numerosi effetti; ad esempio, durante la vita fetale sono cruciali per la differenziazione cellulare e l'organogenesi, mentre nella vita adulta regolano la termogenesi e l'omeostasi metabolica [5].

L'unità funzionale della tiroide è il cosiddetto follicolo tiroideo, il quale è formato da cellule epiteliali (follicolari) disposte a circondare una cavità centrale contenente colloide. La colloide contiene al suo interno la tireoglobulina, la quale è fondamentale per la sintesi ed il deposito degli ormoni tiroidei. In particolare, le

cellule epiteliali tiroidee presentano una polarità, essenziale per il loro corretto funzionamento; infatti, a livello della membrana basolaterale, la quale si interfaccia con l'interstizio e quindi con il torrente ematico, avviene la captazione di iodio dal circolo e la deiodinazione di T4 (la forma inattiva dell'ormone tiroideo) con conseguente rilascio di T3 (forma attiva dell'ormone tiroideo), mentre a livello della membrana apicale si verifica il rilascio di iodio nel lume centrale del follicolo al fine di permetterne l'incorporazione nella colloide, quindi la iodinazione della tireoglobulina e la conseguente sintesi degli ormoni tiroidei [4].

2.1.1 Asse ipotalamo – ipofisi – tiroide

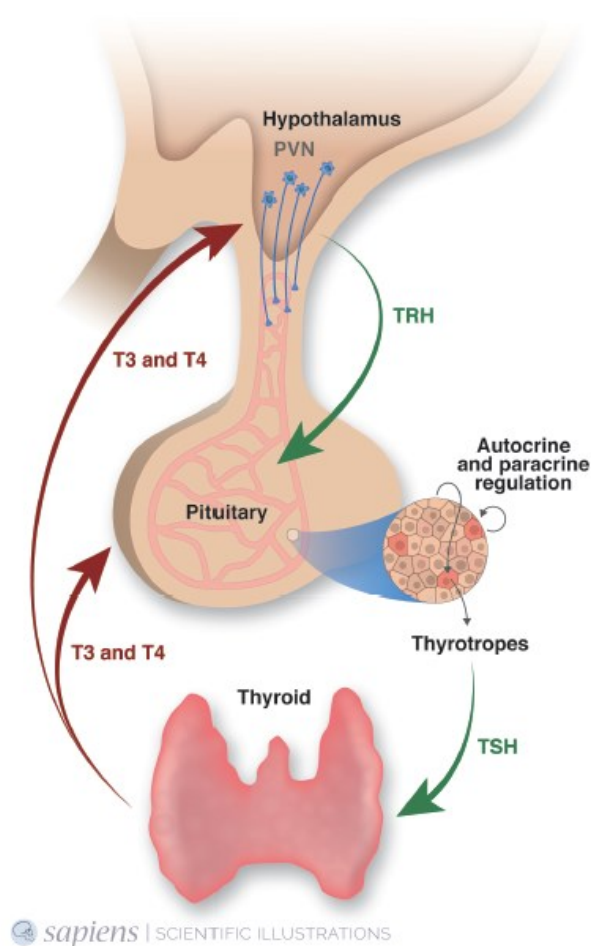


Figura 2: regolazione dell'asse ipotalamo – ipofisi – tiroide [6]

La regolazione della produzione degli ormoni tiroidei è a carico dell'asse ipotalamo – ipofisi – tiroide, ed è controllata principalmente mediante un

meccanismo a *feedback* negativo (figura 2). Infatti, l'ormone TRH (*Thyrotropin – Releasing Hormone*), prodotto dall'ipotalamo, stimola a sua volta la secrezione di TSH (*Thyroid – Stimulating Hormone*) da parte della regione anteriore dell'ipofisi, anche nota come adenoipofisi. Il TSH, infine, agisce su specifici recettori presenti sulle cellule tiroidee determinando la produzione e secrezione di ormoni tiroidei. I livelli di ormoni tiroidei regolano, secondo il meccanismo di *feedback* negativo di cui sopra, sia la secrezione di TSH che di TRH: in presenza di elevati livelli di ormoni tiroidei circolanti si riduce la secrezione di TRH e TSH, mentre in presenza di bassi livelli di ormoni tiroidei circolanti aumenta la produzione di TRH e TSH e quindi viene sollecitata la sintesi di ormoni da parte della tiroide, e pertanto l'attività secretiva tiroidea è il risultato di un equilibrio tra l'azione di TRH e TSH e quella degli stessi ormoni tiroidei circolanti. A questi meccanismi di regolazione se ne aggiungono altri minori, svincolati dal *feedback* negativo, e che si configurano come meccanismi neurali, umorali e fattori locali [5] [6].

Il TRH è prodotto a livello ipotalamico soprattutto dai neuroni parvocellulari ipofisiotropi del nucleo paraventricolare (mentre i neuroni magnocellulari dello stesso nucleo producono ossitocina e vasopressina), ed è il più importante stimolo alla produzione di TSH da parte dell'adenoipofisi. Oltre a ciò, ha un ruolo fondamentale nel definire i comportamenti alimentari, la termogenesi e la regolazione autonoma. Come detto sopra, la sua secrezione è regolata principalmente dai livelli di ormoni tiroidei circolanti, ma in realtà altri importanti regolatori sono anche il NPY (Neuropeptide Y), la leptina, l' α - MSH (α - *melanocortin – stimulating hormone*) e l'AgRP (*Agouti – related peptide*) [6][7][8][9][10][11].

Il TRH deriva da un precursore proteico, il prepro – TRH, il quale poi viene clivato nel reticolo endoplasmatico rugoso del neurone ipotalamico a dare origine al pro – TRH; quest'ultimo contiene al suo interno numerose copie della sequenza del TRH finale e proprio da esso, infine, avrà origine la forma matura del TRH [6] [12].

Il TSH, invece, viene prodotto dalla regione anteriore dell'ipofisi, cioè l'adenoipofisi, sotto stimolo del TRH. L'adenoipofisi origina dalla tasca di Rathke e contiene al suo interno cinque diverse popolazioni cellulari, le quali secernono sei ormoni, ovvero lo stesso TSH, ma anche l'ormone adrenocorticotropo,

follicolostimolante, luteinizzante, prolattina e ormone della crescita. L'ipofisi presenta anche una regione posteriore, la cosiddetta neuroipofisi (di derivazione neuroectodermica), la quale è in realtà formata dagli assoni dei neuroni magnocellulari del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, e ha funzione di deposito e secrezione di ossitocina e vasopressina, i due ormoni prodotti proprio da questi neuroni [6][13][14].

Il TSH è formato da due subunità, alfa e beta, unite tra loro da legami non covalenti. La subunità alfa è codificata dal gene CGA, localizzato sul cromosoma 6, e non è esclusiva della struttura del TSH, bensì è condivisa anche da altri ormoni ipofisari, ovvero follicolostimolante e luteinizzante, e dalla gonadotropina corionica umana, ormone prodotto a livello placentare. La subunità beta, invece, è peculiare di ognuno di questi ormoni, ed il gene che codifica per la subunità beta del TSH è localizzato sul cromosoma 1 [6].

La produzione di TSH è pulsatile ed è regolata da un equilibrio tra la stimolazione da parte del TRH ed il *feedback* negativo controllato dai livelli di ormoni tiroidei circolanti; oltre a ciò, sembrerebbero essere implicati anche altri regolatori prodotti a livello del sistema nervoso centrale, dei tessuti periferici e a livello locale ipofisario (tra i mediatori neuroendocrini che inibiscono il rilascio del TSH vi sono dopamina, somatostatina e glucocorticoidi ad alte dosi, [15]). I polsi si verificano ogni 1 – 2 ore e non sono particolarmente ampi. Questo, in aggiunta al fatto che il TSH ha una lunga emivita, di circa 50 minuti, fa sì che i livelli di TSH circolante si mantengano sostanzialmente stabili durante il corso della giornata, con poche fluttuazioni diurne, eccetto che per la fascia oraria tra le 23 e le 4 del mattino, dove si riscontra un picco di produzione del TSH. Il ritmo circadiano del TSH sembrerebbe essere regolato dal nucleo sovrachiasmatico, il principale orologio biologico del nostro organismo [6] [16].

Il TSH è essenziale per la funzione e differenziazione cellulare e l'accrescimento della ghiandola tiroidea. Il TSH, legandosi al suo recettore, il quale è accoppiato a proteina G ed è presente a livello della membrana basolaterale dei tireociti, esplica un ruolo fondamentale nella produzione degli ormoni tiroidei: infatti, modula l'espressione genica dei tireociti andando ad aumentare l'espressione del NIS (simporto sodio – iodio), della TPO (tireoperossidasi), della tireoglobulina, del recettore del TSH stesso, ma determina anche effetti post – trascrizionali, andando ad esempio a stimolare l'attività del NIS o il suo inserimento a livello di

membrana basolaterale del tireocita[6][17][18][19]. Più in generale, il TSH permette tutti i principali step atti a rendere una tiroide attiva e funzionante, infatti è fondamentale per la proliferazione e differenziazione dei tireociti, per l'*uptake* da parte di questi dello iodio, per l'incorporazione dello iodio nella tireoglobulina e l'idrolisi della stessa tireoglobulina con formazione e liberazione degli ormoni tiroidei [5].

Inoltre, il TSH può stimolare l'attività delle deiodinasi 1 e 2, enzimi fondamentali per la conversione del T4 nella forma biologicamente attiva dell'ormone tiroideo, ovvero il T3 [20] [21] [22].

2.1.2 Gli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei sono fondamentali sia nella vita fetale che in quella post-natale. Infatti, essi sono indispensabili tanto durante il periodo embrionale, quanto nell'infanzia e nella vita adulta, al fine di permettere un adeguato sviluppo del sistema nervoso, un ottimale accrescimento lineare, il controllo del metabolismo energetico, la termogenesi, l'equilibrio idrico, il corretto funzionamento del sistema cardiovascolare [5][6].

Gli ormoni tiroidei sono sostanzialmente la triiodotironina (T3) e la tiroxina (T4). T4 è l'ormone prodotto in maggiore quantità dalla tiroide, ed è una tipologia di ormone meno attiva, mentre il T3 è prodotto in quantità decisamente minori ma corrisponde alla forma attiva, il ligando preferenziale dei recettori degli ormoni tiroidei [6].

T3 e T4 fanno parte della famiglia degli ormoni proteici, e presentano un'emivita molto diversa una volta che sono immessi nel torrente ematico: infatti T3 (la forma biologicamente attiva e con maggiore potenza ormonale) ha un'emivita di meno di 12 ore, al contrario di T4, che a fronte di una ridotta attività e potenza ha una emivita di circa 7 giorni [23].

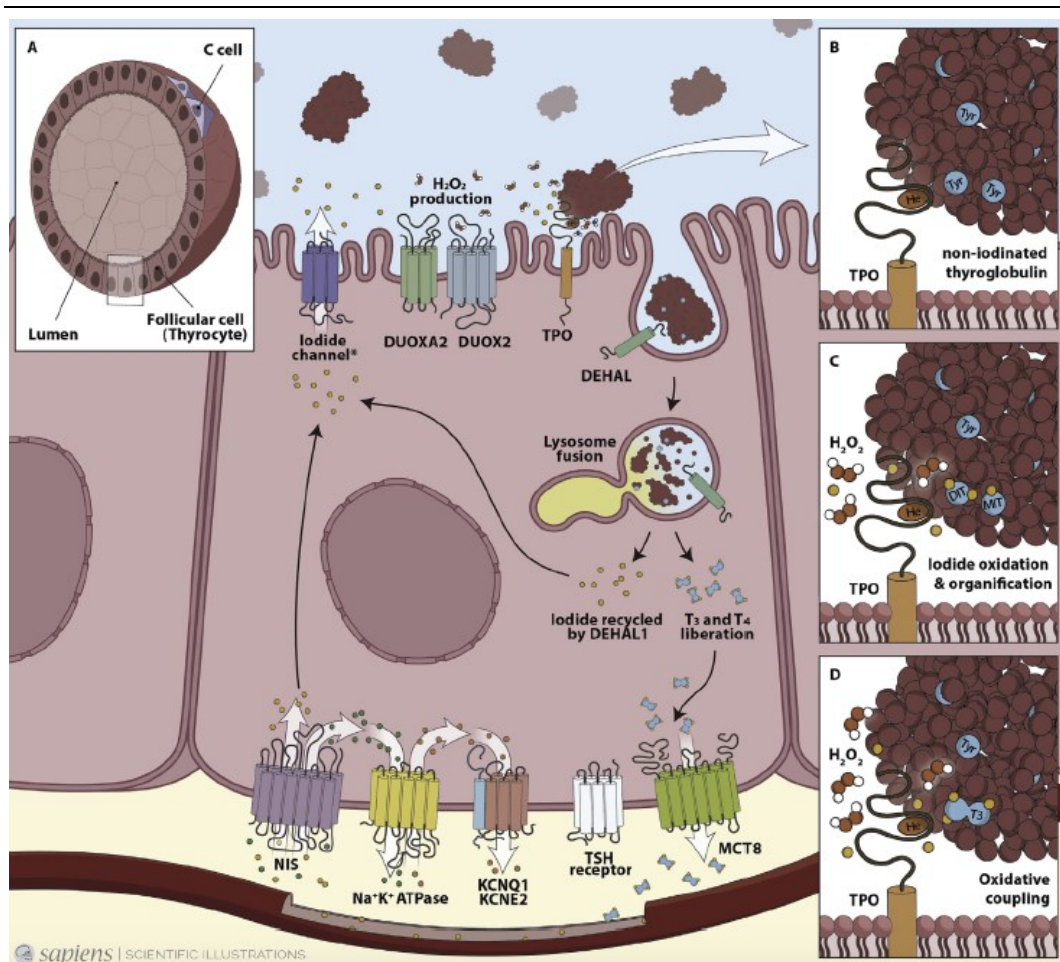


Figura 3: Tappe del processo di sintesi e rilascio degli ormoni tiroidei [17]

La produzione di ormoni tiroidei si svolge, brevemente, nella seguente maniera (*figura 3*): la tiroide concentra lo iodio sierico al suo interno, per poi ossidarlo e dopo incorporarlo (processo di organizzazione dello iodio, [24]) in residui tirosilici della tireoglobulina, portando alla formazione di diiodotirosina (DIT) e monoiodotirosina (MIT). All'interno della stessa molecola di tireoglobulina, le iodotirosine vengono ossidate, e poi due molecole di DIT si accoppiano a formare la tiroxina (T4), mentre una molecola di DIT e una di MIT formano la triiodotironina (T3). Si ricordi però che la tireoglobulina non contiene al suo interno solo T3, T4, DIT e MIT, ma anche piccole quantità di reverse T3, T2 e monoiodioistidina. La tireoglobulina a questo punto va incontro a digestione proteolitica da parte degli enzimi lisosomiali catepsina B, L e D, per cui vengono liberati in circolo T3 e T4, mentre DIT e MIT vengono trattenuti all'interno della tiroide per essere deiodinati e riciclati all'interno della ghiandola stessa. Per tutti questi processi, risultano essere fondamentali, oltre alla tireoglobulina e alle catepsine, anche la tireoperossidasi (TPO), il perossido di idrogeno (H_2O_2), la

pendrina e le DUOX, essendo queste ultime delle NADPH – ossidasi calcio dipendenti che permettono la formazione di perossido di idrogeno e richiedono, ovviamente, la presenza e la regolazione da parte dell’NADPH e del calcio [25][17].

La biosintesi degli ormoni tiroidei è resa possibile da reazioni che avvengono in una sequenza strettamente dipendente dall’organizzazione istologica del tessuto tiroideo. Infatti, l’unità funzionale di base della tiroide è definita unità angiofollicolare, stando ad indicare la presenza di strutture, i follicoli tiroidei, riccamente vascolarizzati grazie alla presenza di una rete di capillari fenestrati [26] [24]. Nello specifico, il follicolo tiroideo è formato da un singolo strato di cellule epiteliali, i cosiddetti tireociti, i quali vanno ad organizzarsi in una struttura di forma ovoidale che circonda un’area centrale, il lume follicolare, in cui è contenuta una matrice proteica, la colloide, principalmente formata da tireoglobulina. Ritornando al concetto di unità angiofollicolare, ogni unità è formata proprio dai tireociti che formano il singolo follicolo, i capillari che lo circondano, formati a loro volta da cellule endoteliali, ed infine periciti. È importante notare come esista un’interazione dinamica tra le cellule endoteliali della rete capillare e i tireociti del follicolo: nei follicoli tiroidei normali, il letto vascolare si estende per circa il 20 – 50% della superficie del follicolo di riferimento, mentre in condizioni di carenza iodica o di aumento del TSH il flusso ematico al follicolo aumenta. Questa dinamicità è resa possibile dalla produzione di molecole segnale da parte dei tireociti o delle cellule endoteliali, come il VEGF, il TGFβ, IGF – 1 e l’ossido nitrico[17].

In ogni caso, all’interno della tiroide è possibile riscontrare sia follicoli attivi, presentanti cellule epiteliali tiroidee (i tireociti) cubiche, e follicoli ipofunzionanti, i quali invece presentano cellule epiteliali piatte [26].

La regione esterna del follicolo tiroideo è delimitata dalla membrana basolaterale dei tireociti ed è in contatto con la rete di capillari e quindi con il torrente ematico. I tireociti sono cellule polarizzate, ed al fine di evitare una perdita della loro polarità hanno un ruolo importante le tight junctions presenti a livello di membrana tra i tireociti: infatti, queste tight junctions fungono da barriera alla diffusione delle proteine transmembrana dal compartimento basolaterale a quello apicale e viceversa. Sempre in virtù della presenza di queste giunzioni strette, il contenuto del lume del follicolo tiroideo non può raggiungere il torrente ematico,

tranne nei casi in cui evidentemente vi sia una distruzione di queste giunzioni, come nei quadri di infiammazione tiroidea [17].

La proteina da cui originano gli ormoni tiroidei è la tireoglobulina (Tg), la quale è la proteina maggiormente espressa nei tireociti [20]. Il gene della tireoglobulina si trova sul cromosoma 8, ed inoltre, l'mRNA ottenuto da questo gene corrisponde al trascritto più lungo prodotto dal tireocita [17].

La tireoglobulina non è importante solo per la produzione di ormoni tiroidei, ma anche per il deposito di iodio all'interno della tiroide, infatti la tireoglobulina viene iodinata ed in questo modo diviene di vitale importanza per il controllo dell'omeostasi iodica della tiroide e più in generale dell'intero organismo [25].

La tireoglobulina, una volta sintetizzata nel tireocita va incontro a varie modifiche post – traduzionali che si verificano nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi della stessa cellula, come glicosilazione, fosforilazione e solfatazione [20]. Dopodiché, la tireoglobulina neosintetizzata e non ancora iodinata viene trasportata al versante apicale della cellula all'interno di vescicole e secreta nel lume follicolare grazie alla stimolazione del TSH, il quale, inducendo un rapido aumento del cAMP intracellulare, stimola appunto l'esocitosi della proteina [27].

Alcune mutazioni a carico del gene della tireoglobulina sono state collegate a quadri di gozzo associato a ipotiroidismo congenito [17]. Si tratta di mutazioni che solitamente si trasmettono in maniera autosomica recessiva; questi pazienti si possono dunque presentare come omozigoti o come eterozigoti composti per mutazioni del gene della tireoglobulina. Queste condizioni hanno un'incidenza di circa 1 su 100.000 neonati, con un quadro clinico che può variare di molto in termini di ipotiroidismo primitivo e aumento del volume tiroideo, in relazione alla severità del difetto genico, all'intake di iodio con la dieta e all'aderenza del paziente alla terapia ormonale sostitutiva [20]. Inoltre, la tireoglobulina funge da autoantigene in alcune condizioni tiroidee autoimmuni [17][28].

Altro elemento, insieme alla tireoglobulina, importantissimo per la sintesi degli ormoni tiroidei è lo iodio; infatti gli ormoni tiroidei contengono al loro interno atomi di iodio e, più in generale, la biosintesi di questi ormoni dipende dall'interazione tra iodio, perossido di idrogeno (H_2O_2) e TPO a livello di membrana apicale del tireocita [17].

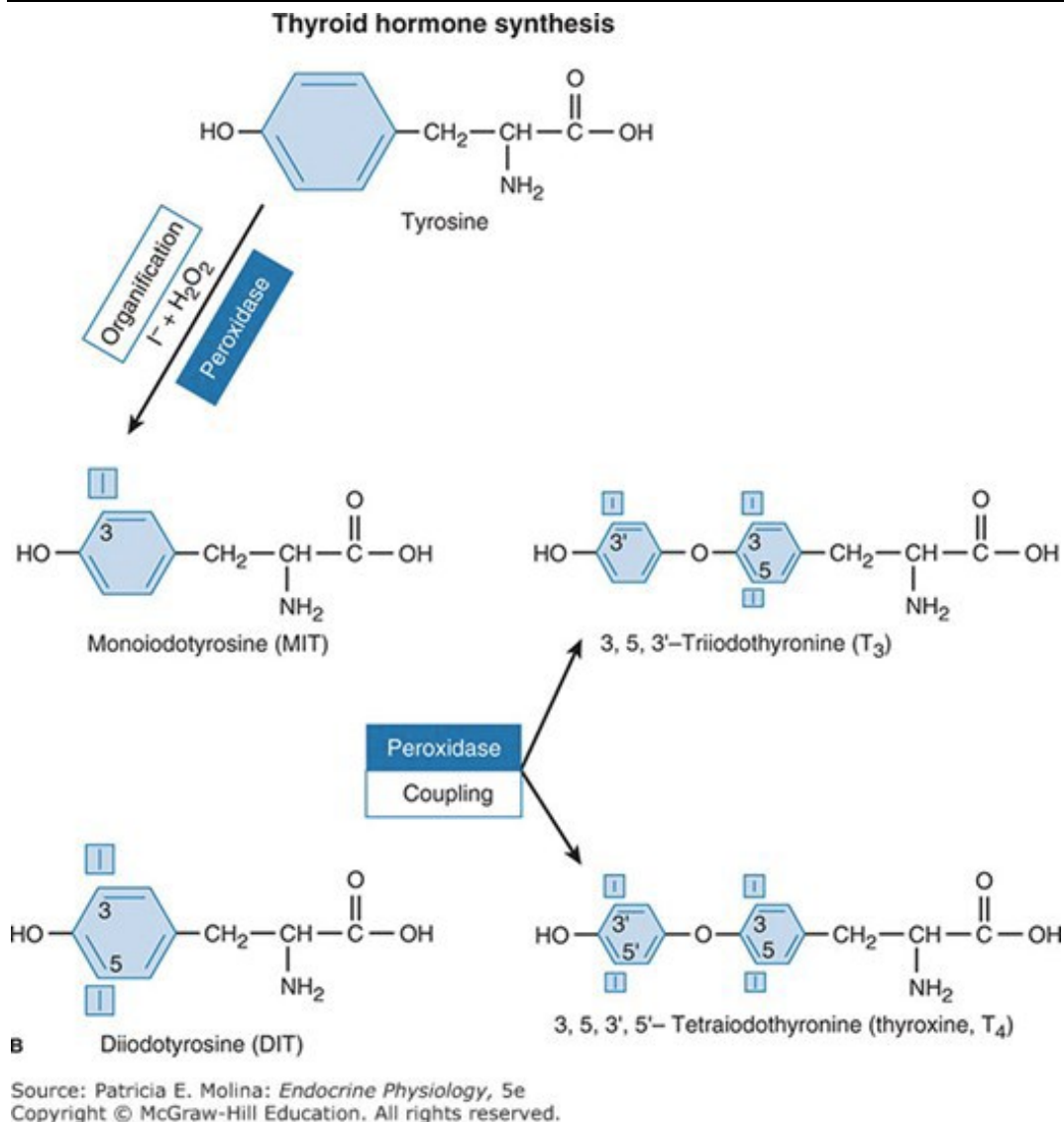


Figura 4: ruolo della TPO nella sintesi degli ormoni tiroidei [15][29]

Una volta che sia lo iodio che la tireoglobulina non iodinata si trovano all'interno del lume del follicolo tiroideo, è necessario che si verifichi la iodinazione della tireoglobulina. Affinché questo avvenga, un ruolo cruciale è rivestito da un enzima, la tireoperossidasi (TPO) (figura 4). La TPO, presente a livello di membrana apicale del tireocita (ma non solo), è importante infatti per permettere l'ossidazione dello iodio, la sua organicaione, cioè la iodinazione dei residui tirosilici della tireoglobulina con conseguente formazione delle iodiotirosine (MIT e DIT), ed infine il legame di MIT e DIT, utile alla sintesi di T₃ e T₄ [27].

Anche l'espressione della TPO è controllata dal TSH [30].

La TPO funge anche da autoantigene maggiore in molte condizioni autoimmuni, in primis nella tiroidite di Hashimoto, ma anche, meno frequentemente, in altre tiroiditi autoimmuni come il Morbo di Graves; la TPO viene in questo contesto

definita come “antigene microsomale”, verso il quale vengono prodotti autoanticorpi circolanti che sono presenti in elevato titolo specialmente nella tiroidite di Hashimoto [31][32].

Mutazioni genetiche della TPO sono associate all’insorgenza di quadri di gozzo ipotiroideo congenito, in quanto queste mutazioni si rendono evidentemente responsabili di difetti di organizzazione dello iodio [33][34][35].

Buona parte delle molecole di TPO si trova all’interno del tireocita, solo approssimativamente il 20% di esse si trova ancorata a livello di membrana apicale della suddetta cellula: per l’inserimento a livello di membrana apicale sono fondamentali delle modifiche post – traduzionali come l’acquisizione del gruppo eme, la glicosilazione dei residui di asparagina all’interno del reticolo endoplasmatico del tireocita e il rimodellamento delle catene di carboidrati nel Golgi. Un altro step importante per il processamento e quindi il corretto funzionamento della TPO è un taglio della proteina da parte di una endoproteasi[36].

La TPO, essendo una EME - ossidasi, necessita di essere prima a sua volta ossidata al fine di acquisire la capacità di catalizzare reazioni di ossidazione dello iodio; l’ossidazione della TPO avviene ad opera di una molecola di perossido di idrogeno (H_2O_2) prodotta grazie all’attività, sempre a livello di regione apicale del tireocita, di una NADPH – ossidasi calcio – dipendente, la DUOX2 [37][38]. In realtà, oltre a DUOX2 esiste un’altra isoforma di questo enzima, la DUOX1. I geni di entrambe le isoforme sono localizzati sul cromosoma 15, ma se per DUOX2 la sua funzione nella ormonogenesi è stata ben chiarificata, il ruolo di DUOX1 e le possibilità di compenso da parte della stessa in casi di mutazioni di DUOX2 (mutazioni in seguito alle quali ci si aspetterebbe un fenotipo di ipotiroidismo congenito) rimangono ancora nel campo delle ipotesi e sono tutt’ora oggetto di studio, visto che in alcuni casi di mutazioni bialleliche di DUOX2 si sono riscontrati inaspettatamente fenotipi di ipotiroidismo congenito parziale e transiente, suggerendo che in un contesto di mutazione di DUOX2 la correlazione tra genotipo e fenotipo non sempre è così scontata, in quanto evidentemente sono coinvolti altri fattori nella fisiopatologia del quadro, aprendo la strada ad un’ipotesi di possibile compenso da parte di DUOX1 [39][40][41].

I meccanismi coinvolti nel controllo dell’espressione di DUOX2 nella tiroide umana non sono ancora noti, ma sembrerebbe che in colture primarie di cellule

tiroidee di cane e di maiale l'espressione di DUOX2 sia controllata dal TSH mediante la pathway del cAMP [42][43].

Al contrario di quel che accade per la tireoglobulina e la tireoperossidasi, DUOX2 è espressa non solo a livello tiroideo, ma anche in altri distretti, come il tratto gastrointestinale, le ghiandole salivari e lacrimali ed il tratto respiratorio, giocando un ruolo importantissimo nell'immunità innata [44].

Una volta che le molecole utili alla formazione degli ormoni tiroidei sono presenti a livello dell'interfaccia tra lume del follicolo tiroideo e membrana apicale del tireocita, queste interagiscono tra loro per rendere possibile l'ormonogenesi; in ordine cronologico, la DUOX 2 determina la produzione di perossido di idrogeno, il quale ossida la tireoperossidasi, che a sua volta può ossidare lo iodio. Lo iodio ossidato va poi incontro ad organizzazione legandosi ai residui tirosilici di tireoglobulina, con formazione prima delle iodotirosine e poi degli ormoni tiroidei [17]. La sintesi di T3 e T4 si verifica grazie al trasporto di un gruppo iodofenossilico da una molecola di MIT o DIT definita "donatrice" ad una molecola di DIT definita "accettore" [45].

Come già specificato, all'interno del core della tireoglobulina iodinata non sono presenti esclusivamente T3 e T4, ma anche MIT e DIT (oltre a rT3, T2 e moniodioistidina), le quali, una volta che avviene la proteolisi della tireoglobulina, vengono deiodinate nell'ambito di una reazione catalizzata da un enzima presente sempre a livello di membrana apicale del tireocita, la iodotirosina dealogenasi (DEHAL1), permettendo il riciclo dello iodio ed il mantenimento di adeguati livelli dello stesso ione all'interno della ghiandola; lo iodio liberato dopo la deiodinazione delle iodotirosine (MIT e DIT) può essere riciclato dalla tiroide per sintetizzare ormoni tiroidei [17][46][47]. Questo processo, permettendo appunto il riciclo intratiroideo dello iodio, risulta di fondamentale importanza al fine di permettere la sintesi di ormoni tiroidei anche in condizioni di basso introito alimentare di iodio [48]. Il sito catalitico di DEHAL 1 è localizzato proprio a livello di versante extracellulare della membrana apicale, permettendo in questo modo una rapida interazione con MIT e DIT e quindi la loro deiodinazione [48].

L'importanza di DEHAL1 è tale che alcune sue mutazioni sono state collegate a quadri di gozzo con elevata escrezione urinaria di MIT e DIT e carenza iodica associata [49][50].

Affinché si verifichi il rilascio di ormoni tiroidei in circolo, il primo step fondamentale è l'endocitosi di colloide all'interno del tireocita a livello di membrana apicale della cellula. Questo processo endocitotico si configura sia come macropinocitosi che come micropinocitosi. Una volta arrivate nel citosol le vescicole endocitotiche si fondono con i lisosomi e, all'interno di questi corpuscoli intracellulari, gli enzimi litici permettono la digestione della colloide, quindi della tireoglobulina ormonogenica, con rilascio di T3 e T4. In condizioni di equilibrio la quantità di colloide (quindi di tireoglobulina) che viene internalizzata nel tireocita per endocitosi eguaglia la quantità di tireoglobulina non ancora iodinata che raggiunge il lume follicolare per esocitosi [27].

La proteolisi della tireoglobulina contenuta nella colloide avviene ad opera di enzimi noti come catepsine B, L, K ed S. Questi enzimi sono localizzati principalmente a livello di sistema endosomiale del tireocita, ma si è studiato come in realtà siano rilevabili anche a livello di membrana apicale delle stesse cellule tiroidee nonché all'interno del lume del follicolo tiroideo [51][52][53]. Il processamento proteolitico della tireoglobulina inizia nel follicolo tiroideo per poi continuare all'interno delle vescicole endo – lisosomiali [51]. Si è inoltre osservato che le diverse catepsine generano frammenti diversi a partire dalla tireoglobulina a seconda che ci si trovi nello spazio follicolare o in quello endolisosomiale, quindi le varie catepsine, in base alle condizioni ossido - riduttive e di pH dell'ambiente in cui si trovano ad esplicare la loro azione, avranno un *pattern* di clivaggio differente: in particolare sembra che la catepsina S sia cruciale per la liberazione degli ormoni tiroidei a livello dello spazio extracellulare, mentre le catepsine B, K ed L sono fondamentali per le fasi endo – lisosomiali del processo di proteolisi della tireoglobulina [51].

I prodotti derivanti dalla proteolisi della tireoglobulina sono la monoiodotirosina (MIT), la diiodotirosina (DIT), T3 e T4, nonché altre iodotirosine ed amminoacidi che si formano in quantità minore [17].

T3 e T4 sono secreti dai tireociti nel torrente ematico grazie a dei trasportatori presenti nella membrana basolaterale di queste cellule, di cui il più importante è MCT8 (SLC16A2). Questo trasportatore è presente non solo nelle cellule tiroidee, ma anche nelle cellule target degli ormoni tiroidei, dove permette l'*uptake* intracellulare degli ormoni, risultando dunque in ultima analisi fondamentale sia per l'efflusso di ormoni dalla ghiandola tiroidea che per l'internalizzazione degli

stessi nelle cellule target a livello dei tessuti periferici [54][55][56][57]; da studi effettuati su ratti è stato scoperto come la riduzione acuta del rilascio di T4 in seguito ad un carico di iodio sia associata proprio ad un calo dell'espressione di questo trasportatore [58].

Altri trasportatori di membrana degli ormoni tiroidei, oltre a MCT8, sono LAT1 e LAT2 [59][60].

Nello spazio intracellulare, il T4 può essere deiodinato in T3, cioè la forma maggiormente attiva dell'ormone tiroideo, grazie all'attività delle deiodinasi (desiodasi), in particolare le 5' – deiodinasi di tipo 1 e 2 [17].

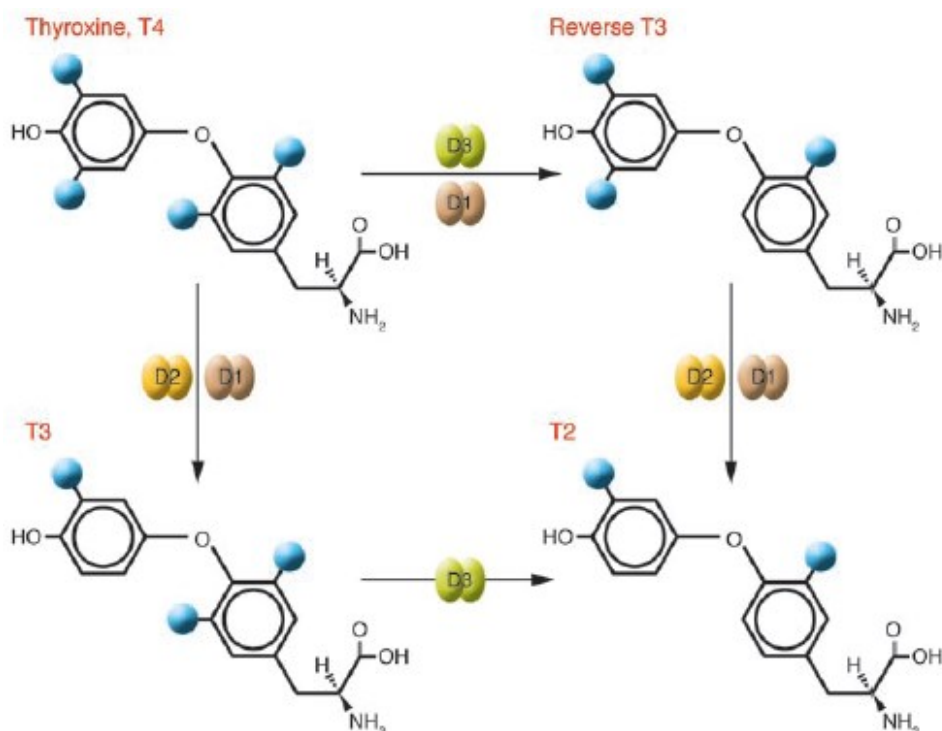


Figura 5: reazioni catalizzate dalle deiodinasi [61]

Le deiodinasi (o desiodasi) sono delle selenoproteine che regolano la produzione di T3 sia nei tessuti in via di sviluppo nell'embrione e nel bambino, che negli adulti sani e in molti stati patologici [62].

In particolare, la conversione del pro - ormone tiroxina (T4) in triiodotironina (T3), cioè la forma biologicamente attiva dell'ormone tiroideo, avviene ad opera delle 5' – deiodinasi (D1 e D2). In realtà però esiste anche una 5 – deiodinasi (D3), che invece converte il T4 in reverse T3, il quale ha una bassissima affinità per i recettori degli ormoni tiroidei[6][62][63] (figura 4).

Le deiodinasi sono espresse in vari tessuti, non solo quello tiroideo. In relazione all'espressione nei tireociti, D1 è maggiormente espressa nelle cellule tiroidee di ratto e D2 in quelle dell'uomo [64][65].

In condizioni fisiologiche solo il 21% circa della produzione giornaliera di T3 deriva dalla secrezione tiroidea [66]. Il T3 infatti viene generato in larga parte per deiodinazione dell'anello iodofenolico esterno di T4 ad opera delle deiodinasi D1 e D2, reazione che avviene non solo all'interno dei tireociti, ma anche di cellule in tessuti periferici selezionati, come rene e fegato [67][68]. In particolare, sia D1 che D2 contribuiscono al mantenimento dei livelli plasmatici di T3, ma D2 sarebbe anche responsabile della generazione di T3 localmente nei tessuti come cervello, ipofisi, tiroide e tessuto adiposo bruno [21][62]. Più nello specifico, D1 è attiva maggiormente nel fegato e nel rene, e produce il 15 – 20% del T3 circolante totale, mentre D2 è presente soprattutto a livello di tessuto adiposo bruno, ipofisi, tiroide, cervello e cuore ed è responsabile della produzione del 75% dei livelli di T3, quindi di buona parte dei livelli circolanti di questo ormone [69][70]. D3, invece, ovvero la 5 – deiodinasi, catalizza la reazione di inattivazione dell'ormone tiroideo, ovvero la trasformazione di T4 in rT3 e di T3 in T2, andando a deiodinare l'anello iodofenolico interno degli ormoni tiroidei e producendo infine due molecole biologicamente inattive, cioè rT3 e T2 appunto [51][58].

Questi tre enzimi condividono il 50% della sequenza genica, e buona parte delle similarità si riscontrano a livello del dominio altamente conservato TRX (*thioredoxin – fold*) [71]. Le deiodinasi sono degli omodimeri, quindi affinché possano esplicare la loro funzione catalitica è fondamentale che vadano incontro ad una dimerizzazione [72][73][74]. Il sito attivo catalitico delle deiodinasi è presente a livello di una tasca nel dominio globulare, la quale contiene la selenocisteina, un raro amminoacido fondamentale per l'attività di questi enzimi [71].

D2 e D3, in particolare, sono responsabili di un meccanismo di controllo dei livelli circolanti di T3 in cui giocano un ruolo di antagonisti: D2 infatti determina l'aumento della produzione di T3, mentre D3 inattiva tanto T4 quanto T3. Entrambe le pathway attivate da questi enzimi sono relativamente indipendenti dai livelli degli ormoni tiroidei circolanti [75]. La regolazione fine dei livelli di ormone tiroideo resa possibile dalle deiodinasi è di fondamentale importanza per lo sviluppo embrionale, in cui si riscontra come, nelle prime fasi di sviluppo

tissutale, predomina l'attività di D3 a fronte di una bassa espressione di D2, sussistendo quindi una ridotta generazione di T3; man mano che l'embrione cresce e matura, avvicinandosi dunque alla nascita ed al periodo perinatale, l'attività di D3 decresce sempre più per lasciare spazio alla crescente attività di D2 e, dunque, ad un aumento delle concentrazioni di ormone e del suo *signaling* [76][77]. Tra i tessuti nei quali l'espressione di D2 gioca un ruolo fondamentale per lo sviluppo sono presenti coclea [78], osso [79][80][81], tessuto adiposo bruno [82] e fegato; riguardo l'espressione di D2 nel fegato sono stati condotti studi su modelli murini che hanno dimostrato la presenza di un picco transiente di D2 negli epatociti di topo intorno al primo giorno di vita, il quale va a modulare l'espressione di molti geni epatocitari alla base del controllo di vari meccanismi, tra cui spicca quello del metabolismo lipidico, per cui questa deiodinasi determinerebbe il fenotipo metabolico del soggetto e dunque, in ultima analisi, la sua suscettibilità alla steatosi epatica, l'ipertrigliceridemia e l'obesità correlate all'introito alimentare [83]. Il presunto ruolo di D2 nello sviluppo del tessuto muscolare, invece, risulta essere meno chiaro [78][85].

Visto il ruolo chiave di D2 nel controllo dei livelli di ormone tiroideo, risulta chiaro come la sua degradazione sia un processo finemente regolato: infatti, D2 ha un'emivita breve, di circa 40 minuti, ed è distrutta nel proteasoma previa ubiquitinazione, in un processo che è accelerato dall'interazione della stessa D2 con T4, il suo substrato naturale [86].

L'attività di D2 è facilitata dalla sua posizione all'interno della cellula, infatti questa deiodinasi è una proteina residente nel reticolo endoplasmatico, mentre D1 e D3 sono localizzate nella membrana plasmatica e per questo, vista la vicinanza di questo organello intracellulare con il nucleo, una volta che D2 avrà generato T3, quest'ultimo avrà facilmente accesso al compartimento nucleare e quindi ai recettori tiroidei; inoltre, in questa maniera D2 è anche collocato in prossimità di un insieme di proteine che ne determinano la sua ubiquitinazione e degradazione, spiegando la sua breve emivita [6][63][87][88][89].

Il gene che codifica per la deiodinasi 2 risponde al cAMP, quindi qualsiasi elemento che determini un aumento della concentrazione di cAMP aumenterà anche l'espressione di D2 [90][91], come nel caso dei flavonoli, presenti in maniera ubiquitaria nella nostra dieta [92].

L'attività di D2 è fondamentale anche per regolare l'attività dell'asse ipotalamo – ipofisi – tiroide, quindi la produzione di TSH e TRH, nell'ambito del meccanismo di *feedback* negativo, con lo scopo di mantenere costanti i livelli plasmatici di T3. In riferimento a ciò, è opportuno sottolineare che D2 converte il T4 in T3 all'interno delle cellule tireotrope dell'ipofisi: un aumento della concentrazione di T4 circolante corrisponderà ad un aumento della concentrazione di T3 a livello intracellulare portando a una riduzione dell'espressione del gene del TSH; viceversa, una riduzione dei livelli circolanti di T4 esplicherà un effetto opposto [93][94]. Allo stesso modo, la regolazione della produzione di TRH mediata dall'azione di D2 è resa possibile dalla conversione di T4 in T3 da parte di D2 all'interno dei taniciti, cellule ependimali appartenenti alle pareti del terzo ventricolo, che in questa maniera mediano un meccanismo di *feedback* negativo sulla produzione di TRH da parte dei neuroni ipotalamici mediante un meccanismo paracrino [95].

Altri contesti in cui sembrerebbe essere coinvolta D2 sono la termogenesi adattativa e l'introito calorico alimentare. Per quanto riguarda il meccanismo di termogenesi adattativa, il rilascio di norepinefrina che si verifica con l'esposizione al freddo in vari tessuti, tra cui il tessuto adiposo bruno, si associa ad un aumento della concentrazione di cAMP e, a valle, dell'espressione del gene della deiodinasi 2 [96]. In relazione invece all'introito calorico, da studi effettuati su cellule muscolari scheletriche murine si è osservato che l'introito di cibo non regola solo l'attività della tiroide mediante l'induzione da parte della leptina dell'espressione di TRH/TSH, ma va anche ad aumentare l'espressione e l'attività di D2 e quindi la quota di T4 che viene convertita in T3 [97].

D3 opera la deiodinazione a livello di anello iodofenolico interno della molecola di T4 e T3 ed ha un'emivita più lunga di quella di D2, di circa 12 ore [87]. L'espressione di questa deiodinasi è particolarmente elevata nei tessuti embrionali, come spiegato sopra, ma anche nel cervello e nella placenta [75][98], ed inoltre può essere riattivata anche durante la vita adulta in contesti patologici, comportando la presenza di bassi livelli plasmatici di T3 [99][100]: questo è stato osservato, ad esempio, in pazienti in condizioni critiche ricoverati in reparti di Terapia Intensiva, nei quali sono stati rilevati bassi livelli circolanti di T3 e T4 a fronte di un TSH normale o lievemente ridotto, per i quali si parla di NTIS (*non – thyroidal illness syndrome*) o *Low – T3 Syndrome*, in acuto inquadrabile come

risposta alla reazione di fase acuta, ma che in cronico vede invece una patogenesi più complessa e verosimilmente legata ad una soppressione della produzione ipotalamica di TRH [99]. Dallo studio di plasma e tessuti di questi pazienti, si è potuto rilevare come alla base di questa sindrome spesso vi sia un importante aumento dell'espressione di D3 in vari tessuti, inclusi fegato e muscolo scheletrico [100].

L'espressione di D3 gioca un ruolo fondamentale nelle cellule β delle isole pancreatiche, andando a influenzare l'omeostasi glucidica [101][102], ma anche nelle cellule miocardiche in contesti di ipertrofia cardiaca correlata a quadri ischemici/ipossici [103][104], o in tessuti tumorali, come nel caso di emangiomi (neoplasie comuni nell'infanzia), in cui l'attivazione di D3 nelle cellule neoplastiche comporta una inattivazione di ormone tiroideo che supera la quota di ormone secreta dalla tiroide, con conseguente ipotiroidismo da consumo [105], similmente a quanto accade nel caso di GISTs (tumori stromali gastrointestinali) o di neoplasie renali metastatiche trattate con sunitinib, un inibitore tirosin – chinasi [106].

L'azione degli ormoni tiroidei si esplica principalmente mediante *pathways* cellulari attivate dal loro legame a specifici recettori: il T3 è infatti in grado di legarsi a recettori della superfamiglia dei recettori nucleari, modulando dunque l'espressione genica della cellula. Questa superfamiglia include, appunto, i recettori degli ormoni tiroidei, ma anche i recettori dei retinoidi (*Retinoid X Receptor*, RXR), il recettore della vitamina D (VDR) ed i recettori degli estrogeni (ER). I recettori degli ormoni tiroidei comprendono varie isoforme con varia distribuzione a livello tissutale, per cui il legame degli ormoni a diverse isoforme determina risposte differenti a livello cellulare e tissutale, permettendo una fine regolazione dei processi metabolici e di accrescimento. Oltre ad effetti genomici, evocati dal legame con recettori nucleari, gli ormoni tiroidei esplicano anche effetti non genomici, grazie al legame con integrine di membrana o recettori intracitoplasmatici che, al contrario di quelli nucleari, rispondono sia al T3 che al T4 e ad altri metaboliti degli ormoni tiroidei [6] (sembrerebbe però che anche il DIT, oltre a T3, sia in grado di interagire con l'isoforma beta del recettore nucleare tiroideo, [17]).

Gli ormoni tiroidei, una volta prodotti ed immessi in circolo, sono legati in maniera reversibile a proteine plasmatiche, sintetizzate principalmente a livello

epatico, soprattutto TBG (*thyroxine – binding globulin*), transtiretina e albumina. In particolare, circa il 95% della quota ormonale circolante è legata a queste proteine, mentre il restante 5% è legato a lipoproteine, IgM e, soprattutto nei disordini tiroidei autoimmuni, a IgG [107][108]. Solo una piccolissima frazione di T4 e T3 rimane libera nel sangue, ed è proprio questa la quota metabolicamente attiva a livello tissutale [107][109]. Cambiamenti repentini nella concentrazione sierica di ormoni tiroidei si riflettono in una variazione della quota ormonale libera e di quella legata a queste proteine, per cui la frazione ormonale libera rientra rapidamente nel *range* di normalità: le proteine esplicano una sorta di effetto “tampono”, in maniera tale che in situazioni in cui la tiroide produce una minor quantità di ormoni, le proteine si dissociano dagli ormoni rendendone disponibile una maggiore frazione libera, mentre in caso di incremento della produzione ormonale ghiandolare, aumenta la quota di ormone legato alle proteine; inoltre, queste proteine sieriche garantiscono una forma di deposito extratiroideo di ormoni, e verosimilmente anche un’uniforme distribuzione ormonale a livello cellulare e tissutale. Variazioni quantitative delle proteine sieriche di solito non si associano a cambiamenti nella frazione ormonale libera, in quanto abbastanza rapidamente si instaurano variazioni concomitanti della frazione ormonale che si lega a queste proteine [107].

2.1.3 Iodinazione dei residui di tirosina all’interno della tireoglobulina

Il contenuto di iodio presente nella tireoglobulina varia molto con l’introito alimentare di questo nutriente, potendo essere presenti 2.5 – 55 atomi di iodio per mole di tireoglobulina [110]; inoltre, anche se nella molecola di tireoglobulina sono presenti circa 70 residui di tirosina, solo 16 residui tra questi sono iodinati in condizioni fisiologiche [111].

La iodinazione della tireoglobulina non avviene a livello di un qualsiasi residuo di tirosina, sono infatti presenti dei residui tirosilici che sono preferenzialmente coinvolti nel processo di iodinazione: si tratta di quelle tirosine che saranno poi coinvolte nell’ormonogenesi, particolarmente prone alla iodinazione in virtù della loro posizione nella struttura tridimensionale della molecola di tireoglobulina [112]. Sembra inoltre che la iodinazione sia più frequente a livello di tirosine

che formano delle “sequenze consenso”, come le sequenze Asp – Tyr o Glu – Tyr, spesso coinvolte nei processi di ormonogenesi [113][28].

Riguardo ai residui ormonogenetici di tirosina nella tireoglobulina, sono stati individuati degli hotspot più frequentemente coinvolti nella formazione di ormoni tiroidei, ovvero Tyr5 (sito A), Tyr 2554 (sito B), Tyr 2747 (sito C) ed il sito minore Tyr 1291 (sito D) [20], anche se in alcuni studi viene descritta la presenza di un quinto residuo ormonogenetico, ovvero Tyr 685 [114][115][116][117].

2.1.4 NIS

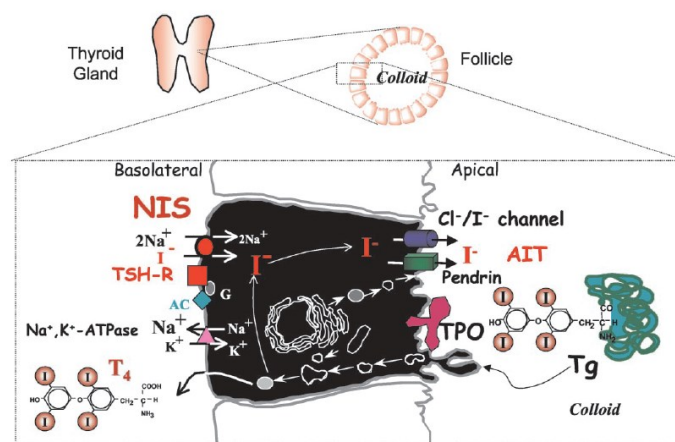


Figura 6: ruolo del NIS nel processo di sintesi degli ormoni tiroidei [118]

La tiroide è l'organo più avido di iodio dell'organismo, è infatti in grado di internalizzare grandi quantità di questo ione e di accumularlo per un lungo periodo di tempo, grazie all'abilità di organizzare lo iodio all'interno dei residui tirosilici della tireoglobulina [17]. Le principali fonti di iodio sono il pesce, i crostacei, il fucus ed altre alghe marine, il latte, il sale iodato, conservanti vari e farmaci come l'amiodarone, la soluzione di Lugol, i mezzi di contrasto iodati per le indagini radiologiche, vitamine e antisettici topici [24]. Una volta assorbito, mediante il torrente ematico lo iodio raggiunge la membrana basolaterale del tireocita, dove viene internalizzato nella cellula grazie all'azione del NIS (simporto sodio – iodio) [17]. Il NIS (*figura 5*) è un trasportatore della famiglia SLC5 (Solute Carrier Transporter Family 5), più nello specifico è considerato un membro della sottofamiglia dei cotrasportatori Na^+ /glucosio (SGLT1), è codificato da un gene localizzato sul cromosoma 19, è composto da 643 amminoacidi ed è formato da 13 segmenti transmembrana, nella sua forma matura

presenta tre siti per la glicosilazione ed un sito di fosforilazione che corrisponde alla sua estremità carbossiterminale (COOH); affinché sia funzionale, il NIS deve essere localizzato a livello di membrana basolaterale del tireocita e deve dimerizzare, permettendo in questo modo un trasporto attivo contro gradiente dello iodio dal torrente ematico all'interno della cellula tiroidea. L'energia utile al trasporto è fornita da un gradiente di sodio transmembrana attivamente generato da una pompa Na^+/K^+ - ATPasi, tale per cui per ogni due atomi di Na^+ in ingresso si verificherà anche l'ingresso di un atomo di iodio [17] [119] [120][121][122].

Grazie al NIS, la ghiandola tiroidea è in grado di concentrare lo iodio al suo interno ad una concentrazione 20 – 40 volte superiore rispetto a quella plasmatica [121].

Il NIS non è in grado di trasportare solo lo iodio, bensì anche vari altri anioni: tra questi vi è soprattutto il tiocianato (SCN^-), ma anche SeCN^- , NO_3^- , Br^- , BF_4^- , IO_4^- , BrO_3^- [123]. Sembrerebbe che anche l'inibitore più noto del NIS, il perclorato (ClO_4^-), sia attivamente trasportato dallo stesso all'interno delle cellule tiroidee in maniera dose - dipendente (mentre in studi più datati si affermava che il perclorato fosse un inibitore del NIS, non attivamente trasportato dallo stesso all'interno della ghiandola) [124][123][121].

Il ruolo del NIS nella funzionalità tiroidea e nella produzione ormonale è tale che alcune sue mutazioni sono state collegate a quadri di gozzo disormonogenetico [121][118][125][126]. Più nello specifico, mutazioni bialleliche di NIS causano un quadro di difetto congenito di trasporto dello iodio, una condizione caratterizzata da un *pattern* di ereditarietà autosomica recessiva e descritto dalla presenza di ipotiroidismo, gozzo, *uptake* di radioiodio ridotto/assente e basso rapporto saliva/plasma di iodio; anche se l'ipotiroidismo congenito è una condizione rara, esso può avere un effetto deleterio ed irreversibile sullo sviluppo del sistema nervoso del neonato, portando a cretinismo se non tempestivamente trattato [121]. Sono state identificate varie mutazioni di NIS che possono comportare questo quadro, ma sembrerebbe in particolare che la mutazione del residuo G543E della catena proteica si renda responsabile di una alterata maturazione del NIS e del suo mancato trasporto a livello di membrana plasmatica del tireocita, al contrario di altre mutazioni che invece, pur decretando una perdita di funzione del simporto, permettono comunque che il NIS sia correttamente targettato alla membrana cellulare [19][19][118][127][128][125].

Una volta che lo iodio è entrato nel citoplasma dei tireociti mediante il NIS, viene poi trasportato nel lume follicolare oltrepassando la membrana apicale della cellula grazie principalmente a tre trasportatori, la pendrina (un trasportatore Cl^-/I), l'anoctamina ed il ClC5 (un canale del Cl^-) [129][130][131][132][133].

A questo punto, lo iodio viene incorporato nella tireoglobulina presente nel lume grazie a reazioni biochimiche che avvengono a livello di interfaccia tra la membrana apicale del tireocita e la colloide [17].

Ad ogni modo, il NIS non è l'unico attore importante per l'*uptake* di iodio nel tireocita, perché in questo trasporto sono implicati anche dei canali del potassio voltaggio – dipendenti, come KCNQ1 e KCNE2, anch'essi presenti a livello di membrana basolaterale della cellula [134].

Il trasporto e l'accumulo di iodio nei tireociti è stimolato dal TSH (in quanto il TSH stimola, mediante il suo recettore, presente a livello di membrana basolaterale della cellula e accoppiato a proteina $G\alpha$, l'espressione cAMP - mediata del gene del NIS nonché modifiche post – traduzionali a carico della stessa proteina) [6][17][135][136], ed è invece ostacolato da inibitori competitivi come tiocianato (SCN^-) e perclorato (ClO_4^-) [118][137][138][123][139][121].

Affinché il NIS espliciti le sue funzioni è necessario che sia correttamente targettato a livello di compartimento basolaterale della membrana del tireocita. Perché questo avvenga risulta fondamentale l'azione dello stesso TSH, tant'è vero che la mancanza di TSH si associa a riduzione dell'emivita del NIS da cinque a tre giorni e ad una redistribuzione del simporto dalla membrana plasmatica verso i compartimenti intracellulari [122][140].

Un altro regolatore dell'espressione ed attività del NIS, e quindi dell'accumulo di iodio nella tiroide, è lo stesso iodio. Infatti, da studi in vivo su tiroide di cane e ratto trattati con iodio si è visto che dopo circa 48 ore di trattamento l'anione inibisce sia l'espressione di TPO che di NIS (non tanto quella del recettore del TSH e della Tg), osservazione peraltro coerente con l'induzione dell'effetto Wolff – Chaikoff e con il successivo meccanismo di adattamento (il cosiddetto “*escape*”) [141][142][121].

Quindi, i livelli di iodio e di TSH sicuramente influenzano l'espressione e l'attività di questo simporto, ma sembrerebbe che altre molecole possano agire in tal senso, come ad esempio l'insulina, l'insulin – like growth factor, il TGF – β , il TNF – α , interferone γ , varie interleuchine come IL – 1α e IL – 6, la 3 –

iodotironamina [17][143][144][145][146][147][148]. A proposito delle citochine infiammatorie, esse possono essere prodotte tanto dalle cellule infiammatorie quanto da quelle tiroidee, e possono rendersi responsabili di alterazioni immunologiche e volumetriche della ghiandola; il loro contributo alla regolazione dell'espressione del NIS potrebbe dunque spiegare le alterazioni dei *pattern* di espressione del simporto che è possibile riscontrare nelle tiroiditi autoimmuni. In particolare, una delle citochine più studiate in questo contesto è TGF – β : questa esplica un effetto inibitorio non solo sulla funzionalità tiroidea, ma anche sull'espressione del NIS e quindi sull'*uptake* di iodio da parte dei tireociti. Infatti, la citochina inibisce la promozione dell'espressione genica del simporto da parte del TSH, in particolare TGF – β è in grado di alterare il legame di PAX 8 alla regione *enhancer* NUE della sequenza genica di NIS, con un effetto netto di inibizione della trascrizione del simporto [122].

Inoltre, negli ultimi anni sono stati caratterizzati anche dei meccanismi di regolazione epigenetica dell'espressione del NIS, come la metilazione di *CpG island* nel promotore del gene [17][149][150]. Sembrerebbe poi che l'attivazione di PI3K e mTOR si associno ad una down – regolazione dell'espressione del NIS [17][151][152]. Da questi studi si è ipotizzato che una down – regolazione dell'espressione del NIS possa essere alla base di quadri di nodi tiroidei ipofunzionanti e di neoplasie tiroidee [6].

L'espressione del NIS non si ha unicamente a livello di tiroide, ma anche di tessuti extratiroidei come la ghiandola mammaria durante l'allattamento, la mucosa gastrica, le ghiandole salivari, il plesso coroideo, il corpo ciliare dell'occhio, l'ovaio e la placenta [121] [122].

Il NIS, in virtù della sua funzione di trasporto e internalizzazione dello iodio nei tireociti, oltre ad essere cruciale per la sintesi degli ormoni tiroidei ha dunque un ruolo anche nella diagnostica scintigrafica e nella terapia con radioiodio, quest'ultima impiegata negli stati ipertiroidei e nei quadri neoplastici [121] [153].

Considerata dunque l'importanza del NIS soprattutto per il metabolismo dello iodio e la sintesi di ormoni tiroidei, e vista anche la sua espressione in tessuti extratiroidei, non deve stupire che la trascrizione del gene del NIS sia regolata da vari promotori, *enhancers* e fattori di trascrizione [122]. Nella tiroide, in particolare, l'espressione del NIS è sotto il controllo di tre fattori di trascrizione:

NKX2.1 (precedentemente noto come TTF1), FOXE1 (precedentemente noto come TTF2) e PAX8 [122][154].

All'interno del promotore del NIS sono presenti, inoltre, una sequenza TRE (*TSH – responsive element*) e una GC box (a cui si lega la proteina Sp1), le quali contribuiscono alla regolazione dell'espressione di NIS [122][155][156].

Fra i tre fattori di trascrizione già nominati, NKX2.1 contribuisce debolmente alla regolazione dell'attività trascrizionale del NIS, al contrario di PAX8, il quale invece stimola fortemente l'espressione di NIS andando a legarsi a livello di una regione *enhancer* posta a monte del promotore del gene, la cosiddetta NUE (*NIS Upstream Enhancer*). Per cui, PAX8 è il principale fattore di trascrizione che regola l'espressione di NIS [122][157].

Inoltre, essendo noto che il trasporto di iodio nei tireociti è stimolato dal TSH e quindi anche dal cAMP, non deve stupire che sia stata riscontrata la presenza di una sequenza *CRE – like*, cioè una sequenza responsiva al cAMP, all'interno del NUE [122][157][158]. In relazione al TSH, è opportuno sottolineare come esso non solo regola la trascrizione del gene del NIS e la conseguente sintesi della proteina, ma anche i processi post – traduzionali cui questa va incontro, come per quanto riguarda l'inserimento del simporto a livello di membrana basolaterale del tireocita [17][6][18][19]), piuttosto che il *pattern* di fosforilazione del simporto o la sua emivita (di circa 5 giorni) [140]; inoltre, in realtà il NIS non è presente solo nella membrana plasmatica, bensì anche in vescicole intracellulari, le quali costituiscono una riserva di NIS pre – formato e mobilizzabile a livello di membrana cellulare in seguito alla stimolazione da parte del TSH e di altri meccanismi non ancora del tutto compresi [17][138][135][140][159]. Questi meccanismi di regolazione del NIS dipendenti dal TSH possono essere ampiamente alterati nel contesto di neoplasie tiroidee, in cui il NIS è presente in maniera preponderante nel compartimento intracellulare, non essendo più dunque correttamente targettato a livello di membrana plasmatica [140].

Altri importanti fattori di trascrizione coinvolti nella regolazione dell'espressione di NIS sono GLIS3 e NF – kB, essendo il primo coinvolto nella trascrizione del simporto indotta dal TSH; NF – kB, invece, importante ed ubiquitario mediatore della risposta infiammatoria ed immune, regola l'espressione di NIS soprattutto in contesti di tireopatie autoimmuni, neoplasie tiroidee ed orbitopatie di origine tiroidea [122][160][161].

È interessante notare come, tra i regolatori della trascrizione ed espressione del NIS c'è anche l'acido retinoico, un derivato della vitamina A che ha la proprietà di inibire la proliferazione cellulare e indurre la differenziazione delle stesse; in ambito tiroideo, l'acido retinoico agisce modulando l'espressione di NIS mediante l'interazione con la sequenza RARE (*Retinoic Acid Response Element*), presente all'interno del promotore del gene [122][162]. Mentre il trattamento con acido retinoico di cellule tiroidee sane comporta la riduzione dell'espressione di NIS e quindi dell'ingresso di iodio nel tireocita, lo stesso acido retinoico, in cellule di carcinoma tiroideo follicolare, comporta un aumento dell'espressione del NIS e dell'*uptake* iodico [122][163].

In relazione all'espressione di NIS in tessuti extratiroidei, come ad esempio ghiandole salivari, ghiandola mammaria durante la lattazione, mucosa gastrica, corpo ciliare dell'occhio, plesso corioideo, è opportuno sottolineare che in questi distretti, così come a livello tiroideo, sia il tiocianato che il perclorato agiscono inibendo il NIS, però questi tessuti extratiroidei non sono in grado di organizzare lo iodio, comportandosi di fatto come una tiroide trattata con propiltiouracile; inoltre l'accumulo di iodio extratiroideo, ovviamente, non è sotto il controllo del TSH [121]. In ogni caso, la presenza di un trasportatore simile a livello di tutti questi distretti, ovvero il NIS, sarebbe confermata anche dal fatto che tanto nel tessuto tiroideo quanto in quelli extratiroidei si raggiungano gradienti di concentrazione di iodio simili tra il comparto intracellulare e quello plasmatico, caratterizzato da una concentrazione di iodio intracellulare 20 – 40 volte superiore a quella plasmatica [121].

Prendendo come esempio l'espressione del NIS a livello di ghiandola mammaria, e indagando se e come questa si modifichi nel contesto delle fasi fisiologiche ghiandolari, si è visto come il NIS sia espresso unicamente durante l'allattamento, essendo invece assente nella ghiandola mammaria tanto delle donne non gravide che di quelle gravide al di fuori di questo periodo. Più nello specifico, l'espressione di NIS nella mammella aumenta progressivamente verso la fine della gestazione ed è particolarmente presente durante la fase dell'allattamento. L'espressione del simporto durante l'allattamento è regolata in maniera rapida e reversibile dalla suzione [121][164][122].

Il NIS è espresso a livello di ghiandola mammaria, ma anche di fimbrie delle tube ovariche e di ovaio, in una maniera che quindi sembrerebbe essere correlata

all'incremento dei livelli di estrogeni in particolare, e di altri ormoni, come ossitocina e prolattina [122].

A proposito dei quadri autoimmuni tiroidei, si è cercato di capire se anche in essi sia possibile rilevare il coinvolgimento di NIS: è infatti noto come, nello spettro di patologie compreso tra la tiroidite di Hashimoto ed il Morbo di Graves – Basedow, sia stata riscontrata la presenza di autoanticorpi diretti contro specifici antigeni tiroidei, come tireoperossidasi, tireoglobulina e recettore del TSH [165], per cui sono stati portati avanti studi volti a comprendere se in questi quadri patologici siano presenti anche anticorpi anti - NIS o se il NIS possa essere coinvolto, anche se non da autoantigene, nella risposta autoimmune a livello locale [121]. In realtà, anche se il ruolo del NIS in questi contesti non è stato ancora del tutto definito, sembrerebbe non svolgere un ruolo di autoantigene maggiore [118][122].

2.1.5 Effetti degli ormoni tiroidei sull'apparato cardiovascolare

Cell	Cellular target	Action	Biological and biochemical effect	Clinical effect	References
Cardiac myocytes	MHC- α	Upregulation	Increased V1 isoform	Faster myocardial fibre shortening	[3, 6, 8]
	MHC- β	Downregulation	Decreased slower fibres		
	SERCA	Upregulation	Greater reduction in cytoplasmic calcium concentration	Increased systolic calcium transient and ability to activate muscle fibres	[11-13]
	Phospholamban	Downregulation	at the end of the diastole		
	Cardiac troponin I	Increased expression	Increased synthesis of troponin I in myocardiocytes	More efficient contraction	[5]
	Connexin-40	Upregulation	Increased conduction from atrium to myocytes and between myocytes	Improved atrial connection to fibres	[30]
Myocardial and vascular smooth muscle cells	Na-K ATPase	Increased expression of the α - and β -subunits	Increased intracellular K ⁺ especially in ventricular myocytes	Tendency to hypokalaemic thyrotoxic paralysis	[14, 15, 19, 20]
	Voltage-gated K channels	Increased expression of Kv1.5, Kv2.1, Kv4.2, Kv4.3	Delayed rectifier K ⁺ currents	Changes in action potential duration	
	Ca ²⁺ channels	Inhibition of atrial L-type calcium channel expression	Affects calcium influx	Shorter action potential duration	
Vascular smooth muscle cells	K ⁺ channels	Increased K ⁺ channel activity	Affects contractility	Vasodilatation, decreased PVR	[44]
Juxtaglomerular cells	β 1 adrenergic receptors	Secondary activation of renin synthesis due to peripheral vasodilatation	Na retention and increased blood volume	Increased heart rate, decreased diastolic BP, wider pulse pressure	[45]

Figura 7: effetti degli ormoni tiroidei sull'apparato cardiovascolare [166]

Gli ormoni tiroidei hanno vari effetti sull'apparato cardiovascolare (*figura 7*), in particolare un effetto genomico sui cardiomiociti, che si esplica grazie al legame degli ormoni stessi ai loro recettori nucleari, andando così a modulare l'espressione di geni target, e un effetto non genomico extranucleare sui cardiomiociti e sulle resistenze vascolari periferiche. Gli effetti non genomici a livello dei cardiomiociti modulano l'attività di canali ionici presenti sulla membrana plasmatica di queste cellule e dunque le correnti elettriche transmembrana, mentre nella circolazione periferica gli effetti non genomici degli ormoni tiroidei si esplicano a livello di cellule muscolari lisce dei vasi, andando a modulare le resistenze periferiche e, di conseguenza, lo stato emodinamico, il riempimento delle camere cardiache e la contrattilità sistolica del cuore [167] [168][169].

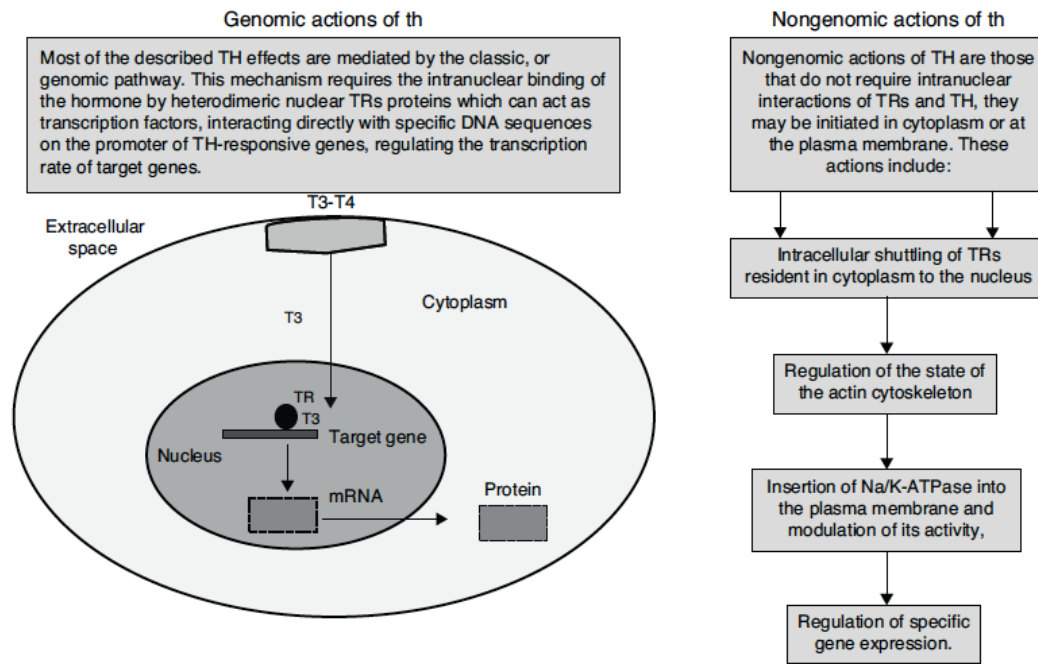


Figura 8: Effetti genomici e non genomici degli ormoni tiroidei sui cardiomiociti [170]

Gli effetti genomici degli ormoni tiroidei a livello dei cardiomiociti (*figura 8*) si verificano in seguito all'interazione ormonale con gli specifici recettori. Ricordando che esistono due isoforme principali di recettori degli ormoni tiroidei, ovvero l'isoforma α e l'isoforma β , quella maggiormente presente nei cardiomiociti è l'isoforma α , in particolare l'isoforma $\alpha 1$, la quale regola la differenziazione e crescita cellulare, la funzionalità contrattile, l'attività del pacemaker cardiaco e di conduzione [170][167]. T₃, ovvero la forma biologicamente attiva dell'ormone tiroideo, si lega quindi al recettore degli ormoni tiroidei nel nucleo del cardiomiocita, e a sua volta questo recettore forma eterodimeri con il recettore dell'acido retinoico (RXR); il complesso così formato si lega a sequenze geniche responsive agli ormoni tiroidei, ovvero i TRE (*Thyroid Response Elements*), localizzati nella regione *enhancer* di geni la cui espressione, dunque, sarà regolata proprio dagli ormoni tiroidei [166]. La peculiarità dei recettori degli ormoni tiroidei risiede nel fatto che essi possono legarsi ai TRE sia in presenza che in assenza di legame con gli ormoni tiroidei: quando questi recettori sono legati agli ormoni tiroidei, si comportano da attivatori trascrizionali, mentre quando non sono legati agli ormoni si comportano da repressori trascrizionali [167][171]. Per questo motivo, si può affermare che la regolazione dell'espressione di geni chiave dei cardiomiociti dipende dalla disponibilità di ormoni tiroidei [167][172]. Tra i geni la cui espressione è stimolata dagli ormoni

tiroidei vi sono quello dell'isoforma α della catena pesante della miosina (MHC – α), quello della pompa SERCA del reticolo sarcoplasmatico, quello della pompa Na^+/K^+ - ATPasi presente in membrana plasmatica, quello della troponina I, quello del recettore β_1 adrenergico e quello del peptide natriuretico atriale (ANP); geni la cui espressione è soppressa dagli ormoni tiroidei, sono, invece quello della isoforma β della catena pesante della miosina, dell'antiporto Na/Ca e dell'adenilato ciclastasi IV e V [166]. Studiando i geni la cui trascrizione è regolata dagli ormoni tiroidei, si comprende come questi ormoni influenzino la dinamica cardiaca: ad esempio, a proposito della pompa SERCA, ovvero la Ca^{2+} - ATPasi del reticolo sarcoplasmatico che permette il *re – uptake* del calcio dal citosol all'interno del reticolo durante la diastole, gli ormoni tiroidei stimolano la sua espressione e reprimono l'espressione del fosfolambano, il cofattore inibitorio di SERCA: in questo modo, si incrementa la velocità del *re – uptake* di calcio nel reticolo sarcoplasmatico in diastole, aumentando così la velocità di rilassamento miocardico in diastole e sortendo un effetto favorevole sulla successiva contrazione miocardica; quindi, di fatto, gli ormoni tiroidei controllano la contrazione ed il rilassamento miocardici [170][166][173][174].

Gli effetti extragenomici degli ormoni tiroidei su cardiomiociti e resistenze periferiche, al contrario di quelli genomici, si manifestano rapidamente. Nei cardiomiociti (*figura 4*), questi effetti rapidi extragenomici determinano modifiche ed interazioni a livello di membrana plasmatica cellulare e di organelli intracitoplasmatici: ad esempio, il T3 media modifiche a carico di vari canali ionici di membrana per sodio, potassio e calcio (andando, tra le sue varie azioni, a prolungare l'attivazione dei canali del Na^+ e quindi l'*uptake* intracellulare dello ione, o a stimolare l'attività dei canali del calcio di tipo L, con conseguente abbreviazione della durata del potenziale d'azione), regolando l'inserzione della Na^+/K^+ - ATPasi nella membrana plasmatica e modulandone la sua attività, intervenendo nella regolazione delle *pathways* di *signalling* intracellulare dei cardiomiociti, regolando lo stato del citoscheletro, delle membrane mitocondriali e della mitocondriogenesi, permettendo la migrazione dei recettori degli ormoni tiroidei dal citoplasma al nucleo e quindi facilitando anche, in maniera indiretta, il verificarsi degli effetti genomici degli ormoni [170][167]. Sembrerebbe, inoltre, che gli ormoni tiroidei determinino una fosforilazione (e quindi inibizione) rapida del fosfolambano, effetto di solito attribuibile invece alle catecolamine, il che

spiegherebbe in parte l'analogia tra gli effetti degli ormoni tiroidei e quelli del sistema adrenergico [166]. Gli ormoni tiroidei determinano un aumento della sensibilità recettoriale alle catecolamine, quindi un quadro che richiama fortemente quello tipico della stimolazione simpatica, con conseguente effetto inotropo, dromotropo e cronotropo positivo [170][175][176]. L'effetto inotropo diretto di questi ormoni è anche dovuto al fatto che regolano positivamente l'espressione genica dei recettori β_1 – adrenergici [177][167].

Gli effetti extragenomici degli ormoni tiroidei si esplicano anche e soprattutto a livello periferico, in particolare a carico delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni. Infatti questi ormoni determinano una riduzione delle resistenze vascolari periferiche, con un conseguente aumento del volume ematico e dell'output cardiaco, sortendo dunque un ruolo importante nel controllo della pressione arteriosa [170]. La riduzione delle resistenze vascolari è dovuta alla vasodilatazione indotta dagli ormoni tiroidei, i quali determinano la produzione endoteliale di ossido nitrico e stimolano il *re - uptake* di calcio a livello di cellule muscolari lisce vascolari, con effetto netto di caduta delle resistenze. Questa riduzione delle resistenze vascolari è anche imputabile alla repressione dell'espressione del fosfolambano e agli aumentati metabolismo tissutale, utilizzazione di ossigeno e termogenesi, tutti effetti direttamente imputabili agli ormoni tiroidei [166][167].

La riduzione delle resistenze periferiche causa un aumento compensatorio della frequenza cardiaca, un aumento del flusso ematico selettivamente in alcuni distretti, tra cui cute, cuore e muscolo scheletrico e una riduzione dello stesso in altri organi, tra cui il rene, e la riduzione di perfusione renale si traduce in un'attivazione del sistema renina – angiotensina – aldosterone (RAAS) con conseguente aumento della ritenzione di sodio e quindi del volume circolante [178][170][166]. Per cui, gli ormoni tiroidei sono in grado di determinare un'attivazione del sistema RAAS anche in assenza di coinvolgimento del sistema nervoso simpatico [170].

Infine, sempre a livello renale, gli ormoni tiroidei stimolano la secrezione di eritropoietina, con conseguente aumento della massa eritrocitaria, evento che contribuisce ulteriormente all'aumento del volume ematico circolante [166].

L'effetto extragenomico netto degli ormoni tiroidei sui cardiomiociti e sulle resistenze, quindi sull'emodinamica, comporta, in ultima analisi, un aumento della gittata cardiaca [170].

2.2 Tireotossicosi ed ipertiroidismo

2.2.1 Differenza tra tireotossicosi ed ipertiroidismo

L'ipertiroidismo è una condizione caratterizzata dall'eccesso di sintesi e/o secrezione di ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroidea. La tireotossicosi, invece, è una condizione clinica che risulta da un eccesso di ormoni tiroidei in circolo, e corrisponde alla sindrome clinica definita dagli effetti sistemici dell'eccesso di ormoni tiroidei, indipendentemente dalla causa che ha scatenato l'aumento della quota di ormoni circolanti: per questo motivo, la tireotossicosi può essere inquadrata come tireotossicosi con ipertiroidismo o come tireotossicosi senza ipertiroidismo. Quindi, la tireotossicosi comprende anche altre entità nosologiche in cui l'incremento di ormoni circolanti non è dovuto primariamente ad un'eccessiva produzione ghiandolare: come nel caso delle tiroiditi, delle disfunzioni tiroidee indotte da farmaci e della tireotossicosi iatrogena o factitia, quest'ultima dovuta ad un'eccessiva o non giustificata assunzione di terapia ormonale tiroidea sostitutiva [179][180][181][182].

Più nello specifico, tra i quadri di ipertiroidismo si annoverano quelli di ipertiroidismo primario e di ipertiroidismo secondario (centrale) [180]. Esempi di ipertiroidismo primario sono il Morbo di Graves – Basedow (patologia su base autoimmune dovuta alla presenza di anticorpi stimolanti diretti contro il recettore del TSH); i quadri di acquisizione di autonomia funzionale da parte del tessuto tiroideo (come nel gozzo multinodulare tossico o nell'adenoma tossico solitario, o nel contesto di ipertiroidismo familiare su base non autoimmune, dovuto a mutazioni attivanti del recettore del TSH o della subunità α della proteina G posta sulla cascata di trasduzione del segnale attivato dal TSH); quadri di eccessiva produzione di hCG (nei tumori trofoblastici, come il coriocarcinoma e la mola idatiforme, o nelle gravidanze caratterizzate da iperemesi gravidica); quadri di

esposizione ad una quantità eccessiva di iodio (il cosiddetto Fenomeno di Jod – Basedow, che si può verificare, ad esempio, nel caso della somministrazione di mezzi di contrasto iodato per svolgere indagini diagnostiche di *imaging*, o nella tireotossicosi da amiodarone di tipo 1 nella quale un eccesso di iodio viene rilasciato dalla molecola di amiodarone a causa delle deiodinasi presenti nel fegato, causando un aumento dell'organizzazione dello iodio nei tireociti e conseguentemente un incremento della sintesi e del rilascio di ormoni da parte della tiroide [183]) [180]. I quadri di ipertiroidismo secondario non sono dovuti ad una disfunzione primitiva della ghiandola tiroidea bensì, ad esempio, ad un adenoma ipofisario TSH – secernente o ad una resistenza ipofisaria all'ormone tiroideo [180]. In relazione alla tireotossicosi senza ipertiroidismo, invece, questa può essere dovuta a svariate cause, di cui alcune già elencate: la tireotossicosi factitia (da eccessivo introito di ormone tiroideo), la tireotossicosi da farmaci (come nel caso delle tiroiditi da litio, interferone α o nella tireotossicosi da amiodarone di tipo 2, quest'ultima dovuta all'effetto tossico diretto sui follicoli tiroidei dell'amiodarone e del suo principale metabolita, il desetilamiodarone, che esita in una tiroidite distruttiva della ghiandola con conseguente rilascio in circolo di ormoni tiroidei preformati che erano presenti nei follicoli distrutti [183]), quadri di tireotossicosi da eccessiva produzione ormonale ectopica (come nello struma ovarii, cioè un tumore ovarico che contiene tessuto tiroideo ectopico secernente, o nelle metastasi funzionali di neoplasia tiroidea), le fasi tireotossiche di quadri di distruzione autoimmune della ghiandola (come nella tiroidite silente o in quella post – partum), la tiroidite subacuta di De Quervain (quadro caratterizzato da dolore a livello della loggia tiroidea nel collo e verosimilmente imputabile a infezione virale), la tiroidite acuta suppurativa (dovuta invece a infezione batterica o fungina), la tiroidite attinica [184][181][182][180].

Esiste una importante differenza nei *pattern* di captazione del radioiodio quando si confrontano i quadri di tireotossicosi con ipertiroidismo (vero ipertiroidismo) e di tireotossicosi senza ipertiroidismo: infatti, nell'ipertiroidismo vero è rilevabile una captazione di radioiodio normale/aumentata, mentre nella tireotossicosi senza ipertiroidismo si riscontra una ridotta captazione di iodio [181]. Fanno eccezione i quadri di ipertiroidismo da iodio, come ad esempio nel contesto della somministrazione del mezzo di contrasto iodato, in cui l'*uptake* da parte della

tiroide di radioiodio e degli isotopi usati per le scintigrafie è inibito per molte settimane dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica [185][186][187].

L'ipertiroidismo, a sua volta, può essere classificato in clinico e sublinico. In entrambi i quadri, qualora si tratti di un ipertiroidismo primario, sarà presente una riduzione del TSH sierico; mentre nell'ipertiroidismo clinico è rilevabile una quota aumentata di ormoni tiroidei circolanti, nell'ipertiroidismo sublinico questi saranno ancora entro i limiti del *range* di normalità [168].

2.2.2 Cause di tireotossicosi con o senza ipertiroidismo

Le due principali patologie che si associano ad ipertiroidismo sono il Morbo di Graves – Basedow e il gozzo multinodulare tossico. L'ipertiroidismo sembra essere più frequente nei bianchi che in altre etnie, nelle donne rispetto agli uomini, con un'incidenza più alta in aree a deficienza iodica [188][189].

Tra le cause di ipertiroidismo, la malattia di Graves è sicuramente la più frequente, per lo meno nelle aree iodosufficienti. Si tratta di una patologia su base autoimmune e multifattoriale, in cui si riscontra un *background* di predisposizione genetica cui si affianca il ruolo di fattori ambientali che fungono da *trigger*. La predisposizione genetica al Graves si configura come una perdita di immunotolleranza con conseguente sviluppo di anticorpi diretti contro il recettore del TSH, i quali in questa maniera attivano i tireociti determinando una aumentata produzione di ormoni tiroidei. Geni coinvolti in questo contesto sarebbero quelli che codificano per le molecole del sistema HLA, CD40, CTLA4, PTPN22, FCLR3, per la tireoglobulina e per lo stesso recettore del TSH. Tra i fattori ambientali, quelli preponderanti sono il fumo di sigaretta (il quale predispone anche allo sviluppo della più importante complicanza del Graves – Basedow, ovvero l'oftalmopatia basedowiana), il sesso femminile e stress psicologici. Altri fattori ambientali, il cui ruolo non è ancora stato confermato, potrebbero essere le infezioni, specie quella da *Yersinia enterocolitica* (con un meccanismo di *mimicry* molecolare tra alcuni suoi antigeni ed il recettore del TSH), la carenza di selenio e vitamina D e l'assunzione di immunomodulanti [181][190][191][192][193].

Altri quadri associati ad ipertiroidismo meno frequenti del Graves sono il gozzo multinodulare tossico e l'adenoma tossico tiroideo solitario, patologie di maggior

riscontro in aree iodocarenti ed in pazienti anziani [194]. Si tratta di quadri in cui si sviluppa un'autonomia tiroidea, ovvero questi noduli tiroidei, siano essi multipli o solitari, divengono capaci di produrre ormoni tiroidei in maniera svincolata dalla stimolazione dell'attività tireocitaria da parte del TSH [181][195][196].

Le forme di tireotossicosi senza ipertiroidismo sono generalmente transienti, sono dovute al rilascio di ormoni tiroidei preformati e precedentemente stipati all'interno dei tireociti, e tendono alla risoluzione nel momento in cui si risolve il quadro patologico di base. Ad esempio, questo accade alla risoluzione dei quadri di tiroidite, sia essa subacuta (De Quervain), post – partum o silente, o di disfunzione tiroidea indotta da farmaci, o nel momento in cui, in una tireotossicosi esogena (factitia) venga meno l'aumentata introduzione di ormone tiroideo esogeno, piuttosto che nei quadri oncologici di metastasi funzionali di neoplasia tiroidea o nello struma ovarii [181][197][198].

2.2.3 Manifestazioni cliniche dei quadri di tireotossicosi

Per quanto riguarda i segni e sintomi di tireotossicosi, ne esistono di generali, cioè riscontrabili in un qualunque contesto di presenza di un eccesso di ormoni tiroidei, e di specifici, cioè imputabili a determinati quadri di tireotossicosi, in particolare in relazione alla malattia di Graves – Basedow. Considerata l'azione esplicata dagli ormoni tiroidei, non deve stupire come questi segni e sintomi colpiscano diffusamente vari apparati. Le manifestazioni cliniche della tireotossicosi possono esplicitarsi come sintomi costituzionali: il legame del T3 ai recettori α e β aumenta la termogenesi ed il metabolismo basale, quindi si osserva calo ponderale a fronte di un introito calorico aumentato, intolleranza al caldo con conseguente aumentata diaforesi e polidipsia, astenia; vi sono poi sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare, dunque con importanti e allarmanti ripercussioni in questo senso, specie in riferimento a pazienti anziani e/o con patologia cardiovascolare di base. Infatti, un eccesso di ormoni tiroidei può comportare insorgenza di tachicardia, ipertensione (intesa soprattutto come aumento della pressione sistolica) comparsa di aritmie, tra cui degna di nota è la fibrillazione atriale (con possibili temibili ripercussioni di quest'ultima, in primis il verificarsi di uno stroke su base cardioembolica). A livello neurologico e muscoloscheletrico, nel paziente si

riscontra frequentemente tremore a carico delle estremità, irritazione, senso di ansietà, insonnia, difficoltà di concentrazione, debolezza specie a carico della muscolatura dei cingoli, aumentato riassorbimento osseo con osteoporosi e rischio di insorgenza di fratture patologiche. Altre possibili manifestazioni cliniche solitamente presenti in un generico contesto di tireotossicosi sono a carico dell'apparato gastrointestinale, con aumento dell'attività peristaltica e conseguente diarrea, nausea, vomito, a carico dell'apparato respiratorio, con dispnea e tachipnea, e a carico di cute e tegumenti, con presenza di cute calda e umida e diradamento ed assottigliamento dei capelli. Si evidenziano anche alterazioni che interessano l'apparato riproduttore e l'assetto degli ormoni sessuali, con oligomenorrea ed altre anomalie mestruali eventualmente associate a ridotta fertilità nella donna e comparsa di ginecomastia nell'uomo [181][182][199][200][201].

La mortalità tra pazienti affetti da ipertiroidismo è maggiore rispetto alla popolazione generale, e la principale causa di morte è di natura cardiovascolare, trattandosi in particolare dello scompenso cardiaco [181][202].

Una menzione particolare deve essere fatta riguardo l'ipertiroidismo negli anziani; infatti, pur essendo l'ipertiroidismo una condizione ascrivibile soprattutto ai giovani adulti ed alla mezza età, il 10 – 15 % dei casi di ipertiroidismo si riscontra nella popolazione over 60. In ambito geriatrico, i segni e sintomi di tireotossicosi/ipertiroidismo possono essere differenti da quanto osservabile nei soggetti più giovani. Infatti, i soggetti anziani possono presentare la cosiddetta "tireotossicosi apatetica", un quadro spesso paucisintomatico, caratterizzato da segni e sintomi atipici, spesso sfumati, o in alcuni casi opposti a quelli tipici delle condizioni di tireotossicosi nel giovane adulto, e che possono rimanere misconosciuti a lungo in quanto mascherati dalle numerose comorbidità del paziente geriatrico, portando ad un ritardo nella diagnosi e quindi ad un *outcome* peggiore; spesso, inoltre, le manifestazioni cliniche nell'anziano sono concentrate a livello degli apparati maggiormente compromessi, in primis quello cardiovascolare [203][201]. Ad esempio, nell'anziano è raro riscontrare tachicardia ed altre manifestazioni tipiche dell'ipertiroidismo nel giovane (ed è infrequente, nell'ambito del Morbo di Graves – Basedow, riscontrare la peculiare oftalmopatia), mentre frequentemente si rilevano i sintomi e segni tipici della tireotossicosi apatetica, come anoressia, calo ponderale, alvo stitico, astenia,

apatia, depressione e confusione. Inoltre, è frequente un coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare, con esacerbazione dell'angina nell'ambito di coronaropatie note, insorgenza o ricorrenza di episodi di fibrillazione atriale, dispnea, scompenso cardiaco. La stessa fibrillazione atriale, rara in pazienti con meno di 50 anni d'età, si riscontra in più del 20% degli anziani ipertiroidi. È possibile anche il riscontro di manifestazioni periferiche, come un'arteriopatia obliterante degli arti inferiori con claudicatio o una ostacolata guarigione delle ferite [203][201][204]. Vista quindi la paucisintomaticità dell'ipertiroidismo dell'anziano, e considerato allo stesso tempo il possibile impatto di questa condizione su un paziente fragile come quello geriatrico, è necessario incentivare sempre più lo *screening* del profilo tiroideo al fine di diagnosticare tempestivamente quadri di questo tipo [204].

Una rara e seria complicanza della tireotossicosi, specie dell'ipertiroidismo, è la paralisi periodica tireotossica, più frequentemente osservata in soggetti Asiatici, potendo raggiungere un'incidenza del 2% in Giappone [181]. Questo quadro è caratterizzato dalla triade di tireotossicosi, ipokaliemia severa e paralisi muscolare, dovuta ad un massiccio ingresso di potassio all'interno delle cellule muscolari, e spesso compare in soggetti che non hanno dei sintomi premonitori di ipertiroidismo; inoltre, molti pazienti che sviluppano la paralisi periodica tireotossica hanno dei valori sierici di ormoni tiroidei solo moderatamente elevati [181][205].

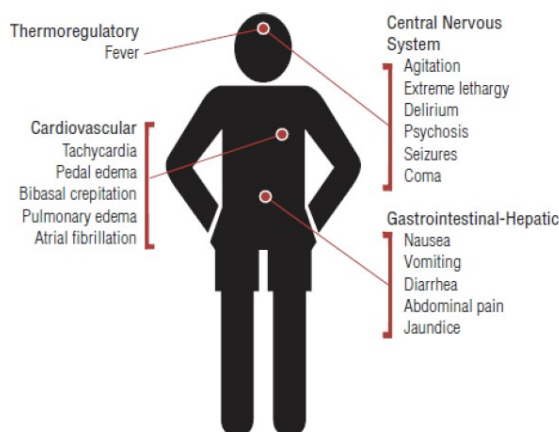
La condizione che più frequentemente è associata allo sviluppo della paralisi periodica tireotossica è la malattia di Graves – Basedow [205].

Colpisce più frequentemente giovani maschi tra i 20 ed i 40 anni d'età, e si sospetta che nella patogenesi di questa condizione possano essere implicate mutazioni nei geni che codificano per i canali del potassio, la cui trascrizione è regolata proprio dagli ormoni tiroidei [181][206][205].

Generalmente, questi soggetti tendono ad avere episodi recidivanti e transienti di debolezza muscolare, con una durata che può andare da qualche ora fino a 72 ore circa, caratterizzati in alcuni casi da un completo recupero della funzione motoria tra gli attacchi. Spesso questi episodi sono scatenati dall'ingestione di pasti ricchi di carboidrati, di alcol o dall'esercizio fisico. Gli episodi possono spaziare da una moderata debolezza muscolare fino ad una paralisi flaccida completa, e raramente possono essere associati a coinvolgimento della muscolatura respiratoria, oculare

e bulbare, con esiti potenzialmente fatali. Solitamente, il coinvolgimento muscolare si ha primariamente a livello di arti inferiori, per poi progredire verso i cingoli e gli arti superiori, ed in alcuni casi vi può essere anche un coinvolgimento asimmetrico della muscolatura. Nella maggioranza dei pazienti, durante gli attacchi i riflessi osteotendinei divengono ridotti o addirittura assenti, ma in una piccola quota di casi è anche possibile avere riflessi normali o vivaci e spasmi muscolari, anche nel contesto di una paralisi. In alcuni pazienti, prima degli episodi di paralisi periodica tireotossica possono insorgere delle manifestazioni cliniche prodromiche, come algie, crampi e rigidità muscolari. In molti casi, questi pazienti possono sviluppare una tetraparesi che simula quadri di Sindrome di Guillan – Barrè, compressione midollare acuta o mielite trasversa, ma nel caso della paralisi periodica tireotossica le funzionalità vescicale, intestinale e sfinteriale sono conservate, come pure la funzione sensitiva [205][207][208][209]. Una volta riconosciuta, la paralisi periodica tireotossica deve essere immediatamente trattata con supplementazione con cloruro di potassio (con lo scopo di agire sull'ipokaliemia) e β – bloccanti non selettivi al fine di scongiurare lo sviluppo di aritmie e altre complicanze cardiopolmonari potenzialmente fatali, riducendo in questa maniera anche il tempo necessario alla risoluzione del quadro; è fondamentale, infine, individuare la causa dell'ipertiroidismo e trattarla tempestivamente al fine di prevenire recidive [181][205].

Un'altra possibile manifestazione clinica della tireotossicosi, più frequentemente dell'ipertiroidismo da Morbo di Graves – Basedow, è la tempesta tiroidea (crisi tireotossica, *figura 9*), la quale è potenzialmente fatale e ha un tasso di mortalità dell'8 – 25% [182][210].



Source: J.E. Tintinalli, J.S. Stapczynski, O.J. Ma, D. Yealy, G.D. Meckler, D.M. Cline: Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9th Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Figura 9: caratteristiche cliniche della crisi tireotossica [211]

Si tratta di una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di tireotossicosi e di scompenso multi – organo severo scatenato da un fattore precipitante: tra i vari *trigger* che possono rendersi responsabili di questo quadro, si può riscontrare una mancata aderenza alla terapia antitiroidea, infezioni, stress sistemici maggiori come traumi importanti, chirurgia non tiroidea, pressione sulla ghiandola derivante da chirurgia tiroidea o da strangolamento, radioiodioterapia, sepsi, chetoacidosi diabetica, gravidanza o parto [182][181][212][213][214][215].

La crisi tireotossica è la manifestazione estrema di un quadro di tireotossicosi, il punto in cui la tireotossicosi evolve in una crisi tireotossica è controverso ed indefinito, per cui la raccomandazione è quella di adottare un atteggiamento prudente e trattare i soggetti con tireotossicosi severa come in maniera precoce ed aggressiva [216].

La crisi tireotossica si manifesta più frequentemente in giovani donne, ma può potenzialmente verificarsi in entrambi i sessi e ad ogni età, ed è una complicanza più consueta del Morbo di Graves – Basedow; può anche manifestarsi, meno frequentemente, nel contesto di altre cause di tireotossicosi, come il gozzo multinodulare tossico, l'adenoma tossico singolo, neoplasie tiroidee ipersecernenti, adenomi ipofisari TSH – secernenti, struma ovarii, mola idatiforme secernente hCG, esposizione a carico di iodio, per esempio nel contesto dell'assunzione di amiodarone o della somministrazione di un mezzo di contrasto iodato per l'esecuzione di indagini radiologiche [216][217].

Thermoregulatory Dysfunction		Cardiovascular Dysfunction	
Temp		Tachycardia	
99–99.9	5	90–109	5
100–100.9	10	110–119	10
101–101.9	15	120–129	15
102–102.9	20	130–139	20
103–103.9	25	≥140	25
≥104.0	30		
Central Nervous System Effects		Congestive Heart Failure	
Absent	0	Absent	0
Mild	10	Mild	5
Agitation		Pedal edema	
Moderate		Moderate	10
Delirium	20	Bibasilar rales	
Psychosis		Severe	15
Extreme lethargy		Pulmonary edema	
Severe	30	Antrial Fibrillation	
Seizure		Absent	0
Coma		Present	10
Gastrointestinal-Hepatic Dysfunction		Precipitant History	
Absent	0	Negative	0
Moderate	10	Positive	10
Diarrhea			
Nausea/vomiting			
Abdominal pain			
Severe	20		
Unexplained jaundice			

Figura 10: score di Burch – Wartofksy per la diagnosi di tempesta tiroidea [218]

La tempesta tiroidea si presenta, dal punto di vista clinico con tireotossicosi (elevati livelli di T3 e T4 circolanti e TSH soppresso) associata a febbre, segni e sintomi da disfunzione cardiopolmonare (tachicardia e palpitazioni, dispnea, dolore toracico simile a quello di un'angina pectoris, scompenso cardiaco), manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale come tremori, irrequietezza, psicosi, letargia fino a giungere al coma, segni e sintomi di natura gastrointestinale ed epatica come nausea, vomito, ittero, algie addominali, diarrea [182][212][216]. La diagnosi di crisi tireotossica è clinica e supportata da ausili alla diagnosi, come lo score di Burch – Wartofsky (*figura 10*), nel quale si assegna un punteggio per ogni sistema potenzialmente compromesso (termoregolatorio, sistema nervoso centrale, apparato cardiovascolare) stando ad indicarne la gravità del coinvolgimento; un punteggio < 25 depone per un basso sospetto di crisi tireotossica, nel *range* 25 – 44 si ipotizza una crisi tireotossica imminente, un punteggio \geq 45, invece, è altamente suggestivo di tempesta tiroidea [182][210][218].

I pazienti con uno score di Burch – Wartofsky compreso tra 25 e 44 dovrebbero essere strettamente monitorati per poi iniziare il trattamento appena si renda necessario, mentre nei pazienti con score > 45 è mandatorio iniziare subito il trattamento; questo prevede un blocco della sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei e, se possibile, un blocco della conversione di T4 a T3 a livello di tiroide e di tessuti periferici, entrambi effetti che possono essere garantiti dalla terapia col tireostatico propiltiouracile. È fondamentale garantire la stabilità dal punto di vista emodinamico tramite la somministrazione di β – bloccanti, in particolare di propranololo, nonché risolvere il fattore precipitante che ha dato luogo alla crisi tireotossica, cercando anche di optare, se possibile, per un trattamento risolutivo della tireotossicosi (chirurgia o radioiodioterapia, solo nel momento in cui il paziente superi la fase di tempesta tiroidea e cercando di fare in modo che sia eutiroideo prima di intraprendere il trattamento risolutivo). Altri presidi terapeutici potenzialmente utili sono i glucocorticoidi e la Soluzione di Lugol (ioduro di potassio), infatti quest'ultima permette un'ulteriore rapida riduzione dei livelli di T4 e T3 [182][219][218][220][221][222][223]. È opportuno prestare supporto intensivo, respiratorio e nutrizionale qualora si rendano necessari, agire sulla febbre con paracetamolo e con mezzi di raffreddamento [182].

Focalizzando l'attenzione sulla patologia che più frequentemente si rende responsabile di tireotossicosi con ipertiroidismo, cioè il Morbo di Graves – Basedow, essa può anche rendersi responsabile di fenomeni peculiari che si sommano alle manifestazioni cliniche della tireotossicosi di cui sopra. Nel 25% circa dei pazienti con questa patologia, infatti, è possibile riscontrare la cosiddetta oftalmopatia basedowiana, caratterizzata da proptosi, edema periorbitale, chemosi congiuntivale, retrazione e ritardo di movimento palpebrale, diplopia. Fattori di rischio associati alla sua insorgenza sono l'età anziana, la lunga durata di malattia, l'abitudine tabagica, il trattamento con radioiodio, e se non trattata può portare a cecità [181][182][219][224]. Un altro quadro che si può associare al Morbo di Graves è la dermopatia infiltrativa tiroidea, spesso presente in pazienti già affetti da oftalmopatia e che si caratterizza per la presenza di aree di cute inspessita e pigmentata, come nel caso del mixedema pretibiale [181][182][225][226]. Un'altra possibile complicanza del Graves, anche se molto rara, è l'acropachia, ovvero il clubbing digitale, che può interessare sia mani che piedi [181].

A proposito delle complicanze peculiari dei gozzi tiroidei, invece, si riscontra la compressione tracheale e/o esofagea, con sensazione di ingombro, disfagia e ortopnea; nella tiroidite subacuta di De Quervain, invece, una manifestazione tipica è il dolore a livello della regione anteriore del collo [181].

2.2.4 Focus sulle complicanze cardiovascolari della tireotossicosi

I disordini tiroidei si rendono responsabili di un importante aumento del rischio cardiovascolare, in quanto possono indurre alterazioni del profilo lipidico, anomalie della coagulazione, disfunzione endoteliale, aritmie cardiache, ipertrofia cardiaca, ipertensione e irrigidimento delle pareti arteriose [227].

L'ipertiroidismo può complicare un quadro pre – esistente di patologie cardiache o crearne di nuove, a causa dell'aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio, dell'aumento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione del cuore; può causare coronaropatie, silenti o associate ad angina, scompenso cardiaco, disfunzioni endoteliali. Tachicardia, intolleranza all'esercizio fisico, dispnea da sforzo, dolore toracico simil – anginoso, edemi periferici e scompenso cardiaco congestizio sono tra i quadri più comunemente associati ad uno stato di ipertiroidismo con ripercussioni cardiovascolari. Nei pazienti ipertiroidei, la

mortalità è aumentata del 20% rispetto alla popolazione generale e la causa principale di morte risiede proprio nelle problematiche cardiache [166]. Infatti, l'eccesso di ormoni tiroidei può determinare vari effetti sull'apparato cardiovascolare, con aumentate frequenza e contrattilità cardiache, ipertensione sistolica, caduta delle resistenze periferiche, fibrillazione atriale, disfunzione endoteliale, irrigidimento delle pareti arteriose, alterazioni della coagulazione in senso procoagulante, tant'è vero che uno studio ([228]) ha associato positivamente i livelli di fT4 con gli eventi di natura aterosclerotica, in maniera indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare convenzionali [229][230]. L'irrigidimento delle pareti arteriose (che si può osservare non solo in quadri di ipertiroidismo, bensì anche di ipotiroidismo) determina un aumento del post – carico, ed è un possibile precursore di aterosclerosi nonché un elemento predittore indipendente di mortalità per tutte le cause [167][231][232]. L'ipertiroidismo determina anche disfunzione endoteliale, fattore di rischio cardiovascolare noto in quanto coinvolto nei processi di formazione della placca aterosclerotica [167][233]. Inoltre, la tireotossicosi può determinare un'alterazione della coagulazione in senso procoagulativo, stimolando la produzione di fattore di von Willebrand, fibrinogeno, fattore VIII e fattore IV [229][234].

Sembrerebbe che il rischio cardiovascolare dei soggetti ipertiroidi sia diverso in base alla causa di ipertiroidismo: i pazienti con gozzo multinodulare hanno un rischio cardiovascolare maggiore rispetto a quelli con Morbo di Graves - Basedow, probabilmente in virtù del fatto che generalmente sono più anziani; inoltre, i pazienti con Graves sono maggiormente soggetti a complicanze derivanti dal contesto autoimmune della loro patologia, come coinvolgimento delle valvole cardiache, ipertensione polmonare e cardiomiopatia [166].

Gli ormoni tiroidei regolano la contrattilità e la dinamica cardiaca, rendendosi responsabili di un effetto inotropo positivo in quanto stimolano l'espressione genica della pompa SERCA e la repressione genica del fosfolambano, incentivando dunque il *re – uptake* di calcio nel reticolo sarcoplasmatico durante la diastole, quindi il rilassamento miocardico diastolico, e aumentando la quantità di calcio disponibile per la contrazione sistolica successiva; questi ormoni hanno un effetto inotropo diretto anche perché regolano positivamente l'espressione genica dei recettori β – adrenergici [167][235][236][177].

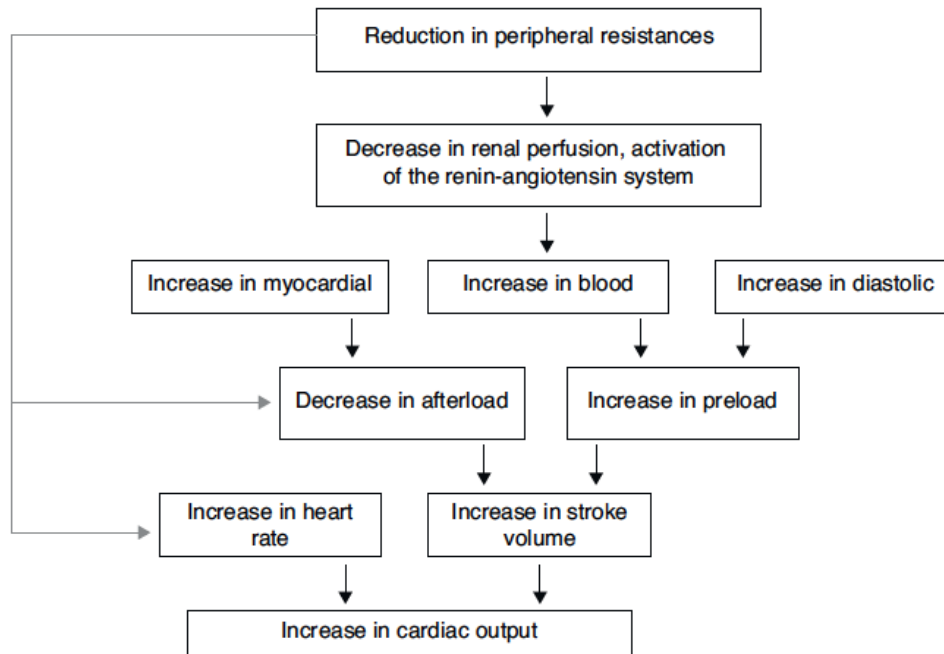


Figura 11: modifiche che comportano l'insorgenza di una circolazione iperdinamica nell'ipertiroidismo [170]

L'elemento chiave a livello emodinamico, in un quadro di ipertiroidismo, è la caduta delle resistenze vascolari (*figura 11*) [166]. Nello specifico, i pazienti ipertiroidici mostrano un'aumentata gittata cardiaca: ciò è dovuto all'effetto combinato dell'inotropismo indotto dagli ormoni tiroidei e alla caduta delle resistenze vascolari sistemiche con riduzione del postcarico. Infatti, proprio la caduta delle resistenze determina un conseguente aumento della frequenza cardiaca e l'attivazione del sistema renina – angiotensina – aldosterone: la vasodilatazione che consegue alla riduzione delle resistenze si accompagna ad una ridotta perfusione renale, e ciò causa attivazione del sistema RAAS con aumento della ritenzione di sodio, aumento del volume circolante, quindi aumento del precarico e conseguentemente della gittata sistolica (l'ipertiroidismo favorisce il rilassamento miocardico diastolico e aumenta il volume ematico circolante: questo comporta un aumento del volume telediastolico e quindi del precarico) [167][169][237]. L'ipertiroidismo, portando ad un aumento importante della frequenza cardiaca e del precarico, con notevole riduzione delle resistenze vascolari, determina in ultima analisi uno stato di circolazione iperdinamica [170]. Nell'ipertiroidismo, infatti, si può assistere ad una secrezione di peptide natriuretico atriale (ANP), spiegata dallo stato di circolazione iperdinamica indotto dall'eccesso di ormoni tiroidei: infatti, l'aumento della gittata cardiaca, e

più in generale la circolazione iperdinamica, determinano uno stiramento atriale, con conseguente produzione di ANP [170].

Nella tireotossicosi, inoltre, si assiste ad un aumento della pressione sistolica, effetto dovuto all'aumento della gittata sistolica, e ad una riduzione della pressione diastolica, a causa della caduta delle resistenze vascolari periferiche: per cui l'eccesso di ormoni tiroidei comporta un aumento della pressione differenziale, mentre di solito la pressione arteriosa media è intaccata in misura minore [170]. Specie negli anziani, l'ipertiroidismo può comportare anche un irrigidimento delle pareti arteriose, il che contribuisce all'aumento isolato della pressione sistolica [238][169][230].

L'importanza del contributo della caduta delle resistenze all'aumento del volume ematico circolante (e quindi di gittata sistolica e cardiaca) che si ha nell'ipertiroidismo è tale che alcuni studi hanno evidenziato come la somministrazione di sostanze vasocostrittrici (atropina e fenilefrina) riduca la perfusione periferica e la gittata cardiaca del 34% negli ipertiroidici ma non nei pazienti sani [166][239][240].

L'aumento della gittata sistolica e della frequenza cardiaca che si verificano nella tireotossicosi può portare ad una gittata cardiaca raddoppiata o triplicata rispetto al normale (si arriva ad un aumento del 50 – 300% dell'output cardiaco [167]), effetto che non può essere spiegato esclusivamente da un'aumentata richiesta metabolica dell'organismo [166][241]. L'aumento forzato del precarico e del volume ematico totale (quest'ultimo dovuto anche alla stimolazione dell'eritropoiesi indotta dagli ormoni tiroidei) incrementa il lavoro cardiaco e stimola lo sviluppo di ipertrofia cardiaca; l'aumento del precarico e del volume circolante innalza la pressione di riempimento ventricolare, comportando congestione polmonare e periferica. L'output cardiaco aumentato determina un incremento del ritorno venoso al cuore. Gli effetti trascrizionali sull'*uptake* di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico e sulla fosforilazione del fosfolambano, insieme agli effetti non trascrizionali sui canali ionici transmembrana, uniti a quelli sulle resistenze vascolari periferiche e sull'aumento del volume circolante, portano ad uno stato di intolleranza all'esercizio fisico e di dispnea da sforzo, un tempo definito come uno "scompenso cardiaco ad alta portata". In tale condizione il cuore è ancora in grado di aumentare la gittata a riposo e sotto sforzo, ma nel contesto di caduta delle resistenze vascolari indotto

dall'ipertiroidismo, con conseguente congestione di circolo, la riserva funzionale cardiaca è compromessa per cui non può aumentare ulteriormente per rispondere alle esigenze derivanti dall'esercizio fisico [170][166][242].

In assenza di trattamento dell'ipertiroidismo, specie se di lunga durata, si può assistere all'evoluzione di questo quadro a scompenso cardiaco come risultato dell'ipertrofia ventricolare indotta dall'aumentata gittata cardiaca [167][243]; meno dell'1% dei pazienti con tireotossicosi sviluppa una cardiomiopatia dilatativa (secondaria ad una disfunzione ventricolare dovuta alla tachicardia cronica), che risulta parzialmente o totalmente reversibile dopo normalizzazione della frequenza cardiaca; spesso questa condizione si associa a insufficienza tricuspidalica [170][166][244].

Il termine "cardiomiopatia tireotossica" si riferisce al quadro di danno miocardico indotto dall'eccesso di ormoni tiroidei; non è ben chiaro se essa sia dovuta all'effetto tossico diretto degli ormoni tiroidei sui cardiomiociti, allo stato di circolazione iperdinamica e di aumentata gittata cardiaca prodotti dagli stessi ormoni, o ad entrambi questi meccanismi. Sicuramente, l'eccesso di ormoni tiroidei determina l'alterazione dei processi energetici del cardiomiocita, ovvero fosforilazione ossidativa e glicolisi, una disfunzione metabolica intracellulare (specie in riferimento alla sintesi proteica), e l'alterazione della funzionalità contrattile miocardica. La cardiomiopatia tireotossica è una condizione che racchiude buona parte delle alterazioni cardiache imputabili all'ipertiroidismo, le sue manifestazioni tipiche sono ipertrofia ventricolare sinistra, aritmie (solitamente fibrillazione atriale), dilatazione delle camere cardiache (è una cardiomiopatia dilatativa) e disfunzione diastolica. È stata dimostrata una sua possibile reversibilità con somministrazione del tireostatico [170][245][246].

Gli ormoni tiroidei si rendono responsabili anche di un effetto cronotropo positivo, grazie ai loro effetti genomici e non genomici, i quali si esplicano, rispettivamente, su componenti del recettore β – adrenergico e sui canali ionici transmembrana del sodio, del potassio e del calcio. Per questo motivo, negli stati ipertiroidici le aritmie sono di comune riscontro, soprattutto la tachicardia sinusale e la fibrillazione atriale [167][169]. Le palpitazioni sono uno dei sintomi più comuni dell'ipertiroidismo, e sono dovute all'aumento della frequenza cardiaca e della forza della contrazione miocardiche indotti dagli ormoni tiroidei [166][247]. Circa il 20% dei soggetti ipertiroidici sviluppa fibrillazione atriale, la prevalenza

aumenta con l'età e più frequentemente è persistente e non parossistica, e di solito si associa a dilatazione atriale sinistra. La propensione allo sviluppo di fibrillazione atriale negli ipertiroidei potrebbe derivare dall'accorciamento del periodo refrattario dei cardiomiociti atriali e da un aumentato ritardo tra le correnti ripolarizzatrici del potassio dell'atrio di destra e di sinistra; in più gioca un ruolo anche l'aumentata sensibilità alle catecolamine indotta dagli ormoni tiroidei. Visto che spesso i sintomi di tireotossicosi si sviluppano lentamente e sono aspecifici, la fibrillazione atriale o una delle sue complicanze possono essere la prima manifestazione di un eccesso di ormoni tiroidei in circolo. Le complicanze correlate alla fibrillazione atriale derivano dalla stasi ematica con conseguente rischio di formazione di coaguli ematici all'interno del cuore, con possibile embolismo e fenomeni di stroke [170][248]. Altre possibili anomalie riscontrabili relativamente di frequente all'ECG di un soggetto ipertiroideo possono essere un intervallo PR corto, un aumento della durata dell'onda P (indice di prolungamento della conduzione intra – atriale), un blocco di branca destro o un blocco atrioventricolare [166].

L'effetto cronotropo e batmotropo positivo determinati da un eccesso di ormoni tiroidei può essere dovuto anche ad un'alterazione del tono simpaticovagale, a causa di un aumento relativo, non assoluto, del tono simpatico. Infatti, nella tireotossicosi le catecolamine circolanti sono normali/ridotte, ma l'espressione dei recettori β – adrenergici è alterata in una maniera tempo – dipendente e tessuto – dipendente, aumentando di fatto l'espressione recettoriale adrenergica e quindi la sensibilità tissutale alle catecolamine [170].

L'aumento della pressione in atrio sinistro (secondario allo stato iperdinamico indotto dall'eccesso di ormoni tiroidei) può associarsi ad un aumento della pressione a monte nelle vene polmonari, che determina uno spasmo riflesso delle arteriole del circolo polmonare, cioè un aumento delle resistenze del circolo polmonare e dunque un aumento della pressione nel tronco polmonare: per cui, si instaura un quadro di ipertensione polmonare. In queste condizioni, affinché il ventricolo destro riesca a spingere il sangue contro elevate pressioni nel tronco polmonare, dovrà sviluppare una forza propulsiva maggiore. Sono stati ipotizzati vari meccanismi alla base dell'insorgenza dell'ipertensione polmonare nell'ipertiroidismo oltre all'aumento della gittata cardiaca (quindi allo stato iperdinamico), tra cui fenomeni autoimmuni che determinino danno e distruzione

endoteliale, aumentato metabolismo di sostanze vasodilatanti polmonari, effetto degli ormoni tiroidei sulla crescita e maturazione delle cellule endoteliali, aumentata sensibilità alle catecolamine indotta dagli ormoni tiroidei, tutti effetti con conseguente vasocostrizione polmonare. Nonostante il quadro non sia stato ancora del tutto chiarito, il ritorno allo stato eutiroideo è connesso alla risoluzione dell'ipertensione polmonare, per cui questo supporterebbe la presenza di una relazione causale tra i due quadri [170]. Spesso, all'ipertensione polmonare si può associare uno scompenso cardiaco destro, dovuto al sovraccarico delle camere cardiache destre a causa dell'aumento del volume circolante e del ritorno venoso al cuore; è caratterizzato da dilatazione del ventricolo destro, allargamento dell'anulus tricuspidalico e insufficienza tricuspidalica [170][245][246].

In conclusione, visto il ruolo svolto dagli ormoni tiroidei in ambito di frequenza e contrattilità cardiaca, resistenze vascolari, rischio aterosclerotico, profilo coagulativo, si comprende che l'effetto dell'ipertiroidismo sul sistema cardiovascolare è molto rilevante (*figura 12*); infatti, l'ipertiroidismo è un quadro molto comune che può avere ripercussioni su quasi tutti gli apparati, e quelle sull'apparato cardiovascolare sono le più comuni e dannose, nonché frequentemente associate alla necessità di un ricovero ospedaliero [235][166].

Table 1 Cardiac and hemodynamic consequences of hyperthyroidism.

Reduction of the systemic vascular resistance	Increase in cardiac output
Decrease in renal perfusion	Increase in heart rate
Decrease in diastolic arterial pressure	Increase in pulse amplitude
Decrease in afterload	Increase in stroke volume
Improvement in diastolic relaxation	Increase in PNA secretion
Peripheral vasodilatation	Increase in blood volume
Tachyarrhythmias	Increase in preload
Alteration of cardiomyofibril contractility	Increase in renal blood flow
Concentric cardiac hypertrophy	Increase in systolic arterial pressure
Premature trial heart beats	Increase in myocardial contractility
Low interatrial difference of action potential duration	Increase in LV systolic function
Reduced functional cardiac reserve and physical load tolerance	Increase of end-diastolic left ventricular volume
Pulmonary hypertension	Increase of number of β 1-adrenoreceptors
Delay in intraventricular conduction	Increased risk of total mortality
Prolongation in intra-atrial conduction	Increased risk of cardiovascular disease
Increase in sympathetic tone	Increased risk for heart failure events

Figura 12: conseguenze dell'ipertiroidismo sull'apparato cardiovascolare [170]

2.2.5 Diagnosi di tireotossicosi

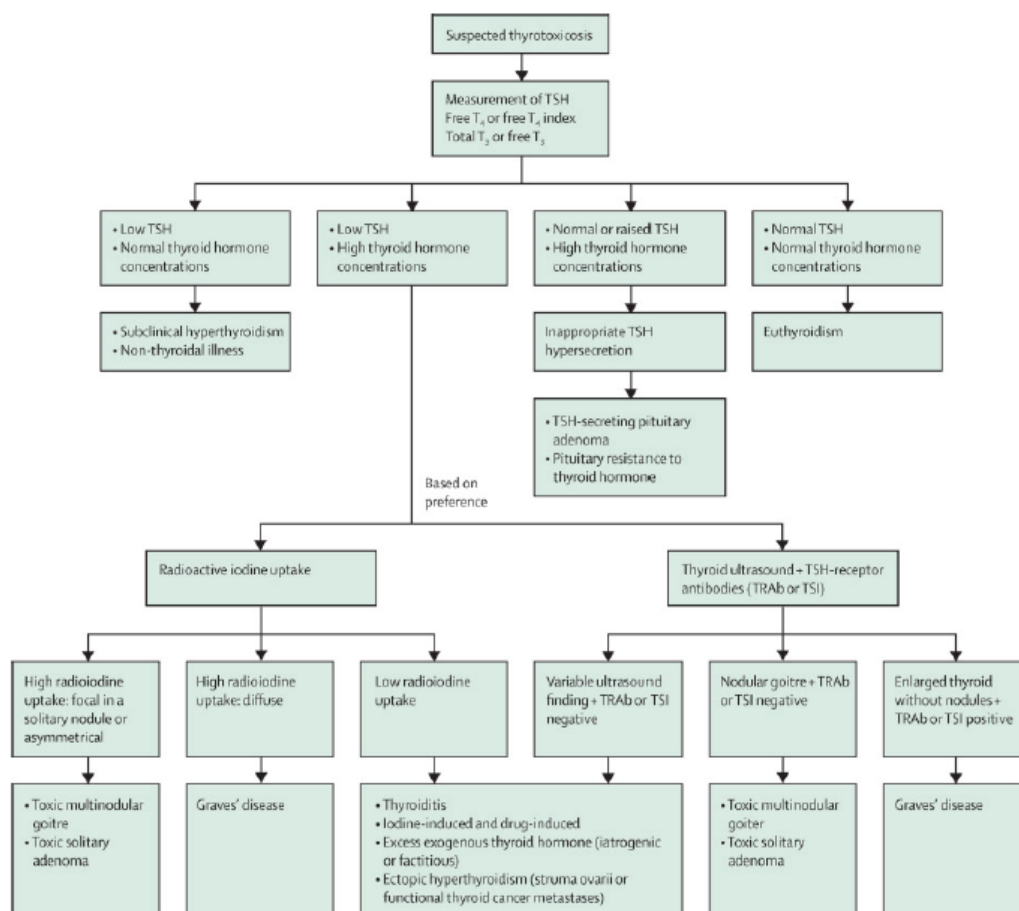


Figura 13: flow chart per la diagnosi di tireotossicosi [181]

L'esame di primo livello nel sospetto di ipertiroidismo e, più in generale, di tireotossicosi, è la valutazione del TSH sierico (*Figura 13*), che si rivela essere l'indagine con la più alta sensibilità e specificità per la diagnosi di disordini tiroidei [181][182][249]. In questo contesto, ci si aspetterà dunque di rilevare un TSH ridotto, tipicamente soppresso (al di sotto di 0,01 mUI/L), a causa del *feedback* negativo esercitato dall'aumentata quota di ormoni tiroidei sull'attività secretiva dell'adenipofisi [179]. Importanti eccezioni, che non permettono di escludere la diagnosi di tireotossicosi nonostante il TSH non sia soppresso, sono date dai casi di ipertiroidismo secondario (dovuto ad adenomi ipofisari TSH – secernenti), o nelle sindromi da resistenza periferica agli ormoni tiroidei, entrambi contesti di tireotossicosi in cui il TSH è aumentato [179][181].

A seguito del dosaggio del TSH si valuta la frazione libera degli ormoni tiroidei, potendo così distinguere tra quadri di ipertiroidismo clinico, in cui i livelli di

ormoni tiroidei sono aumentati, e subclinico, in cui invece risultano essere ancora in *range* di normalità [181].

Nel sospetto di tireotossicosi risulta utile anche il dosaggio del T3, oltre che del T4, in quanto esistono alcune condizioni in cui, a fronte di un TSH ridotto/soppresso, il T4 è normale e solo il T3 è aumentato: si parla della cosiddetta T3 tossicosi (circa il 5% dei pazienti con tireotossicosi). La T3 tossicosi può essere presente in pazienti che vivono in aree iodocarenti, in coloro in cui c'è una più veloce conversione periferica del T4 a T3, nella recidiva di ipertiroidismo dopo tiroidectomia subtotale, nei primi stadi di tireotossicosi, nei quadri di Graves caratterizzati da elevata produzione di T3, oppure nei quadri di autonomia tiroidea, ovvero in alcuni quadri di gozzo multinodulare tossico o di adenoma tossico solitario; inoltre, è possibile anche avere una T3 tossicosi esogena, quindi un quadro di tireotossicosi iatrogena o factitia dovuta ad assunzione di preparazioni ricche di T3 su prescrizione medica oppure a scopo dimagrante nel contesto di disturbi del comportamento alimentare e/o psichiatrici [179][250].

Al fine di orientarsi sulla possibile eziologia della tireotossicosi, ulteriori informazioni possono essere ottenute dal calcolo del rapporto tra T3 totale e T4 totale. Un ipertiroidismo clinico, specie nel contesto del Morbo di Graves – Basedow, è associato spesso ad elevati livelli di T3 e quindi ad un rapporto T3/T4 elevato, mentre i quadri di tiroidite o di tireotossicosi factitia o indotta da amiodarone sono associati di solito ad elevati livelli di T4 e ad un basso rapporto T3/T4 [182][251].

Quando si riscontrano un TSH soppresso e un aumento della quota di ormoni tiroidei, solitamente non sono richiesti altri esami ematochimici per confermare la diagnosi di ipertiroidismo/tireotossicosi. Nel sospetto di Morbo di Graves, però, la diagnosi può essere confermata mediante il dosaggio degli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAB). L'eziologia della tireotossicosi va indagata a partire dall'anamnesi e dall'esame obiettivo del paziente. Ad esempio, proprio in relazione all'esame obiettivo, questo può mettere in luce la presenza di manifestazioni extratiroidee del Graves, oppure può permettere la caratterizzazione di un gozzo. Un ottimo strumento diagnostico nell'ipertiroidismo è l'ecografia tiroidea, la quale, ad esempio, ha una sensibilità simile alla scintigrafia tiroidea per la diagnosi di Morbo di Graves – Basedow,

tant'è vero che in Europa, Giappone e Corea viene impiegata, al posto della scintigrafia, congiuntamente al dosaggio dei TRAB, per la diagnosi della patologia. Inoltre, sempre l'ecografia permette di individuare, addirittura con un'accuratezza maggiore rispetto alla scintigrafia, la presenza di noduli tiroidei (e quindi anche di orientarsi verso una diagnosi di gozzo multinodulare tiroideo o di adenoma tossico solitario), e grazie alla funzione Doppler si è in grado di valutare la vascolarizzazione ghiandolare, distinguendo tra il Morbo di Graves (in cui si riscontra, accanto ad una ghiandola ingrandita ed ipoecogena, una vascolarizzazione aumentata) ed un quadro di tireotossicosi indotta da distruzione ghiandolare (in cui la vascolarizzazione sarà sensibilmente ridotta). A tutto ciò bisogna aggiungere quelli che sono i classici vantaggi che orientano verso lo studio ecografico, ovvero il basso costo della procedura, la non invasività, l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti [181][252][253][254]. Si può inoltre valutare l'esecuzione di una scintigrafia con studio della captazione tiroidea: l'*uptake* del radioisotopo sarà ridotto nei quadri di tiroiditi silenti, nell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, nella tireotossicosi factitia, nello struma ovarii e nelle metastasi funzionali di neoplasia tiroidea, mentre sarà elevato e diffuso nei quadri di malattia di Graves, focale nei nodi tiroidei autonomi [179][255][256].

2.2.6 Terapia dell'ipertiroidismo e farmaci tireostatici

Il trattamento dell'ipertiroidismo prevede tre alternative terapeutiche: i farmaci tireostatici, la radioiodioablazione e la chirurgia. Mentre nel Morbo di Graves – Basedow la terapia di prima linea è quella con farmaci tireostatici (visto che è possibile che questi pazienti vadano incontro a remissione, quest'ultima definita come persistenza di uno stato di eutiroidismo biochimico per almeno un anno dopo la cessazione del trattamento), nel gozzo multinodulare e nell'adenoma tossico singolo, invece, raramente si registrano casi di remissione con l'impiego della terapia farmacologica, per cui, quando percorribili, vengono preferiti gli altri due approcci terapeutici [181][257][258].

La terapia farmacologica con tireostatici è considerata il trattamento di prima linea nel Morbo di Graves di per sé, in corso di gravidanza (evitando il metimazolo e

preferendovi il propiltiouracile), nei bambini e negli adolescenti. In ogni caso, il trattamento farmacologico non è scevro da effetti collaterali, alcuni anche potenzialmente fatali, per cui per ogni paziente è bene ponderare rischi e benefici correlati all'impiego di questi farmaci e paragonarli a quelli delle terapie risolutive, ovvero la radioiodioterapia e la tiroidectomia [257][181].

I tireostatici vengono usati anche in premedicazione prima dell'esecuzione della radioiodioterapia, che può comportare un peggioramento del quadro di ipertiroidismo: questo trattamento è raccomandato soprattutto nei soggetti maggiormente vulnerabili agli effetti di una tireotossicosi, ovvero i cardiopatici e gli anziani [257][259][260]. Inoltre, anche prima di eseguire una terapia chirurgica dell'ipertiroidismo si cerca di rendere i pazienti eutiroidei usando i farmaci tireostatici, in modo far rientrare i valori ormonali nei *range* di normalità prima dell'intervento [181].

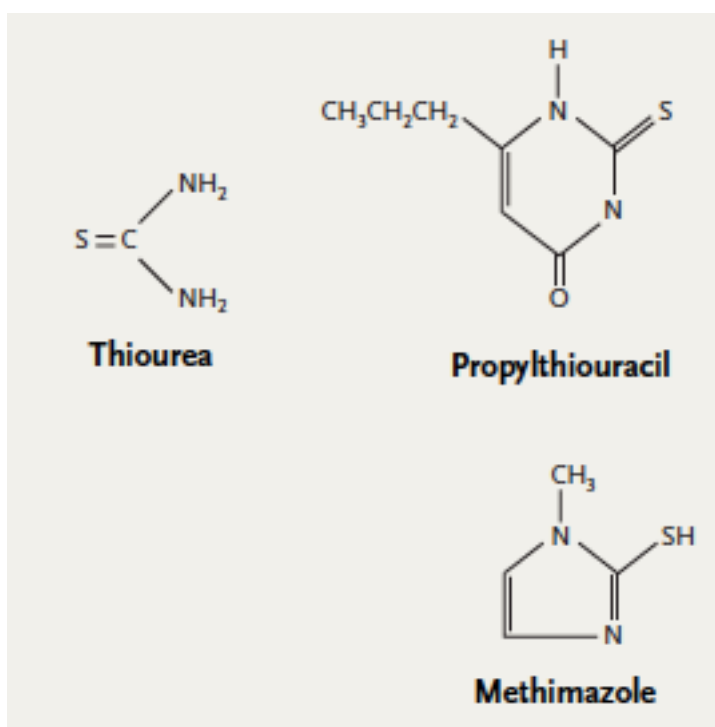


Figura 14: struttura chimica del propiltiouracile e del metimazolo, comparata con quella della tiourea [257]

I farmaci tireostatici (antitiroidei) sono noti come tionamidi e contengono un gruppo sulfidrilico e una porzione di tiourea all'interno di una struttura eterociclica (figura 14). Essi sono il propiltiouracile, il metimazolo (il più usato in Europa) ed un analogo del metimazolo, il carbimazolo. Queste molecole sono concentrate attivamente all'interno della tiroide contro un gradiente di concentrazione, e

inibiscono la sintesi degli ormoni tiroidei in quanto interferiscono con l'attività della tireoperossidasi (TPO), andando dunque a impedire l'ossidazione dello iodio e la sua organicazione, la iodinazione dei residui di tirosina all'interno della tireoglobulina nonché l'accoppiamento delle iodiotirosine a formare T3 e T4 [257][261][181]. Inoltre, il propiltiouracile, a differenza del metimazolo o del carbimazolo, è in grado di bloccare la conversione di T4 a T3 a livello di tiroide e di tessuti periferici, per cui di fatto viene prodotta una minore quota dell'ormone biologicamente attivo; le tionamidi hanno anche effetto antiinfiammatorio e immunosoppressivo, si è infatti rilevato che in pazienti in terapia con tireostatici le concentrazioni di anticorpi anti – TSHr si riducono progressivamente col tempo [262], si riduce la concentrazione di altre molecole immunologicamente di rilievo (ICAM - 1 e recettori solubili dell'interleuchina 2 e dell'interleuchina 6) [263][264], si induce apoptosi di linfociti intratiroidi [265] e una riduzione dell'espressione di molecole di classe HLA II [266].

Sia il propiltiouracile che il metimazolo sono assorbiti rapidamente dal tratto gastrointestinale, con un picco di concentrazione ematica entro 1 – 2 ore dall'ingestione [257][220][267]. Il metimazolo è libero nel siero, mentre l'80 – 90% del propiltiouracile circola legato ad albumina [257]. Il metimazolo è preferito al propiltiouracile per svariati motivi: ha una maggiore efficacia, un'emivita più lunga che ne permette un'unica somministrazione giornaliera (mentre il propiltiouracile necessita di essere somministrato 2 – 3 volte/die) e meno effetti collaterali [181][268][269][270][271].

La dose iniziale usuale di tireostatico dipende dalla severità dell'ipertiroidismo e dalla dimensione della ghiandola, ed è solitamente di 15 – 30 mg/die per il metimazolo, di 300 mg/die per il propiltiouracile: dopo l'inizio della terapia, il profilo tiroideo va valutato periodicamente, preferibilmente ogni 4 – 6 settimane fino al raggiungimento dell'eutiroidismo, momento dal quale la funzionalità tiroidea andrà monitorata ogni 2 – 3 mesi. Quando il paziente diventa eutiroidico e clinicamente stabile, è possibile ridurre il dosaggio fino a raggiungere una dose di mantenimento: la maggioranza dei pazienti è infatti ben controllata con dosi relativamente basse di farmaco, 5 – 10 mg di metimazolo o 100 – 200 mg di propiltiouracile al giorno [257]. Il TSH può rimanere soppresso per molti mesi nonostante una corretta compliance alla terapia, motivo per cui è necessario dosare anche T3 e T4 durante il *follow up* [181].

La durata della terapia con tireostatici è, di solito, di 12 – 18 mesi, ma in alcuni pazienti si protrae più a lungo, anche anni o decenni; è possibile pensare di sottoporre il soggetto ad una terapia di durata indefinita, qualora a fronte di un basso dosaggio di farmaco si riesca ad ottenere un buon controllo del quadro [181][257][272][273][274][275]. Un importante limite della terapia farmacologica risiede nell'alto tasso di recidiva di malattia dopo la sospensione della terapia, soprattutto entro i primi 6 mesi, mentre il rischio di recidiva è molto basso dopo 4 – 5 anni dalla dismissione della terapia [181][276]. Il tasso di recidiva si aggira sul 50 – 55%, essendo più frequente tra pazienti con ipertiroidismo severo, gozzo voluminoso, alto rapporto T3/T4, TSH persistentemente soppresso ed alte concentrazioni di anticorpi anti – TSHr (nel Graves) [181][272][277][278]. Una menzione a parte è doverosa per il Morbo di Graves – Basedow, in cui i titoli anticorpali (di anti – TSHr) hanno un valore predittivo di sviluppo di recidiva: se i TRAB sono positivi al termine del ciclo terapeutico, vi sarà un elevato rischio di recidiva; ad ogni modo, anche i pazienti con titoli anticorpali normalizzati al termine della terapia hanno un rischio di sviluppare una recidiva del 30 – 50% [257][279][280][281][282].

Qualora dopo una recidiva si renda necessario procedere con radioiodioterapia, la sua efficacia potrebbe essere inficiata dalla precedente terapia farmacologica con tireostatici, specialmente se è stato impiegato il propiltiouracile, il quale esplica una sorta di effetto “radioprotettivo”. Questo farmaco può ridurre l'efficacia terapeutica del radioiodio quando somministrato nei 5 – 55 giorni precedenti; a proposito del metimazolo e del carbimazolo, invece, per molti anni gli studi hanno generato osservazioni contrastanti. Le tre tionamidi in questione sono capaci di generare radicali sulfidrilici in grado di neutralizzare i radicali liberi iodinati prodotti in seguito all'esposizione alle radiazioni (alleviando in questa maniera la risposta infiammatoria prodotta nel parenchima tiroideo dalle radiazioni), ma si pensa che la resistenza alla radioiodioterapia determinata dal propiltiouracile sia maggiore e di più lunga durata rispetto a quanto osservato per le altre due molecole perché, a fronte di un'emivita nel siero minore, il propiltiouracile e i suoi metaboliti sono concentrati e trattenuti nella tiroide più a lungo di quanto avviene, ad esempio, per il metimazolo [257][283][284][285][286]. Infine, secondo le Linee Guida del 2018 della *European Thyroid Association* per la Gestione del Morbo di Graves, se la terapia tireostatica viene impiegata prima

della somministrazione di radioiodio, essa deve essere sospesa per un periodo che si estende all'incirca da 1 settimana prima l'inizio della radioiodioterapia a 1 settimana dopo, al fine di non ridurre l'efficacia della terapia radiometabolica [287].

I tireostatici presentano una serie di effetti collaterali, alcuni minori ed altri maggiori (*figura 15*), essendo alcuni tra questi ultimi anche potenzialmente fatali. Gli effetti collaterali minori si presentano in circa il 5% dei pazienti in terapia tireostatica, e quelli che più frequentemente si verificano sono manifestazioni cutanee (orticaria o rash, di solito pruriginosi), gastrointestinali e artralgie [257][288].

Gli effetti collaterali del metimazolo sono correlati alla dose, mentre quelli del propiltiouracile sembrerebbero indipendenti dalla dose di tireostatico impiegata [288][257].

Le reazioni cutanee indotte da tireostatici possono essere risolte, qualora si voglia continuare la terapia con la stessa molecola, con l'impiego di antistaminici, oppure si può optare per uno *switch* ad altra molecola farmacologica della classe delle tionamidi, considerando però una percentuale di cross – reattività tra metimazolo e propiltiouracile del 50%; altra possibilità è quella di considerare la sospensione della terapia farmacologica a favore dell'impiego di una terapia risolutiva con radioiodio [257][181][289].

A proposito dell'artralgia, qualora essa insorga sarebbe opportuno considerare la sospensione della terapia farmacologica con tireostatici quanto prima, in quanto è possibile l'evoluzione a una poliartrite migratoria severa transiente, nota come "*antithyroid arthritis syndrome*" [290][257].

Gli effetti collaterali maggiormente temibili della terapia con tireostatici sono l'agranulocitosi, l'insorgenza di epatotossicità e la vasculite. Questi quadri, potenzialmente fatali, fortunatamente sono molto rari [181].

L'agranulocitosi si definisce come una condizione caratterizzata da una conta granulocitaria inferiore a 500 per mm³ di sangue e si verifica nello 0,37% dei pazienti in trattamento con propiltiouracile e nello 0,35% dei pazienti in trattamento con metimazolo [257][291]. Sembra avere una genesi autoimmune, nello specifico sarebbe riconducibile alla formazione di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) [257][292]. È fondamentale distinguere tra una condizione di agranulocitosi e una di granulocitopenia lieve transiente, caratterizzata da una

conta di granulociti inferiore a 1500 per mm³ di sangue e che si può riscontrare in alcuni pazienti in terapia con tireostatici, in soggetti di etnia Africana ed in alcuni pazienti con Morbo di Graves – Basedow. Vista la possibile insorgenza di questo grave effetto collaterale, potenzialmente fatale, è fondamentale sottoporre il paziente ad una conta leucocitaria e granulocitaria prima dell'inizio della terapia con tireostatici. La maggior parte dei casi di agranulocitosi insorge nei primi 90 giorni di terapia, ma non è possibile escludere che si verifichi in periodi successivi. Il rischio di agranulocitosi è maggiore negli anziani, nei quali peraltro questa condizione è gravata da un maggior tasso di mortalità [257][293]. I pazienti con agranulocitosi di solito si presentano con febbre, faringodinia, o entrambi, sintomi meno comuni sono brividi, diarrea e mialgia; per questo motivo, i pazienti devono essere istruiti a riconoscere queste manifestazioni cliniche e a rivolgersi ad un Medico qualora insorgano. Una volta giunti all'osservazione del Medico, è opportuno che questi pazienti vengano sottoposti ad una conta leucocitaria, ed in presenza di meno di 1000 granulociti per mm³ di sangue sarà mandatorio interrompere la terapia con tireostatici e trattare l'agranulocitosi e le eventuali infezioni ad essa associate, somministrando antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa e *granulocyte colony - stimulating factor* (G – CSF), il quale sembrerebbe permettere una riduzione del tempo necessario alla guarigione [181][294][257][295]. Lo *switch* ad altra molecola della classe dei tireostatici è controindicata vista la possibile cross – reattività [181].

Altri possibili effetti collaterali ematologici rari correlati all'assunzione di tireostatici sono anemia aplastica, trombocitopenia e ipoprotrombinemia [181][257].

Un altro effetto collaterale maggiore della terapia con tireostatici è l'epatotossicità, la quale si verifica nello 0,1 – 0,2% dei pazienti, più di frequente nei primi tre mesi dall'inizio della terapia, e si può manifestare come un'insufficienza epatica acuta. Tale evento avverso è più comune tra coloro che sono in trattamento in propiltiouracile e si può manifestare con un'elevazione importante delle transaminasi e con rilevazione di necrosi massiva o submassiva alla biopsia epatica (potendosi rendere necessario il trapianto di fegato in alcuni casi), oppure con danno colestatico, più frequente in soggetti in terapia in metimazolo o in carbimazolo, di solito destinato ad autolimitarsi con la dismissione della terapia tireostatica [181][257][296][297][298].

Il terzo effetto collaterale maggiore dei farmaci tireostatici è una vasculite ANCA – associata, che può determinare insufficienza d'organo andando a coinvolgere soprattutto rene e polmone e tende a presentarsi con febbre, coinvolgimento cutaneo (ulcere o *rash* vasculitico), insufficienza renale acuta, artralgia, manifestazioni cliniche da coinvolgimento delle alte e basse vie respiratorie come sinusite ed emottisi. È più frequentemente associata ad assunzione di propiltiouracile rispetto al metimazolo e, nonostante in buona parte dei casi tenda a risolversi con la cessazione dell'assunzione del tireostatico, può richiedere la somministrazione di alte dosi di glucocorticoidi, ciclofosfamide, terapia dialitica [181][257][299].

Side Effect	Estimated Frequency	Comments
Minor		
Skin reactions	4–6%	Urticarial or macular reactions
Arthralgias	1–5%	May be harbinger of more severe arthritis
Gastrointestinal effects	1–5%	Includes gastric distress and nausea
Abnormal sense of taste or smell	Rare	With methimazole only
Sialadenitis	Very rare	Methimazole
Major		
Polyarthritis	1–2%	So-called antithyroid arthritis syndrome
ANCA-positive vasculitis	Rare	ANCA positivity is seen in patients with untreated Graves' disease and in asymptomatic persons who are taking antithyroid drugs, especially propylthiouracil
Agranulocytosis	0.1–0.5%	Mild granulocytopenia may be seen in patients with Graves' disease; may be more common with propylthiouracil ⁷⁷
Other hematologic side effects	Very rare	May include thrombocytopenia and aplastic anemia
Immunoallergic hepatitis	0.1–0.2%; 1% in some series ⁹⁷	Almost exclusively in patients taking propylthiouracil; a transient increase in aminotransferase levels is seen in 30% of patients taking propylthiouracil
Cholestasis	Rare	Exclusively with methimazole and carbimazole
Hypoprothrombinemia	Rare	No case reports since 1982 ¹¹⁰ ; only with propylthiouracil
Hypoglycemia	Rare	So-called insulin-autoimmune syndrome, which is seen mainly in Asian patients receiving sulfhydryl-containing drugs; only with methimazole ¹¹¹
Pancreatitis	Very rare	One case report ¹¹²

Figura 15: effetti collaterali dei tireostatici [257]

La radioiodoterapia è raccomandata nel Morbo di Graves – Basedow, nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico singolo, è controindicata in gravidanza, allattamento, in previsione di un concepimento, in presenza di noduli tiroidei la cui biopsia ponga il sospetto di neoplasia (condizione in cui si raccomanda l'approccio chirurgico), nel paziente che non sia in grado di ottemperare alle misure di sicurezza correlate all'impiego delle radiazioni; in caso di paziente con orbitopatia di Graves attiva che necessiti di essere sottoposto a radioterapia è fondamentale che venga trattato con boli di steroidi in via profilattica per evitare un peggioramento del quadro (la terapia farmacologica, qualora sia un'opzione percorribile, è preferibile nei pazienti con Graves, soprattutto in caso sia presente l'oftalmopatia, perché quest'ultima tende a peggiorare nel caso in cui il paziente venga sottoposto a radioiodoterapia [257][300]). Fattori di rischio per lo sviluppo o il peggioramento dell'oftalmopatia in seguito ad esecuzione di radioiodoterapia sono il fumo di sigaretta, elevate concentrazioni di T3 prima del trattamento, elevato titolo di anticorpi anti – TSHr (TRAB) e insorgenza di ipotiroidismo iatrogeno non trattato dopo la terapia con radioiodio [181][301].

Infine, la terapia chirurgica dell'ipertiroidismo consiste in una tiroidectomia totale o subtotale: a fronte del medesimo tasso di complicanze, la tiroidectomia totale è raccomandata rispetto a quella subtotale, essendo associata ad una maggior probabilità di successo terapeutico. La tiroidectomia è particolarmente indicata in pazienti con gozzo voluminoso, con ridotto *uptake* di radioiodio, con neoplasia tiroidea documentata o sospettata alla biopsia, con oftalmopatia di Graves attiva moderata o severa (per la quale è controindicata la radioiodioablazione) ed è invece controindicata in pazienti con elevato rischio chirurgico [181][302]. Per ridurre il tasso di complicanze chirurgiche, è fondamentale che il paziente che viene sottoposto a tiroidectomia si presenti in uno stato di eutiroidismo, al fine di evitare l'insorgenza di una crisi tireotossica precipitata dalla chirurgia stessa: in questo caso l'eutiroidismo può essere ottenuto con trattamento tireostatico, e per ottimizzare il controllo dei sintomi si può trattare il paziente con β – bloccanti. I soggetti con Morbo di Graves possono essere sottoposti a premedicazione con ioduro di potassio (Soluzione di Lugol), il quale riduce la secrezione di ormoni tiroidei e la vascolarizzazione ghiandolare, con conseguente minor rischio di sanguinamento intraoperatorio [181][303][304]. Le complicanze dell'approccio

chirurgico sono rare, si verificano nell'1 – 3% dei casi, fra di esse le più frequenti sono l'ipocalcemia da ipoparatiroidismo e la lesione del nervo laringeo ricorrente [181][305][306].

2.3 Ipertiroidismo indotto da iodio

Lo iodio è un elemento essenziale per la sintesi degli ormoni tiroidei e la dose giornaliera raccomandata per la sua assunzione con la dieta è di 150 $\mu\text{g}/\text{die}$ nell'adulto, fatta eccezione per condizioni in cui la dose richiesta è maggiore, ovvero la gravidanza e l'allattamento, fasi per le quali sono necessari 220 – 290 $\mu\text{g}/\text{die}$ di iodio [307][308][309].

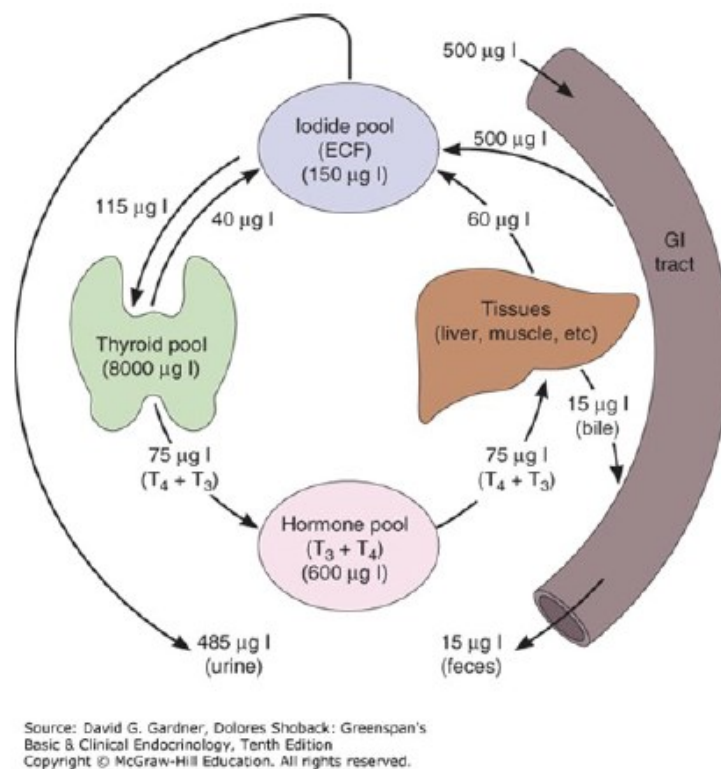


Figura 16: metabolismo dello iodio in un soggetto in cui si assume un'ingestione di 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ di iodio [310]

Nei soggetti sani, lo iodio, una volta introdotto nell'organismo, diffonde nello spazio extracellulare per poi intraprendere sostanzialmente due vie: può essere intercettato dalla tiroide oppure può essere escreto per via renale (*figura 16*) [186]. La tiroide concentra e utilizza per sintetizzare ormoni solo una frazione dello iodio disponibile, mentre il restante ritorna nel pool extracellulare [310]. Nel

caso di somministrazione di un carico di iodio, la risposta tiroidea all'esposizione ad un'eccessiva quantità di questo elemento consiste in una riduzione transiente della sintesi di ormoni tiroidei e prende il nome di Effetto Wolff – Chaikoff [186][311]. Questa risposta tiroidea determina un aumento compensatorio dei livelli di TSH, ma di solito questo non comporta conseguenze cliniche, se non in alcuni pazienti suscettibili, come nel soggetto con malattie tiroidee di base o in un paziente fragile quale è l'anziano, nei quali può instaurarsi un quadro di ipotiroidismo o, più frequentemente, di ipertiroidismo indotto da iodio (quest'ultimo noto come Fenomeno di Jod – Basedow). Più in generale, l'ipertiroidismo se non riconosciuto, può comportare conseguenze di natura cardiovascolare molto serie, potenzialmente fatali, di cui già discusso sopra, come ad esempio aritmie sopraventricolari, scompenso cardiaco, ipertensione polmonare, embolismo cerebrovascolare o polmonare, cardiomiopatia tireotossica. A questo proposito, si ricordi che l'anziano è spesso affetto tanto da patologie tiroidee quanto da comorbidità cardiovascolari che possono divenire manifeste o peggiorare sensibilmente in uno stato di ipertiroidismo [307][308][186][312]. L'escrezione urinaria di iodio, in presenza di una funzionalità renale intatta, non dipende dalla quantità di iodio cui è esposto l'organismo (al contrario della clearance tiroidea dello iodio, la quale dipende dalle concentrazioni plasmatiche dell'elemento), inoltre non è un processo saturabile. L'escrezione urinaria di iodio è inizialmente rapida, per poi raggiungere un plateau nelle successive 24 – 48 ore [186][313]. Visto che la quota preponderante di iodio è escreta per via renale, ad esempio, l'escrezione urinaria di iodio viene considerata un eccellente indice dell'introito di iodio con la dieta [310]. Uno studio ha valutato la *clearance* renale e tiroidea di I^{131} , mettendo in luce che approssimativamente 9/10 dello iodio somministrato è rintracciato, appunto, in tiroide ed urine delle 24 ore, in presenza di tiroide normalmente funzionante e funzione renale nella norma; la *clearance* dello iodio, valutata a partire dalle 24 ore dopo la somministrazione dello stesso, non sarà esclusivamente una stima della funzione tiroidea, bensì dell'interazione tra tiroide e rene nella rimozione dello iodio dal sangue. Questo studio mostra che, per *clearance* renali elevate, quasi tutta la dose di iodio somministrata è rimossa a 24 ore anche in assenza di tessuto tiroideo funzionante. Visto che, per lo meno in una tiroide sana, la *clearance* tiroidea iodica rimane costante per un arco di tempo che

va da alcune ore ad un giorno, l'*uptake* di iodio dalla tiroide sarà inevitabilmente influenzato dalla *clearance* renale e dalle modifiche dello spazio di distribuzione extracellulare dello iodio: misure della sola funzione tiroidea, dunque, risultano incomplete ai fini dello studio della *clearance* iodica in quanto non tengono in considerazione tutti questi fattori [314].

Tra le varie cause di un eccessivo introito di iodio (dieta, in particolar modo cibi come alghe o prodotti ittici, farmaci come l'amiodarone, antisettici, supplementi alimentari), il mezzo di contrasto iodato rappresenta una delle evenienze più comuni. Infatti, nella medicina moderna si assiste sempre più ad un aumento del ricorso ad indagini diagnostiche di *imaging* accompagnate da somministrazione di mezzo di contrasto, come ad esempio la tomografia computerizzata, la coronarografia e le procedure vascolari interventistiche. L'introito massimo di iodio che la tiroide è solitamente in grado di sopportare senza dare luogo a disfunzioni è di 1100 µg/die nell'adulto [308][187].

2.3.1 Effetto Wolff – Chaikoff

È noto ormai da molto tempo il cosiddetto “Effetto Wolff – Chaikoff”, per la prima volta descritto nel 1948 proprio da Wolff e da Chaikoff nella tiroide murina, secondo cui l'organizzazione dello iodio e la conseguente sintesi di ormoni tiroidei è inibita da elevati livelli plasmatici di iodio; tale inibizione è seguita poi, dopo circa 2 giorni, sempre in presenza di elevati livelli di iodio, dallo sviluppo di un *escape*, un adattamento, tale per cui viene ripristinata l'organizzazione dello iodio e la sintesi ormonale [311][315]. Normalmente, pertanto, la riduzione transiente della produzione di ormoni tiroidei dovuta all'innescò dell'effetto Wolff – Chaikoff non si associa ad induzione di ipotiroidismo, visto che all'incirca nei due giorni successivi viene ripristinata la produzione e secrezione ormonale ghiandolare in virtù del processo di *escape* [308].

I meccanismi alla base dell'Effetto Wolff – Chaikoff non sono ancora del tutto noti, ma si ritiene che, dato che la tiroide è in grado di iodinare acidi grassi polinsaturi al fine di formare iodolipidi, ad agire da mediatore nel processo di inibizione di organizzazione dello iodio sia proprio uno di questi iodocomposti (iodolipidi, iodolattoni e iodoaldeidi). In particolare, tra gli iodocomposti formati

dalla tiroide, il più importante sarebbe α – IHDA (α – *iodohexadecanal*), una iodoaldeide. Questa iodoaldeide è in grado di inibire l’NADPH – ossidasi, la TPO e la sintesi di cAMP TSH – indotta (ha infatti effetti inibitori multipli sull’enzima adenilato ciclasi), quindi con un effetto netto di inibizione della sintesi degli ormoni tiroidei, che in questo senso avrebbe un importante ruolo nell’induzione dell’effetto Wolff - Chaikoff [316]. Sembrerebbe, inoltre, che i carichi di iodio riducano la suscettibilità della tireoglobulina alla proteolisi, con conseguente ridotta liberazione di ormoni tiroidei [317][318].

A proposito del processo di *escape*, invece, questo sarebbe dovuto all’innescarsi di un meccanismo di riduzione del trasporto intracellulare di iodio, con conseguente calo del livello iodico intracellulare e annullamento dell’inibizione dell’organificazione [319]. In particolare, l’esposizione ad un eccessivo carico di iodio determina una riduzione della trascrizione e quindi dell’attività del simporto sodio/iodio (NIS), per cui il contenuto di iodio intratiroideo si abbassa al di sotto di un valore soglia critico, tale per cui viene ripristinata, entro i due giorni successivi, l’organificazione dello iodio e quindi, in ultima analisi, la produzione ormonale. La riduzione dei livelli di NIS (sia del suo mRNA che della stessa proteina) è stata rilevata, in realtà, sia nelle esposizioni acute che croniche a carichi di iodio; dunque, l’*escape* dall’effetto Wolff – Chaikoff è reso possibile proprio da una riduzione di espressione e traduzione del NIS [142]. Inoltre, in questo processo di down – regolazione di NIS nell’*escape* sarebbe coinvolta anche la *pathway* PI3K/Akt (fosfatidilinositolo – 3 – chinasi/protein chinasi B), con generazione di ROS (radicali liberi dell’ossigeno) [308][320].

Alcuni studi focalizzano su come sfruttare l’Effetto Wolff – Chaikoff a scopo preventivo e mostrano anche differenti risposte della ghiandola tiroidea a carichi di iodio in diverse fasce d’età: ad esempio, dall’incidente nucleare di Chernobyl è ormai tristemente noto come il rilascio accidentale nell’atmosfera di radioiodio si associ all’induzione di neoplasie tiroidee soprattutto nei bambini sotto i 5 anni d’età, per cui si è pensato che soprattutto in questa fascia d’età la somministrazione in profilassi di adeguate quantità di ioduro di potassio (KI), potesse inibire l’*uptake* e l’organificazione dello iodio radioattivo da parte della tiroide, evitando l’insorgenza delle neoplasie tiroidee in questi bambini, a fronte di una bassissima probabilità di induzione di effetti collaterali tiroidei correlati al carico di iodio (ipotiroidismo ed ipertiroidismo indotto dal carico di iodio).

Invece, all'aumentare dell'età, fino a giungere ai pazienti anziani, si è notato come si riduca sempre più il beneficio derivato dall'assunzione in profilassi del carico di iodio (con lo ioduro di potassio), e come aumenti di pari passo il rischio di insorgenza degli effetti collaterali a livello tiroideo [313] [321].

2.3.2 Mezzi di contrasto iodati

Name (Trade Name)	Iodine Content, mg I/mL	Osmolarity
Ionic contrast media		
Diatrizoate (Hypaque 50)	300	High
Ioxaglate (Isopaque 370)	370	Low
Iothalamate (Conray)	320	Low
Nonionic contrast media		
Iopamidol (Isovue 370)	370	Low
Iohexol (Omnipaque 350)	350	Low
Ioxilan (Oxilan 350)	370	Low
Iodixanol (Visipaque 320)	320	Low
Ioversol (Optiray 350)	350	Low

Figura 17: mezzi di contrasto più comunemente usati, loro contenuto in iodio ed osmolarità [308]

Le indagini radiografiche svolte al giorno d'oggi, ovvero radiografie e TC, sfruttano radiazioni elettromagnetiche che penetrano nell'organismo; servendosi dei mezzi di contrasto, si è in grado di evidenziare con maggiore chiarezza le differenze tra i tessuti corporei [185][322].

I mezzi di contrasto iodati sono somministrati prevalentemente per via parenterale, ad esempio per l'esecuzione di TC, angiografie o urografia endovenosa, meno frequentemente per via orale, per via enterale (come, ad esempio, nella colangiopancreatografia endoscopica retrograda), per via rettale e per via intracavitaria [185].

I mezzi di contrasto più comunemente utilizzati si dividono in base alla loro osmolarità in mezzi ionici o ad alta osmolarità (1500 – 2000 mOsm/kg) e non ionici o a bassa osmolarità (600 – 1000 mOsm/kg). Solitamente quelli più impiegati per la somministrazione per via parenterale (endovenosa o intra – arteriosa) sono i mezzi di contrasto non ionici, quindi a bassa osmolarità, in quanto hanno meno effetti collaterali rispetto a quelli ionici o ad alta osmolarità, essendo l'impiego di questi ultimi associato a possibili modifiche improvvise nell'emodinamica, dovute all'introduzione di una soluzione iperosmolare in circolo. Per questo motivo, i mezzi di contrasto ionici/iperosmolari sono impiegati

solo per somministrazione orale o rettale [185][308][323]. Inoltre, i mezzi di contrasto a bassa osmolarità sono usati preferenzialmente nei pazienti con malattia renale cronica, visto che in questa maniera si riduce il rischio di insorgenza di nefropatia indotta da mezzo di contrasto [324].

I mezzi di contrasto non ionici/a bassa osmolarità hanno la struttura chimica di anelli benzenici tri – iodinati monomerici o dimerici con un gruppo funzionale organico. Sono idrofilici, prerequisito fondamentale per permetterne la somministrazione parenterale in grande quantità. Inoltre, sono dotati di bassa viscosità, il che è necessario per rendere possibile una rapida somministrazione: la viscosità dipende dalla struttura chimica, dalla temperatura e dal contenuto di iodio degli agenti contrastografici [185].

Lo svantaggio nell'uso dei mezzi di contrasto a bassa osmolarità risiede nel fatto che questi sono caratterizzati da un rapporto tra atomi di iodio e particelle di contrasto in soluzione maggiore rispetto a quelli ad alta osmolarità, per cui il loro impiego è associato all'introduzione di importanti quantità di iodio nell'organismo [308].

Ad ogni modo, sia che si tratti di un mezzo di contrasto ad alta osmolarità o a bassa osmolarità, il loro contenuto di iodio (*Figura 17*) è largamente superiore al valore soglia che la tiroide è in grado di gestire senza dare luogo a disfunzioni (1100 µg/die). Prendendo come esempio una TC, essa richiede in media la somministrazione di 50 – 100 mL di contrasto (le quantità di mezzo di contrasto possono variare rispetto a questo *range* in base all'indicazione per l'esecuzione dell'esame, alla regione studiata ed al peso corporeo), apportando in questa maniera 2500 – 5000 g di iodio libero biodisponibile e 15 – 37 g di iodio totale; inoltre, nei soggetti con coesistente malattia renale la quota di iodio libero biodisponibile che si genera potrebbe essere maggiore a causa dell'aumentato tempo di circolazione dello iodio nell'organismo, in quanto nei pazienti con malattia renale da moderata a severa l'eliminazione del contrasto è ritardata ($t_{1/2} \sim 30$ ore), il che può risultare in una esposizione cumulativa allo iodio maggiore [308][187][325].

Le molecole di contrasto iodate, una volta introdotte in circolo, vanno incontro a deiodinazione, per cui la quantità di iodio libero totale presente nell'organismo dipende dal tempo in cui il contrasto circola nel corpo e corrisponde allo 0,01 – 0,15% della quantità di iodio organico somministrato col contrasto; inoltre, i

mezzi di contrasto usati per lo studio delle vie biliari circolano ancora più a lungo, rilasciando una quantità maggiore di iodio libero in circolo rispetto agli altri mezzi di contrasto [187].

Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto iodato in un paziente con funzionalità tiroidea e renale intatte, la quantità di iodio presente nei suoi depositi rimane elevata per 4 – 8 settimane (alcuni studi riferiscono una mediana di 43 giorni), con un aumento della concentrazione urinaria media di iodio del 300% rispetto al valore basale [308][186].

2.3.3 Fenomeno di Jod – Basedow e ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato

L'esposizione ad un carico di iodio, come quello veicolato da un mezzo di contrasto iodato, può comportare, specie in soggetti con patologia tiroidea di base, e quindi con un'alterata risposta all'eccesso di iodio in acuto (Effetto Wolff – Chaikoff), l'evoluzione a disordini tiroidei iodio – indotti. Essi sono principalmente l'ipotiroidismo indotto da un carico di iodio oppure, più frequentemente, l'ipertiroidismo indotto da carico di iodio, quest'ultimo noto anche come Fenomeno di Jod – Basedow [308]. Nella stragrande maggioranza dei casi, invece, l'esposizione a mezzo di contrasto iodato nel soggetto con tiroide sana non dà origine a disfunzioni ghiandolari e non altera il profilo tiroideo (T3, T4, TSH), visto che si innesca l'Effetto Wolff – Chaikoff e quindi si assiste ad una riduzione transiente dell'ormonosintesi, della durata di circa due giorni, fino al sopraggiungere del meccanismo di *escape*. Per questo motivo lo screening della funzione tiroidea prima dell'esecuzione di un'indagine radiologica con mezzo di contrasto iodato non è raccomandato nella popolazione generale, anche se in alcuni casi è stata documentata l'insorgenza di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato anche in soggetti privi di tireopatie [187][185][308].

Nei soggetti eutiroidei, la somministrazione di mezzo di contrasto iodato può causare modifiche transitorie nei livelli sierici di TSH, T4 e T3, però restando sempre all'interno dei *range* di normalità: per questo motivo, quando si interpreta il profilo tiroideo sierico dei pazienti sarebbe opportuno indagare recenti esposizioni (da 1 a 3 mesi prima) a mezzo di contrasto iodato [185].

Considerati vari studi sull'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato condotti in vari Paesi, la sua prevalenza è altamente variabile, potendo andare dallo 0 al 9 % ed essendo più elevata nei Paesi iodocarenti; la poca corrispondenza fra i risultati di questi studi può essere giustificata dall'importante eterogeneità dei pazienti inclusi e della tipologia di indagini radiologiche eseguite: alcuni studi sono stati effettuati su pazienti non selezionati, altri solo su pazienti senza patologia tiroidea di base nota, e questi soggetti sono stati sottoposti a varie tecniche di *imaging*, di cui ognuna necessita della somministrazione di differenti tipi di mezzi di contrasto con diverse proprietà, con la maggioranza di questi studi effettuata su gruppi di pazienti poco numerosi e con una certa eterogeneità anche nella definizione di malattia tiroidea [185].

L'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato può essere transiente o permanente [326][327][328]; fattori di rischio per il suo sviluppo sono: la presenza di noduli quiescenti che divengono iperfunzionanti quando esposti al carico di iodio, gozzo multinodulare tossico o pretossico, Morbo di Graves – Basedow latente, iodocarenza di lunga durata (importante fattore di rischio per lo sviluppo di quadri di autonomia tiroidea e di gozzo multinodulare) [308][187][185]. Altri quadri più rari che possono fungere da substrato ideale per lo sviluppo di disordini tiroidei iodio – indotti sono la presenza di tessuto tiroideo ectopico (ad esempio a livello di lingua o nella cavità toracica) e la presenza di aree tiroidee dotate di autoregolazione anomala, come nei casi di neoplasie papillari o follicolari ben differenziate o delle loro metastasi [329][187]. Un altro fattore di rischio per lo sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, anche non in aree iodocarenti, sarebbe l'età: infatti, un'età superiore a 70 anni sembrerebbe predisporre allo sviluppo di questo quadro. Probabilmente, questo fenomeno può essere spiegato considerando che i quadri di autonomia tiroidea (gozzo, adenoma singolo) sono più frequenti dopo i 70 anni, e costituiscono a loro volta un fattore di rischio noto per lo sviluppo del disordine tiroideo iodio – indotto [330].

L'ipotiroidismo indotto dal mezzo di contrasto iodato, invece, vede come principali patologie di base predisponenti le tiroiditi autoimmuni [308][185].

Ad ogni modo, la condizione che più frequentemente si associa all'insorgenza dell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato è il gozzo multinodulare

pretossico, una condizione in cui i livelli di ormoni tiroidei in circolo sono nella norma, e i pazienti sono pertanto eutiroidei [187].

La diagnosi di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato si basa sulla rilevazione delle manifestazioni cliniche di ipertiroidismo, sui risultati degli esami ematochimici e su una storia di esposizione a mezzo di contrasto iodato [185][308]. Anche se l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato può verificarsi fino ad un anno dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica, la maggioranza dei pazienti sviluppa segni o sintomi di ipertiroidismo entro 3 – 10 settimane dall'esposizione [185][331]. La severità dell'ipertiroidismo non è prevedibile, anche se buona parte dei pazienti rimane paucisintomatica od asintomatica; a fare le spese di una condizione di eccesso di ormoni tiroidei circolanti indotto dal carico di iodio sono più di frequente i soggetti anziani, ma anche i cardiopatici, in cui l'ipertiroidismo può aggravare pre – esistenti patologie cardiovascolari, comportando l'insorgenza, ad esempio, di scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione atriale con conseguente cardioembolismo, peggioramento di un quadro anginoso o anche lo sviluppo di una crisi tireotossica (tempesta tiroidea) [185][332][333][334]. Per quanto riguarda le indagini laboratoristiche, la diagnosi di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato è confermata da un alterato profilo tiroideo (TSH, fT4 e fT3), e in caso di dubbio riguardo la causa dell'ipertiroidismo si può procedere con il dosaggio della ioduria spot o delle 24 ore; ogni qual volta si diagnostichi un quadro di ipertiroidismo è necessario indagare anche altre cause, oltre all'esposizione ad un carico di iodio, che possano determinare l'eccesso di ormoni tiroidei. Al fine di caratterizzare meglio il quadro di ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato e anche di una eventuale patologia di base tiroidea che possa poi essere evoluta a disordine tiroideo iodio – indotto, è utile eseguire il dosaggio degli anticorpi anti – recettore del TSH, l'ecografia tiroidea (per valutare la presenza di nodularità, l'ecogenicità del parenchima tiroideo e la vascolarizzazione ghiandolare) e, eventualmente, la scintigrafia con radioiodio o ^{99m} – pertecnetato, in cui ci si aspetta, in caso di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto, una ridotta captazione dell'isotopo [185].

Oltre agli effetti potenzialmente deleteri di una condizione di tireotossicosi, è fondamentale inoltre sottolineare che lo iodio libero (inorganico) introdotto nell'organismo col mezzo di contrasto può andare ad interferire anche con

l'impiego e l'efficacia di tecniche di medicina nucleare che prevedono l'utilizzo del radioiodio, effettuate a scopo diagnostico o terapeutico (scintigrafia e trattamento con radioiodio rispettivamente); in particolare lo iodio derivante dal mezzo di contrasto può competere con il tracciante radioattivo per l'*uptake* da parte della tiroide, inficiando i risultati di queste procedure [187][186]. L'intervallo minimo di tempo che deve intercorrere tra l'indagine radiologica che prevede l'impiego del mezzo di contrasto iodato e le tecniche diagnostiche/terapeutiche di medicina nucleare è stato a lungo oggetto di studio [186]. Secondo alcuni studi, sarebbe necessario un intervallo di tempo di almeno due mesi tra la somministrazione del bolo di contrasto e l'effettuazione di una scintigrafia piuttosto che di radioiodioterapia con ^{131}I ; questo arco di tempo diviene di 3 – 4 mesi qualora l'indagine radiologica richieda l'impiego di un agente contrastografico per lo studio delle vie biliari, la cui somministrazione è associata all'introduzione di una maggiore quantità di iodio nell'organismo [187]. Secondo le Linee Guida dell'*American Thyroid Association* per la gestione dei noduli tiroidei e del carcinoma differenziato della tiroide, la somministrazione del mezzo di contrasto iodato nell'ambito di indagini diagnostiche oncologiche è fondamentale per aiutare a delineare i rapporti della neoplasia primitiva o delle metastasi con le strutture circostanti; secondo questa *Task Force*, il carico di iodio è eliminato in 4 – 8 settimane dalla maggior parte dei pazienti, per cui il carico di iodio veicolato dal mezzo di contrasto non causerebbe ritardi diagnostici o terapeutici clinicamente importanti, a fronte invece di importanti benefici nella migliore definizione dell'estensione anatomica della neoplasia [335]. Le Linee Guida della *European Thyroid Association* per la gestione delle disfunzioni tiroidee indotte dal mezzo di contrasto iodato raccomandano di evitare *imaging* con radioisotopi della tiroide o radioiodioterapia per 4 – 8 settimane dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica [185]. Ancora, altre fonti in Letteratura sostengono che la somministrazione di anche solo una singola dose di mezzo di contrasto iodato può interferire con l'*uptake* dello iodio radioattivo da parte della tiroide per i 3 – 12 mesi successivi, quindi raccomandano di evitare l'impiego dell'agente contrastografico iodato nei pazienti che necessitano di essere sottoposti a radioiodioterapia o a indagini di captazione *total - body* entro l'anno successivo [336][186].

2.3.4 Perclorato: contaminante ambientale e farmaco

Il perclorato ed il tiocianato sono degli inibitori competitivi del NIS, impediscono infatti l'accumulo di iodio all'interno della ghiandola tiroidea [118][7]. È noto già da diverso tempo come il trattamento antipertensivo con tiocianato si sia associato ad induzione di ipotiroidismo come effetto collaterale [337], mentre per quanto riguarda il perclorato, lo studio dei suoi effetti sulla funzionalità tiroidea è sicuramente più recente. Perclorato e tiocianato inducono un meccanismo di inibizione simile, andando probabilmente a legarsi allo stesso sito del NIS cui si lega lo iodio, ed infatti in virtù di questa loro proprietà sono stati impiegati in studi volti a dimostrare la presenza del NIS (e quindi la captazione iodica) anche a livello di tessuti extratiroidei [118]. Affinché una molecola possa fungere da inibitore del NIS, è necessario che questa corrisponda ad un anione monovalente, come lo stesso iodio e, appunto, tiocianato e perclorato [338].

Il perclorato è 10 – 100 volte più potente del tiocianato nell'inibire il NIS [118].

Il perclorato altro non è che l'anione dissociato derivante dai sali di perclorato, come il perclorato di potassio, il perclorato di sodio ed il perclorato di ammonio. Il perclorato è presente sulla Terra sia in quanto naturalmente prodotto da processi atmosferici che come derivato dell'attività e produzione di svariati processi industriali. Questi sali infatti hanno visto nella Storia diversi impieghi: ad esempio, già durante la Seconda Guerra Mondiale il perclorato di ammonio veniva impiegato per la realizzazione di propellenti per razzi. Più in generale, ad oggi i sali di perclorato sono largamente adoperati nei fertilizzanti (specialmente alcuni prodotti in Cile), nei fuochi d'artificio ed in altri esplosivi, nel settore dell'Industria Aerospaziale, negli *airbags* delle automobili, per cui, visti i loro più disparati impieghi, sono stati rilevati nel suolo e nelle acque sotterranee delle aree in cui questi composti sono stati prodotti o utilizzati. Questi sali sono altamente solubili in acqua, in cui ionizzano completamente, e lo ione perclorato che ne origina è identico e ha le stesse proprietà sia che derivi dal perclorato di sodio, di potassio o di ammonio [339][340][124]. Per cui, nella trattazione del perclorato e dei suoi effetti è fondamentale distinguere l'esposizione ambientale ad esso dal suo impiego terapeutico. A questo proposito, negli Stati Uniti, l'EPA (*Environmental Protection Agency*) aveva sollevato una questione circa la plausibile assunzione di perclorato presente nelle acque pubbliche e la possibilità

che questo potesse in qualche maniera agire da interferente endocrino: è stato dimostrato che si tratta di un'ingestione giornaliera largamente inferiore alle dosi di perclorato assunto a scopo terapeutico per l'ipertiroidismo, aggirandosi quest'ultimo in media almeno sulle centinaia di milligrammi, che non va ad impattare quindi sulla funzione tiroidea, come dimostrato dal mancato effetto sulle concentrazioni sieriche di TSH ed ormoni tiroidei, sull'escrezione urinaria di iodio e sull'emocromo [118][341].

Al fine di calcolare un *range* di esposizione ambientale al perclorato accettabile, è stata proposta una dose di riferimento (*Reference Dose*) di 0,7 µg/kg, basata sul calcolo di un NOEL (*No Observed Effect Level*) minimo di 7 µg/kg/die, quest'ultimo calcolato in relazione al verificarsi di un effetto non avverso, cioè l'inibizione reversibile dell'internalizzazione di iodio. Quindi, la *Reference Dose* è di molto inferiore rispetto alla dose cui si osserva il primo effetto collaterale, ovvero l'ipotiroidismo (l'inibizione reversibile dell'internalizzazione di iodio, invece, come detto sopra non è considerata un effetto collaterale, *figura 18*) [340].

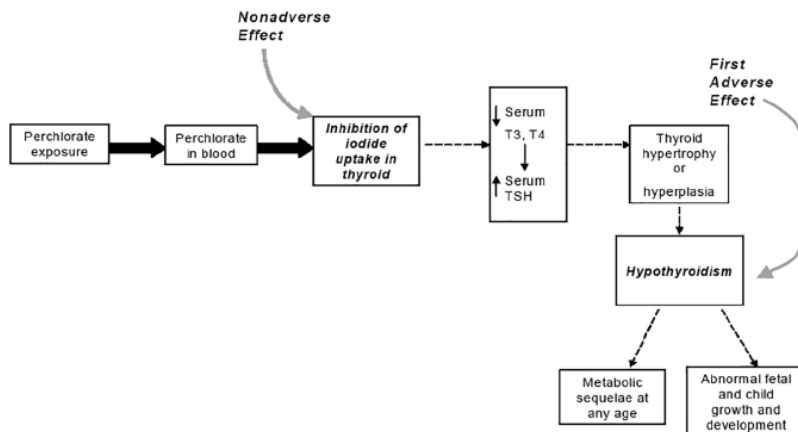


Figura 18: meccanismo d'azione del perclorato secondo il *National Research Council report* (2005) [340][342]

Considerato che il perclorato inibisce l'internalizzazione di iodio, elemento fondamentale per la sintesi ormonale tiroidea, e vista l'importanza degli ormoni tiroidei per un corretto neurosviluppo fetale, sono stati effettuati numerosi studi volti a comprendere se l'esposizione ambientale a perclorato in donne in gravidanza possa impattare sull'*intake* iodico e sul profilo tiroideo della madre e del nascituro, nonché quindi sullo sviluppo del sistema nervoso del feto, con conseguenze quali l'insorgenza di ritardo mentale e alterazioni cognitive. Nelle prime fasi della gestazione, l'apporto transplacentare del T4 materno costituisce

buona parte della quota di ormoni tiroidei a disposizione del feto. Durante la gravidanza, un adeguato introito di iodio è fondamentale, in quanto, specialmente nel primo trimestre, aumentano l'attività tiroidea e i livelli di *thyroxine – binding globulin*, vi è l'inattivazione a *reverse T3* mediante deiodinazione di T4 a livello placentare, ed il trasporto transplacentare di una certa quantità di T4 al feto; a tutto ciò si aggiunge che la gravidanza comporta un aumento della *clearance* renale dello iodio, con conseguente riduzione della sua quota plasmatica. Inoltre, nonostante la tiroide fetale sia capace di internalizzare autonomamente iodio a partire dalla dodicesima settimana gestazionale, un'elevata concentrazione di perclorato nel sangue materno può rendersi responsabile dell'inibizione del simporto NIS localizzato a livello placentare, con conseguente riduzione della disponibilità iodica per il feto. I risultati di questi studi, comunque, sono ancora molto controversi ed in molti casi discordanti tra loro [124][340].

L'anione perclorato è primariamente assunto mediante l'ingestione di cibo o acqua che lo contengono. Viene di solito ingerito mediante l'assunzione di vegetali commestibili o mediante carni provenienti da bestiame che a sua volta si è nutrito con cibi contenenti perclorato [340]. Dagli Anni '90 in poi, ad esempio, svariati studi condotti in tutto il Mondo hanno messo in luce la presenza di basse dosi di perclorato all'interno di svariate fonti alimentari, a cominciare dall'acqua potabile (tant'è vero che il perclorato è stato inserito nella lista di possibili contaminanti dell'acqua potabile da parte dell'EPA negli Stati Uniti), latte di mucca, cetrioli, lattuga, semi di soia, uova, vitamine, tabacco, pomodori, alfalfa, vino, birra [124].

Le concentrazioni di perclorato rilevate nel suolo e nelle acque del sottosuolo, per lo meno negli Stati Uniti, sono $< 4 \mu\text{g/L}$, ma nei siti industriali si possono raggiungere quote superiori a 400 mg/L [343].

Questo anione, una volta introdotto nell'organismo, ha un'emivita di circa 8 ore, non va incontro ad accumulo e non è metabolizzato, quindi è escreto in maniera pressoché inalterata per via renale; è ovviamente un agente gozzigeno ma non è mutageno, cancerogeno, reprotossico né immunotossico e l'organo più sensibile all'azione del perclorato è proprio la tiroide [340]. Ricordando l'importanza di una corretta omeostasi tiroidea per il metabolismo ed il buon funzionamento di vari organi ed apparati, nonché il ruolo fondamentale dello iodio internalizzato mediante il NIS nella sintesi degli ormoni tiroidei, è emerso che a dosi ambientali

o a basse dosi terapeutiche, il perclorato causa un'inibizione competitiva e reversibile dell'*uptake* di iodio da parte dei tireociti [344][345][346]. Il NIS trasporterebbe attivamente il perclorato all'interno della cellula, venendo impedita in questa maniera l'internalizzazione di iodio [340][347][348][124]. Mentre iodio e tiocianato vengono trasportati dal simporto insieme a due ioni Na^+ , il perclorato è trasportato dal NIS in maniera elettroneutrale con un solo ione Na^+ ; inoltre, il perclorato ha un'affinità per il NIS 30 volte maggiore rispetto allo iodio, per cui è in grado di determinare una inibizione reversibile dell'*uptake* iodico di 30 volte più potente rispetto allo stesso iodio [347][349][340].

Più nello specifico, i vari anioni monovalenti gozzigeni hanno una potenza relativa differente nell'essere concentrati a livello tiroideo o nell'inibire il trasporto dello iodio, tale per cui $\text{TcO}_4^- \geq \text{ClO}_4^- > \text{ReO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{BF}_4^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ [344][340].

Viste le sue proprietà il perclorato, in particolare il perclorato di potassio, era stato utilizzato a partire dagli Anni '50 come terapia per l'ipertiroidismo, assunto per via orale in dosi terapeutiche da centinaia di milligrammi/die fino ad un massimo di 2000 milligrammi/die (equivalenti a 20,5 mg/kg/die, considerando un adulto di 70 kg, mentre le dosi ambientali di perclorato raramente superano 0,000234 mg/kg/die) per un arco temporale di settimane, mesi o a volte anche più a lungo. Il perclorato di potassio veniva poi dismesso dal momento in cui si sono palesati effetti collaterali legati al suo impiego, in particolare l'induzione di agranulocitosi e anemia aplastica in 7 pazienti affetti da Morbo di Graves trattati con dosi di perclorato di potassio tra 400 e 1000 mg/die per un periodo dalle due alle venti settimane (*figura 19*); visto che la comparsa di questi gravi effetti collaterali correlati all'impiego di dosi in *range* terapeutico si è però verificata solo in quell'occasione, si è ipotizzato che in realtà il farmaco impiegato in quei sette pazienti fosse in qualche modo contaminato. Quindi, gli effetti avversi del perclorato sulla crasi ematica sono ancora oggetto di dibattito [339][340][344][350][351].

Study	Daily dosage (mg/d)	Body weight-adjusted daily dosage (mg/kg per day)	Length of treatment for each case	Effects
Hobson 1961 ⁵¹	800	11	14 w	Fatal aplastic anemia
	600	9	20 w	
Johnson and Moore 1961 ⁵²	1000	14	3 mo	Fatal aplastic anemia
	600	9	1 mo	
Fawcett and Clark 1961 ⁵³	600	9	5 mo	Fatal aplastic anemia
	400	6	1-2 mo	
Krevans et al. 1962 ⁵⁴	800	11	2 w	Fatal aplastic anemia
	600	9	2 mo	
	450	6	2 mo	
Gjemdal 1963 ⁵⁵	600	9	3 mo	Fatal aplastic anemia
	400	6	1 mo	
Barzilai and Sheinfeld 1966 ⁵⁶	1000	14	2 mo	Fatal aplastic anemia
	1000	14	Few mo	

Figura 19: schema di trattamento nei 7 pazienti deceduti per tossicità midollare verosimilmente indotta dal perclorato [339]

In ogni caso, l'impiego del perclorato non è scevro da altre tipologie di effetti avversi, anche se sicuramente meno gravi rispetto a quelli illustrati precedentemente, come nausea e disturbi gastrointestinali, comparsa di *rash*, febbre, linfadenopatia, alterazioni della funzionalità renale. Questi effetti avversi sono stati documentati con una diversa percentuale di insorgenza, essendo presenti ad esempio nel 3 – 4% dei pazienti trattati con 400 – 600 mg/die di perclorato di potassio e nel 16 – 18% dei pazienti trattati con una dose di 1000 – 2000 mg/die dello stesso farmaco [344][340].

Ad oggi il perclorato è impiegato ancora in alcuni Paesi in Europa e negli Stati Uniti per il trattamento di casi di tireotossicosi da amiodarone, per l'esecuzione del *thyroid discharge test* e in profilassi/terapia per l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato. Nell'ambito della tireotossicosi da amiodarone, il perclorato è somministrato singolarmente o in terapia combinata con il metimazolo o il propiltiouracile, tionamidi comunemente utilizzate per la terapia dell'ipertiroidismo: infatti, spesso la terapia con amiodarone non può essere interrotta, in quanto strettamente necessaria per la problematica cardiologica di fondo, e anche qualora fosse dismessa, avendo la molecola una lunga emivita, gli effetti dell'interruzione sull'omeostasi tiroidea non sarebbero rapidamente evidenti. A ciò bisogna aggiungere che spesso le dosi di tionamidi richieste per ottenere un controllo del profilo ormonale tiroideo sono molto alte, e che questa classe di farmaci vede come principale effetto collaterale associato al suo impiego l'induzione di una severa agranulocitosi, per cui la terapia in combinazione con il perclorato permette di ridurre l'internalizzazione di iodio da parte della tiroide e

soprattutto un aumento della sensibilità alla terapia di prima linea con tionamidi [183][352][339][118][124].

Affinché la produzione di ormoni tiroidei sia ridotta come effetto terapeutico dell'assunzione di perclorato, è fondamentale che il farmaco sia somministrato in dosi e tempi tali da indurre una inibizione reversibile dell'*uptake* di iodio sufficientemente impattante: è necessario che vengano superati i meccanismi omeostatici che l'asse ipotalamo – ipofisi – tiroide mette in atto per arginare la riduzione della quota di ormoni circolanti, i quali si racchiudono principalmente nell'aumento della secrezione di TSH da parte dell'adenoipofisi (cui consegue un aumento a valle della biodisponibilità ormonale) [340].

2.3.5 Profilassi e trattamento dell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato

Considerato il largo impiego delle indagini diagnostiche contrastografiche, l'elevata prevalenza nella popolazione di malattie tiroidee di base che possono dar luogo più frequentemente allo sviluppo di ipertiroidismo indotto dal contrasto iodato, nonché gli effetti potenzialmente deleteri di uno stato ipertiroideo in una fetta consistente della popolazione, ovvero gli anziani, soprattutto se affetti da comorbidity cardiovascolari, è consuetudine trattare l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato con tireostatici (tionamidi, di solito il metimazolo), in alcuni casi in combinazione con il perclorato di sodio. È ancora dibattuto, e dunque meritevole di un approfondimento con ulteriori studi, se usare questo stesso protocollo anche in profilassi, quindi prima della somministrazione del mezzo di contrasto iodato, specie in soggetti a rischio, ovvero pazienti con patologia tiroidea di base e/o anziani e/o cardiopatici [185]. Infatti, se l'ipertiroidismo indotto da iodio non sembra essere clinicamente rilevante in popolazioni di pazienti non selezionati per patologia o eutiroidei (per cui varie Linee Guida Europee hanno concluso che il monitoraggio di routine della funzione tiroidea prima della somministrazione di mezzo di contrasto iodato non è indicato nella popolazione generale [185][312]), nei pazienti geriatrici, in quelli con patologia tiroidea di base, in coloro che vivono in aree iodocarenti e soprattutto in coloro che non sono in grado di tollerare una disfunzione tiroidea,

ovvero i soggetti fragili e/o cardiopatici, è utile monitorare attentamente il profilo tiroideo basale e quello dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica, considerando che la somministrazione di una profilassi farmacologica può essere protettiva in questi pazienti ad alto rischio [312][187][353].

È pur vero che, nonostante lo screening della funzionalità tiroidea basale non sia raccomandato nella popolazione generale, in alcuni contesti è alta la probabilità di riscontrare nuove diagnosi di patologia tiroidea precedentemente misconosciuta: questo è molto frequente, ad esempio, nelle aree iodocarenti [185].

Ad ogni modo, anche se l'esecuzione dello screening della funzionalità tiroidea basale mediante dosaggio del TSH è raccomandata nei soggetti a rischio di cui sopra (cardiopatici, anziani), i suoi benefici non sono sempre stati dimostrati, in quanto l'aver una funzione tiroidea basale normale non esclude lo sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica: probabilmente una spiegazione a questo fenomeno potrebbe risiedere nel fatto che molti pazienti con noduli tiroidei autonomi possono avere livelli normali di TSH sierico [185][354].

L'esecuzione di indagini diagnostiche con mezzo di contrasto iodato è controindicata nei soggetti con ipertiroidismo clinico, ma qualora sia strettamente necessario eseguire questi accertamenti perché in condizioni di emergenza o perché non sono disponibili modalità diagnostiche alternative (ecografia, risonanza magnetica, TC senza mezzo di contrasto), è opportuno impostare la terapia con farmaci tireostatici (che inibiscono la sintesi ormonale tiroidea), considerando anche la possibile contemporanea assunzione di perclorato (che inibisce l'*uptake* di iodio) [187][185].

L'efficacia della premedicazione con tireostatici e/o perclorato prima dell'esecuzione di indagini con mezzo di contrasto iodato nei pazienti ad alto rischio di insorgenza di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato (ad esempio i pazienti con un ipertiroidismo subclinico endogeno) è dibattuta e rimane ancora molto controversa nella sua gestione [185]. L'ipertiroidismo subclinico non costituisce una controindicazione all'esecuzione di procedure radiologiche con mezzo di contrasto iodato, anche se è fortemente raccomandato che se ne studi l'eziologia servendosi di una valutazione specialistica endocrinologica: infatti, quadri di ipertiroidismo subclinico da autonomia tiroidea, quindi caratterizzati da un'elevata captazione scintigrafica tiroidea, sarebbero

associati ad un elevato rischio di evoluzione ad ipertiroidismo clinico in seguito all'esposizione al carico di iodio, mentre in pazienti con ipertiroidismo subclinico senza autonomia tiroidea (con normale captazione scintigrafica) il rischio di evoluzione ad ipertiroidismo clinico sarebbe minimo, e dunque la premedicazione potrebbe non trovare indicazione [185][355]. Attualmente, le Linee Guida Europee per la Gestione delle Disfunzioni Tiroidee da Mezzo di Contrasto Iodato non raccomandano il trattamento profilattico in tutti i pazienti ad alto rischio di insorgenza di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, ma solo in quelli per i quali gli eventuali effetti collaterali della terapia siano accettabili a fronte di benefici importanti, come coloro che non sarebbero in grado di tollerare le manifestazioni cliniche di un ipertiroidismo manifesto, ovvero pazienti con patologia tiroidea di base che determini un quadro di ipertiroidismo subclinico endogeno e/o anziani e/o cardiopatici, specie se ci si trova in aree iodocarenti; si raccomanda comunque che i pazienti a rischio di sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato siano monitorati dopo l'esecuzione della procedura contrastografica [185].

I protocolli impiegati in profilassi sono vari e riassumibili principalmente in tre indirizzi [185]. Secondo l'*Austrian Thyroid Association*, in pazienti ad alto rischio di sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato che necessitino di effettuare procedure contrastografiche in emergenza, la premedicazione deve essere eseguita somministrando 600 mg di solo perclorato prima della procedura, continuando poi con la somministrazione dello stesso farmaco con una posologia di 300mg per 3 volte die per i 7 – 14 giorni successivi, sottolineando che, quando possibile, la somministrazione del mezzo di contrasto iodato dovrebbe essere preceduta da una attenta valutazione endocrinologica [356]. Al contrario, in molti Paesi la premedicazione viene effettuata usando solo un tireostatico, di solito il metimazolo, con un dosaggio di 20 – 30 mg/die a partire dal giorno in cui si effettua la procedura contrastografica e continuando per i successivi 14 giorni [187]. Infine, una terza corrente di pensiero afferma che la co – somministrazione di metimazolo e perclorato potrebbe essere più efficace della somministrazione in monoterapia di questi due farmaci nel prevenire l'insorgenza dell'ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato [357][330].

Gli studi effettuati per valutare l'efficacia della premedicazione nel prevenire l'insorgenza di ipertiroidismo clinico indotto dal mezzo di contrasto iodato nei

pazienti ad alto rischio, ovvero quelli con ipertiroidismo subclinico endogeno, sono pochi, di cui solo tre sono prospettici, caratterizzati da una numerosità campionaria di massimo 90 pazienti circa, e disomogenei per protocolli farmacologici impiegati, infatti i protocolli impiegati in profilassi variano molto tra i diversi studi, sia per dose che per farmaco usato (in alcuni casi si impiega la terapia di combinazione, in altri metimazolo o perclorato in monoterapia); si tratta di studi realizzati nella maggior parte dei casi in Germania ed in Austria, e tutti e tre si sono focalizzati su pazienti esposti ad un carico di iodio in quanto sottoposti a coronarografia [185].

Per esempio, Fritzsche *et al.*, nel 1993, hanno realizzato uno studio prospettico relativo all'esecuzione della coronarografia in soggetti con ipertiroidismo subclinico; nello specifico, in questo studio prospettico sono stati selezionati 60 pazienti ospedalizzati in quanto cardiopatici che dovevano essere sottoposti a coronarografia e senza tireopatie in anamnesi. La valutazione del loro profilo tiroideo ha dimostrato la presenza di un quadro di ipertiroidismo subclinico, per cui 27 pazienti tra questi sono stati premedicati: si è evidenziato che una premedicazione di breve durata (per due giorni, ovvero quello dell'esecuzione dell'indagine e quello precedente) con 60 mg di metimazolo e 1 g di perclorato di sodio porta ad una riduzione del carico di iodio per la tiroide, rilevabile grazie alla presenza di una normale captazione di Tecnezio alla scintigrafia, e ad una escrezione urinaria di iodio normale tra le 4 e le 12 settimane successive alla coronarografia, mentre nei soggetti non trattati si è rilevata una ridotta captazione scintigrafica ed un'aumentata escrezione urinaria di iodio. I restanti 33 pazienti non sono stati sottoposti a premedicazione, ed in essi si è osservata una ridotta captazione scintigrafica tiroidea ed un'aumentata escrezione urinaria di iodio 12 settimane dopo l'esecuzione della coronarografia. Mentre tra i 27 premedicati un solo paziente ha comunque sviluppato ipertiroidismo clinico (3,7%, si trattava in realtà di un paziente che due settimane dopo la coronarografia ha effettuato un'angioplastica percutanea senza premedicazione), tra i 33 non premedicati i pazienti che hanno sviluppato ipertiroidismo clinico erano 3 (9%) [185][358].

Il secondo lavoro tra i più noti è quello di Nolte *et al.*, uno studio prospettico randomizzato realizzato nel 1996 su soggetti con ipertiroidismo subclinico ed autonomia tiroidea che sono stati ospedalizzati anch'essi in quanto dovevano essere sottoposti a coronarografia (in elezione), in cui si è indagata l'efficacia di

una premedicazione con 20 mg/die di metimazolo o 900 mg/die di perclorato di sodio in monoterapia. Nello specifico, criteri d'inclusione erano TSH < 0,4 μ U/ml, ormoni tiroidei in *range* di normalità, captazione tiroidea scintigrafica di Tecnezio > 1,1% (al fine di escludere pazienti che fossero stati esposti a carichi di iodio per altre cause), mentre criteri di esclusione erano la presenza di un quadro di ipertiroidismo clinico, adenoma tossico di notevoli dimensioni, tireopatia autoimmune, escrezione urinaria di iodio maggiore di 200 μ mol/mol creatinina, angina pectoris instabile, comorbidità che determinassero un Karnofsky score < 50%, età maggiore di 75 anni o minore di 40 anni, impiego di procedure con mezzo di contrasto iodato nei 6 mesi precedenti, terapia concomitante con ormone tiroideo, tireostatici o amiodarone. Dei 1177 soggetti ospedalizzati per coronarografia che sono stati screenati per questo lavoro, solo 51 (35 uomini e 16 donne), con un'età media di 63 anni, hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione descritti e sono stati effettivamente coinvolti nello studio. Tra di essi, il 25% dei pazienti mostrava un gozzo nodulare, il 67% un gozzo diffuso, mentre l'8% presentava una tiroide normale. Questi 51 pazienti sono stati suddivisi servendosi della randomizzazione in 3 gruppi, ognuno formato da 17 soggetti: i pazienti del gruppo 1 sono stati premedicati con 20 mg/die di metimazolo, quelli del gruppo 2 con 900 mg/die di perclorato di sodio (300 mg per 3/die), mentre il gruppo 3 è stato scelto come gruppo di controllo, i cui pazienti non sono stati sottoposti a premedicazione. La premedicazione è stata somministrata dal giorno precedente alla coronarografia per i 14 giorni successivi. Non sono stati osservati effetti collaterali correlati all'impiego di questi farmaci. I pazienti sono stati rivalutati a 30 giorni dalla coronarografia eseguendo la valutazione del profilo tiroideo, ioduria e indagini scintigrafiche. Il TSH continuava ad essere soppresso in buona parte dei pazienti; gli ormoni tiroidei erano elevati rispetto ai valori basali nel gruppo di controllo, seppur ancora nel *range* di normalità, mentre risultavano immutati rispetto al basale (quindi sempre nel *range* di normalità) nei due gruppi di pazienti trattati. I pazienti sono stati rivalutati anche successivamente, quindi oltre i 30 giorni dall'esecuzione della coronarografia: il TSH dei pazienti del gruppo di controllo continuava a decrescere, mentre nei pazienti premedicati esso era rimasto invariato o era addirittura aumentato in maniera significativa; tra i premedicati, un paziente trattato con metimazolo ed uno trattato con perclorato di sodio hanno comunque sviluppato ipertiroidismo

manifesto, mentre nel gruppo di controllo ciò si è verificato in due pazienti (in totale 4/51, ovvero il 7,8% dei pazienti reclutati nello studio, hanno sviluppato ipertiroidismo clinico indotto da mezzo di contrasto iodato). I valori di ormoni tiroidei di questi quattro pazienti erano solo lievemente aumentati, ed in nessuno di essi si è riusciti a individuare un possibile fattore di rischio (tra dimensioni del gozzo, età, quantità di mezzo di contrasto iodato somministrato, captazione scintigrafica del tecnezio ed escrezione urinaria di iodio) che potesse predire l'evoluzione a ipertiroidismo clinico in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato. La valutazione scintigrafica a 30 giorni dalla coronarografia ha evidenziato la presenza di alterazioni della captazione (intese sia come aumento che come riduzione della captazione) sia nei gruppi di pazienti premedicati che nel gruppo di controllo, essendo queste alterazioni minime nei premedicati. La scintigrafia effettuata oltre i 30 giorni ha invece messo in luce che in buona parte dei soggetti premedicati era presente una normale captazione scintigrafica, al contrario dei pazienti del gruppo di controllo, il cui *uptake* del tracciante era fortemente ridotto. Tutto questo indica che nei soggetti trattati la concentrazione di iodio intratiroidea non era aumentata rispetto al momento precedente la somministrazione del mezzo di contrasto iodato, mentre nei soggetti non trattati l'*uptake* di tecnezio era sostanzialmente soppresso, denotando un'aumentata concentrazione di iodio intratiroidea. Infine, a proposito della ioduria, in questo studio si è osservato che a 30 giorni dalla coronarografia l'escrezione urinaria di iodio era normale nei due gruppi di pazienti premedicati, mentre era significativamente aumentata nel gruppo di controllo; una seconda valutazione effettuata oltre i 30 giorni dall'esecuzione della coronarografia ha mostrato una normale escrezione urinaria di iodio nei soggetti premedicati, mentre nel gruppo dei controlli persisteva un'aumentata escrezione urinaria di iodio. Ciò sta ad indicare una eliminazione di iodio più efficace nei soggetti trattati. Gli Autori concludevano affermando che, se è vero che la premedicazione si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di quadri di tireotossicosi moderata, non si può asserire che i quadri di ipertiroidismo più severi siano pure scongiurati da questa premedicazione, considerato che questi hanno una patofisiologia non ancora del tutto chiara. Inoltre, visto che quadri di ipertiroidismo, seppur lievi, si sono verificati anche tra i premedicati, si suggeriva la necessità di ulteriori studi

futuri che indagassero la possibile efficacia di un protocollo di profilassi combinato con metimazolo e perclorato di sodio [330].

Nel terzo studio prospettico, del 2004, Fricke *et al.* hanno reclutato 91 pazienti (69 uomini e 22 donne, con un'età media di 65 anni) ospedalizzati al fine di essere sottoposti a coronarografia, che presentavano un quadro di ipertiroidismo sublinico endogeno, al fine di valutare il rischio di sviluppo di ipertiroidismo clinico da mezzo di contrasto iodato e se vi fosse una relazione tra questo rischio e la presenza di un quadro di autonomia tiroidea. Criteri di inclusione erano TSH < 0,3 mU/L, FT3 e FT4 in *range* di normalità. Criteri di esclusione erano la presenza di un quadro di tireopatia autoimmune (confermato dal riscontro di positività autoanticorpale), terapia concomitante con farmaci specifici per tireopatie o amiodarone, esecuzione di procedure con mezzo di contrasto iodato nei 3 mesi precedenti, insufficienza renale (creatinina > 1,5 mg/dL). Prima di essere reclutati nello studio, è stata raccolta l'anamnesi dei pazienti, è stata effettuata un'ecografia tiroidea ed una scintigrafia con tecnezio, e proprio in base ai valori di captazione scintigrafica è stato deciso se effettuare la premedicazione oppure no: i pazienti in cui non è stata effettuata la premedicazione (in totale 56 soggetti) erano quelli il cui studio scintigrafico non dimostrava la presenza di tessuto tiroideo autonomo, nello specifico si trattava dei pazienti con distribuzione omogenea del tracciante nella tiroide con captazione inferiore all'1,5% e TSH basale nel *range* 0,05 – 0,3 mU/L, oppure di quelli con distribuzione omogenea del tracciante nella tiroide con captazione inferiore all'1% e TSH basale < 0,05 mU/L oppure di quelli con captazione scintigrafica focale (stante ad indicare autonomia focale) inferiore all'1%; i restanti 19 pazienti non rientranti in questi criteri (quindi con una captazione scintigrafica maggiore), sono stati premedicati con 900 mg/die (300 mg per 3/die) di perclorato di sodio per due settimane, a partire da almeno tre ore prima rispetto all'esecuzione della coronarografia al fine di garantire la presenza di un'adeguata concentrazione ematica di farmaco al momento della procedura. Oltre al perclorato di sodio, nei pazienti con volume di tessuto tiroideo autonomo di 5 – 10 ml sono stati somministrati 20 mg/die di metimazolo per 7 giorni, mentre nei pazienti con volume di tessuto tiroideo autonomo > 10 ml la coronarografia è stata effettuata solo in coloro la cui condizione clinica ne richiedeva l'esecuzione in regime d'urgenza, per cui sono stati somministrati 60 mg/die di metimazolo per 7 giorni, scalando a 20 mg/die nei 7 giorni successivi.

In totale, tra i 19 pazienti premedicati, a 6 pazienti è stato somministrato il solo perclorato di sodio, mentre i restanti 13 sono stati trattati con un protocollo combinato di perclorato di sodio e metimazolo. Tra i pazienti non premedicati, quindi quelli in cui non era presente un quadro di autonomia funzionale tiroidea e dunque una captazione scintigrafica all'incirca $< 1\%$, nessuno ha sviluppato ipertiroidismo clinico da mezzo di contrasto iodato, come segnalato dalla presenza di livelli di ormoni tiroidei nei *range* di normalità a 14 e a 28 giorni dalla coronarografia; in questi stessi pazienti, l'escrezione urinaria di iodio si è rivelata essere più elevata rispetto ai premedicati al momento dell'inclusione nello studio, per poi risultare significativamente più bassa rispetto all'escrezione osservata nei premedicati a 14 e a 28 giorni. Al contrario, tra i 19 pazienti premedicati, 2 soggetti hanno sviluppato ipertiroidismo clinico da mezzo di contrasto iodato, essendo il primo un paziente con autonomia focale in cui la somministrazione della premedicazione era stata interrotta per l'insorgenza di effetti collaterali ed il secondo un paziente con un quadro di autonomia multifocale che aveva sviluppato comunque l'ipertiroidismo il giorno successivo a quello della coronarografia nonostante la premedicazione con perclorato; per questo secondo paziente si è dunque optato per la co – somministrazione di 40 mg/die di metimazolo, ed il protocollo combinato ha rapidamente ripristinato l'eutiroidismo. Questo studio ha dunque evidenziato il possibile ruolo della scintigrafia tiroidea nella stratificazione del rischio di insorgenza di ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato, essendo questo trascurabile nei quadri caratterizzati da un *uptake* del tracciante $< 1\%$ e quindi non caratterizzati da autonomia funzionale tiroidea. Inoltre, si è evidenziata la possibilità che un protocollo di profilassi combinato che preveda la somministrazione sia di perclorato di sodio che di metimazolo possa essere più efficace rispetto al perclorato in monoterapia nel prevenire l'ipertiroidismo da carico di iodio, considerando però che l'impiego di questi farmaci, già in monoterapia, è correlato alla possibile insorgenza di effetti collaterali, e che questo rischio potrebbe essere maggiore in caso di utilizzo combinato di entrambi [355].

Nel 2021 Pelewicz *et al.* hanno realizzato in Polonia un altro studio, retrospettivo, incentrato su 36 pazienti (15 uomini e 21 donne, età media di 68 anni) ospedalizzati in quanto cardiopatici che necessitavano di effettuare procedure diagnostiche/terapeutiche che prevedevano la somministrazione del mezzo di

contrasto iodato (coronarografia, TC, angioplastica coronarica, TAVI) ed in cui la valutazione del profilo tiroideo basale e a distanza, nonché lo studio ecografico della tiroide, avevano evidenziato un quadro di gozzo eutiroideo. Criteri di inclusione erano dunque eutiroidismo basale (inteso come TSH nel *range* di normalità, 0,27 – 4,20 μ IU/L), gozzo multinodulare o diffuso, somministrazione di mezzo di contrasto iodato, *follow up* del paziente di durata superiore alle 4 settimane successive le procedure contrastografiche. Criteri di esclusione erano l'essere affetti da Morbo di Graves – Basedow, terapia concomitante con ormoni tiroidei, glucocorticoidi, farmaci ad elevato contenuto di iodio (amiodarone), esecuzione di indagini che prevedessero somministrazione di mezzo di contrasto iodato nei 6 mesi precedenti. Tra i pazienti reclutati, 13 erano stati sottoposti a premedicazione, di cui 7 con solo perclorato di sodio (900 mg/die, suddivisi in 300 mg per 3/die) e 6 con una co – somministrazione di perclorato di sodio e metimazolo (20 – 40 mg/die), a partire dal giorno precedente a quello della procedura e per almeno 10 giorni successivi alla procedura per il perclorato, per i 14 giorni successivi per il metimazolo; i restanti 23 pazienti non erano stati premedicati. Non è stato documentato alcun effetto collaterale relativo all'impiego di questi farmaci in premedicazione. Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto iodato, si è osservata una riduzione del TSH nel gruppo dei non premedicati, mentre lo stesso non ha subito variazioni rispetto al valore basale nei premedicati; fT4 era significativamente più elevato nei non premedicati rispetto ai premedicati, mentre non si sono osservate variazioni statisticamente significative nei valori di fT3 tra i due gruppi. È stato osservato lo sviluppo di ipertiroidismo successivo alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato in 21 pazienti su 36 (58%), di cui 17 casi (47%) di ipertiroidismo manifesto e 4 casi (11%) di ipertiroidismo subclinico; lo sviluppo di ipertiroidismo clinico è stato osservato più frequentemente nel gruppo dei non premedicati (15 pazienti su 23, 65%) che in quello dei premedicati (2 pazienti su 13, 15%), e inoltre nessuno dei pazienti premedicati col protocollo combinato di perclorato di sodio e metimazolo ha sviluppato ipertiroidismo clinico, un solo paziente tra questi ha sviluppato un quadro subclinico. Infine, è stata rilevata l'insorgenza di ipotiroidismo subclinico in 2 pazienti. Interessante è il riscontro di volumi tiroidei più elevati in coloro che hanno sviluppato ipertiroidismo rispetto a coloro che sono rimasti eutiroidei dopo la somministrazione del mezzo di contrasto iodato, stando a indicare che

l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato è una possibile complicanza delle procedure contrastografiche che tende a verificarsi più frequentemente nei pazienti anziani con voluminoso gozzo multinodulare (che dunque si configura come un fattore di rischio), specialmente nelle aree iodocarenti. Per questo motivo, gli Autori consigliano di monitorare la funzione tiroidea di pazienti che rispondano a queste caratteristiche (anziani, cardiopatici, con gozzo) al basale e a due settimane dalla somministrazione del mezzo di contrasto iodato. Viene infine sottolineato che in pazienti anziani con gozzo e comorbidità cardiovascolari, qualora si renda necessaria l'esecuzione di procedure contrastografiche in emergenza, queste dovrebbero essere affiancate alla somministrazione della premedicazione (ricordando che la co – somministrazione di perclorato e metimazolo potrebbe essere più efficace rispetto agli stessi farmaci somministrati in monoterapia nel prevenire l'insorgenza di ipertiroidismo in seguito all'esposizione al carico di iodio), mentre nel caso in cui queste indagini possano essere eseguite in elezione, sarebbe opportuno che siano precedute da un'attenta valutazione endocrinologica [357].

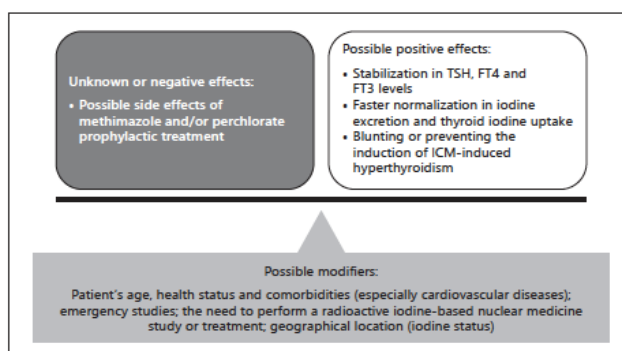


Figura 20: rischi e benefici del trattamento profilattico nei pazienti ad alto rischio di sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato [185]

Questi studi hanno messo in luce il ruolo protettivo del trattamento profilattico nei pazienti ad alto rischio nel prevenire l'evoluzione a ipertiroidismo clinico indotto da mezzo di contrasto iodato: la premedicazione, quando effettuata in pazienti ad alto rischio con ipertiroidismo subclinico riduce il carico di iodio alla tiroide, stabilizza la funzione tiroidea e previene lo sviluppo di ipertiroidismo clinico da mezzo di contrasto iodato, ma è anche gravata dalla possibile insorgenza di effetti collaterali relativi ai farmaci impiegati. Inoltre, tale trattamento in profilassi non è

efficace in tutti i pazienti in quanto, come evidenziato da questi stessi studi principali, qualche paziente sviluppa comunque ipertiroidismo (sebbene sia poco comune lo sviluppo di un ipertiroidismo clinico); infine, non sono disponibili dati sugli eventuali successi terapeutici a breve e lungo termine. La decisione finale sull'eventuale esecuzione della premedicazione è dunque calibrata sul singolo paziente, sulla sua età, le comorbidità (specie quelle cardiovascolari), l'entità del carico di iodio veicolato e l'eventuale necessità del paziente di essere sottoposto a procedure che prevedano l'utilizzo di radioiodio (*figura 20*) [185].

Ovviamente, in ogni paziente in cui venga diagnosticato l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, deve essere evitato un qualsiasi ulteriore eccesso di esposizione a iodio [308].

Lo screening della funzionalità tiroidea dopo la somministrazione del mezzo di contrasto non è raccomandato nella popolazione generale, anche se i pazienti devono essere informati della possibile insorgenza di ipo o ipertiroidismo e invitati a rivolgersi al proprio Curante qualora insorgano manifestazioni cliniche compatibili. Potrebbe invece essere utile la valutazione del profilo tiroideo 3 – 4 settimane dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica in soggetti in cui le manifestazioni di una disfunzione tiroidea iodio – indotta potrebbero rivelarsi di forte impatto, addirittura pericolose per la vita, come gli anziani e i cardiopatici [185].

A proposito, invece, del trattamento dell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, è fondamentale impostare un trattamento personalizzato per il singolo paziente, che si basi sulla presenza di segni e sintomi di ipertiroidismo e sulla loro gravità, nonché sulle caratteristiche del paziente, in particolare in relazione ad età e condizioni dell'apparato cardiovascolare: come già specificato, in buona parte dei casi l'ipertiroidismo indotto dal contrasto iodato è lieve/moderato e autolimitante, ma in alcuni soggetti può protrarsi anche per più di un anno (in particolare, i pazienti con pre – esistente gozzo multinodulare tossico molto esteso o con Morbo di Graves – Basedow sembrerebbero essere quelli maggiormente predisposti a sviluppare un disordine tiroideo iodio – indotto di maggiori gravità e durata). I provvedimenti terapeutici prevedono l'evitare, se possibile, la somministrazione di altri carichi di iodio, la somministrazione di β – bloccanti nei soggetti sintomatici al fine di alleviare quadri di iperattività adrenergica indotti dall'eccesso di ormoni tiroidei (tremore, ansia, agitazione,

tachicardia e palpitazioni), impiego di farmaci tireostatici (metimazolo più di frequente, carbimazolo o propiltiouracile) e/o di perclorato di sodio (a dosi non superiori ad 1 g/die, per minimizzare il rischio di insorgenza di effetti collaterali a carico del midollo osseo e del rene): la tiroide sottoposta ad un carico di iodio può essere meno responsiva alla terapia con tireostatici, per cui si potrebbero rendere necessarie dosi maggiori rispetto a quelle impiegate in altre forme di ipertiroidismo, con possibile insorgenza di effetti collaterali indotti da questa classe di farmaci. Quindi, analogamente a quanto studiato per molti casi di ipertiroidismo da amiodarone (che pure veicola un eccesso di iodio nell'organismo), una associazione di perclorato di sodio e di tireostatico permette di aumentare la sensibilità alla terapia con tireostatici, rendendone necessarie dosi minori, e di accelerare il controllo dell'ipertiroidismo (specie nei soggetti cardiopatici, in cui l'ipertiroidismo dovrebbe essere controllato il più rapidamente possibile) [185][183][359].

3. SCOPO DELLO STUDIO

Gli scopi dello studio sono:

1. Endpoint primario

- ❖ Valutare la sicurezza e l'efficacia della premedicazione per l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato con metimazolo e/o perclorato di sodio;

2. Endpoint secondari

- ❖ Individuare uno o più fattori di rischio che possano predire un peggioramento della funzione tiroidea del paziente in seguito a somministrazione del mezzo di contrasto iodato;
- ❖ Effettuare un'analisi dei costi, che permetta di identificare il trattamento profilattico con il miglior rapporto costo/beneficio.

4. MATERIALI E METODI

Pazienti

Il nostro studio è retrospettivo e ha incluso 61 pazienti tireopatici, di cui 35 femmine e 26 maschi ricoverati tra il 2013 ed il 2022 nell'U.O.C. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova in quanto affetti da patologie di natura cardiovascolare, quali valvulopatie, coronaropatie, aritmie cardiache e che, durante il ricovero, sono stati sottoposti a procedure radiologiche diagnostiche o interventistiche che prevedessero la somministrazione di mezzi di contrasto iodati; i pazienti sono stati reclutati tramite revisione delle consulenze endocrinologiche precedenti e/o successive alla procedura contrastografica.

Dei soggetti reclutati, 54 pazienti avevano una diagnosi di malattia tiroidea di base, di cui 17 con Morbo di Graves – Basedow, 37 con gozzo multinodulare (pretossico o tossico). Per i restanti 7 pazienti, non è stata

formulata una diagnosi eziologica chiara della tireotossicosi. La diagnosi di tireopatia è stata stabilita mediante valutazione specialistica endocrinologica, sulla base dei dati clinici, ecografici e biochimici.

Tutti i pazienti presentavano alcune comorbidità, prevalentemente di natura cardiovascolare, quali coronaropatia, valvulopatie, scompenso cardiaco congestizio.

Tra questi pazienti, alcuni hanno ricevuto una premedicazione per evitare o mitigare un eventuale ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, altri invece sono stati trattati dopo la procedura, quindi con un protocollo terapeutico, non in profilassi.

I dati relativi alla documentazione clinica di questi pazienti sono stati ottenuti utilizzando il software applicativo gestionale Galileo.

Per essere reclutati, i pazienti dovevano rispettare determinati criteri di inclusione ed esclusione:

CRITERI DI INCLUSIONE

- Pazienti ricoverati per patologie di natura cardiovascolare, quali valvulopatie, coronaropatie, aritmie cardiache, spesso con un quadro aggravato da fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, abitudine tabagica, dislipidemia, le quali abbiano richiesto un approccio diagnostico/terapeutico con indagini che prevedono la somministrazione di un mezzo di contrasto iodato per via parenterale (coronarografia, ventricolografia, cateterismo cardiaco, aortografia, arteriografia, angio – TC nell’ambito del protocollo *Transcatheter Aortic Valve Implantation* [TAVI], TC torace – addome, angio – TC cerebrali), per cui sia disponibile una valutazione del profilo tiroideo basale (TSH, fT4, fT3), ovvero prima dell’esecuzione delle procedure, nonché un *follow up* biochimico a distanza dalla somministrazione del mezzo di contrasto iodato;
- Che sono a rischio di sviluppare ipertiroidismo in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato perché già affetti da patologia tiroidea di base, più frequentemente gozzo multinodulare tossico/pre-tossico, adenoma tossico singolo (adenoma di Plummer),

Morbo di Graves – Basedow, ipertiroidismo subclinico (TSH < 0,5 mUI/L, fT4 e fT3 nella norma);

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Pazienti che hanno effettuato indagini radiologiche che prevedono la somministrazione di mezzo di contrasto iodato nei 90 giorni precedenti il ricovero;
- Pazienti in terapia precedente o concomitante con farmaci ad elevato contenuto di iodio, come l'amiodarone;
- Pazienti in terapia precedente o concomitante con glucocorticoidi;
- Pazienti in terapia concomitante con levotiroxina;
- Pazienti trattati durante il ricovero con dobutamina.

Analisi di laboratorio

Il dosaggio dei principali parametri di funzionalità tiroidea, ovvero TSH, fT3 e fT4, è stato ottenuto mediante metodo immunologico in chemiluminescenza con rutenio. Il dosaggio dei TRAB è stato invece effettuato tramite saggio immunologico con chemiluminescenza Maglumi®, Snibe Diagnostics. Inoltre, per il nostro studio si è resa necessaria anche la valutazione della creatinina plasmatica all'ingresso nella struttura ospedaliera. Si è fatto riferimento ai range di normalità, alla sensibilità analitica e ai coefficienti di variazione intra - assay e inter - assay forniti dall'U.O.C. di Medicina di Laboratorio dell'Azienda Ospedaliera di Padova, ovvero rispettivamente:

- TSH 0,2 – 4 mIU/L; 0,005 mIU/L; 3% e 8%;
- fT4 9 – 22 pmol/L; 0,30 pmol/L; 2% e 5%;
- fT3 3,9 – 6,8 pmol/L;
- TRAB < 1,5 IU/L; 0,28 IU/L; 4% e 3%;
- Creatinina plasmatica: 45 – 84 µmol/L nelle donne, 59 – 104 µmol/L negli uomini.

Per studiare il profilo tiroideo dei pazienti reclutati nello studio, si sono presi in considerazione TSH, fT4 e fT3 basali (dosati precedentemente alla prima somministrazione di mezzo di contrasto iodato) e gli stessi parametri biochimici dosati dopo la prima procedura contrastografica, la quale è stata presa come riferimento per i dosaggi successivi: nello specifico, sono stati raggruppati i profili tiroidei dosati a 4 – 10 giorni dalla prima procedura, a 11 – 30 giorni e oltre i 30 giorni dalla prima procedura.

Parametri antropometrici

La valutazione clinica dei pazienti ha incluso esame obiettivo, peso, altezza e calcolo del BMI secondo la formula $\text{peso (kg)}/\text{altezza}^2 \text{ (m}^2\text{)}$, e l'obesità è stata riconosciuta e classificata secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Premedicazione

Si considera come premedicazione per le procedure contrastografiche l'introduzione di una nuova terapia tireostatica con metimazolo e/o perclorato di sodio o l'aumento di una terapia tireostatica già in corso prima della somministrazione del mezzo di contrasto iodato. I pazienti già terapia tireostatica domiciliare e nei quali durante il ricovero non sia stato aumentato il dosaggio di metimazolo o non si introduca il perclorato di sodio prima della somministrazione di mezzo di contrasto iodato non sono stati considerati come pazienti che effettuano una premedicazione, in quanto essi mantengono esclusivamente la loro terapia d'ingresso.

Il nostro protocollo di premedicazione standard ha preveduto la somministrazione di metimazolo in associazione o meno al perclorato di sodio (la suddivisione dei pazienti per protocollo farmacologico è stata effettuata in maniera non randomizzata):

-
- il dosaggio di metimazolo è variabile sulla base della gravità dell'ipertiroidismo e/o dell'eventuale terapia tireostatica domiciliare con metimazolo;
 - il dosaggio di perclorato di sodio standard è di 600 mg/die, suddivise in tre somministrazioni da 200 mg (corrispondenti a 10 gocce), da iniziare, se possibile, 2 giorni prima della procedura contrastografica.

Analisi statistica

I dati dei pazienti arruolati nello studio sono stati inseriti all'interno di un Database realizzato servendosi del software Excel® e poi sono stati elaborati ricorrendo al software statistico MedCalc® (version 18.11.3).

Il Test di Kolmogorov – Smirnov è stato usato per valutare la distribuzione normale di ogni variabile. Tutti i parametri sono stati espressi come media \pm deviazione standard per le variabili con distribuzione normale e come mediana con Range Interquartile (IQR) per le variabili non distribuite normalmente.

I pazienti sono stati dicotomizzati e tricotomizzati per l'outcome finale (funzione tiroidea), definendo l'outcome dal punto di vista ematochimico mediante il confronto tra il profilo tiroideo basale (quindi antecedente la prima procedura contrastografica) ed il profilo tiroideo a 11 – 30 giorni dalla prima procedura. Per analisi statistiche in cui era necessario considerare un outcome dicotomizzato, i pazienti sono stati suddivisi in “peggiorati” o “stabili/migliorati”, avendo i primi un TSH ridotto e valori di fT4 e fT3 incrementati (pazienti in tireotossicosi), i secondi un TSH nel range di normalità/inalterato e ormoni tiroidei nel range di normalità/inalterati rispetto al profilo tiroideo basale. Infine, altre indagini statistiche hanno richiesto l'introduzione di un outcome tricotomizzato, ottenuto suddividendo i pazienti in “peggiorati”, “stabili” e “migliorati”: i “peggiorati” sono i pazienti con TSH ridotto e ormoni tiroidei aumentati

rispetto ai valori basali (pazienti in tireotossicosi), gli “stabili” sono i pazienti con profilo tiroideo inalterato rispetto alla condizione basale e i “migliorati” sono coloro che hanno un TSH aumentato e fT4 e fT3 in riduzione rispetto ai valori basali.

Il Test di Mann–Whitney e il Test Chi Quadro sono stati usati per comparare le caratteristiche cliniche e biochimiche tra il gruppo dei soggetti premedicati e di quelli non premedicati. Gli stessi test e il Test di Kruskal – Wallis sono stati utilizzati appropriatamente nell’analisi univariata relativa all’outcome finale. Abbiamo inoltre condotto un’analisi statistica del rischio relativo di sviluppo di tireotossicosi nei pazienti non premedicati rispetto ai premedicati.

È stato considerato statisticamente significativo un valore di $P < 0,05$.

5. RISULTATI

I pazienti reclutati nello studio sono 61 in totale, tra cui 35 femmine e 26 maschi; tra questi, 58 sono italiani e 3 stranieri residenti in territorio italiano, con un'età mediana al momento del ricovero di 72 anni (IQR 66 – 80).

Tra questi 61 pazienti, alcuni sono stati sottoposti ad un protocollo di premedicazione al fine di evitare lo sviluppo dell'ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato, altri no (*tabella I*). In particolare, 23 pazienti tra i soggetti reclutati sono stati sottoposti alla premedicazione: i farmaci impiegati nei pazienti a scopo profilattico sono stati il metimazolo e il perclorato di sodio (nome commerciale Irenat® Gocce, farmaco non registrato in Italia da utilizzare esclusivamente in ambito Ospedaliero previa importazione concordata con la Farmacia Ospedaliera dalla Germania). Questi due farmaci sono stati usati in monoterapia o in co – somministrazione. Tra coloro che non sono stati premedicati (n = 38) sono stati osservati dei casi di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato che sono stati trattati col solo metimazolo o con metimazolo in combinazione con il perclorato di sodio o con la sola osservazione. Nessun paziente, né tra coloro che sono stati premedicati né tra coloro che sono stati trattati solo successivamente all'insorgenza di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, ha sviluppato effetti collaterali tra quelli classicamente descritti in Letteratura in relazione all'impiego di metimazolo e/o di perclorato di sodio.

Si è verificato un unico decesso: si tratta di un paziente con patologia tiroidea pregressa e ipertiroidismo conclamato al momento del ricovero, per il quale non è stata ritrovata documentazione relativa all'eventuale esecuzione di terapia tireostatica domiciliare, sottoposto ad una sola procedura contrastografica. Ha ricevuto premedicazione con protocollo standard combinato di metimazolo e perclorato di sodio, a partire dai due giorni precedenti l'esecuzione dell'indagine.

	Premedicazione		Totale
	Sì N (%)	No N (%)	
Perclorato di sodio	1 (4%)	0 (0%)	1
Metimazolo	5 (22%)	29 (76%)	34
Metimazolo + Perclorato di sodio	17 (74%)	5 (13%)	22
Sola osservazione	0 (0%)	4 (11%)	4
Totale	23	38	61

Tabella I: terapie utilizzate nei pazienti in studio che sono stati o meno sottoposti a premedicazione per ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato

La stragrande maggioranza dei pazienti è stata sottoposta, durante il ricovero, ad un'unica procedura contrastografica (n = 31, 51%). 19 pazienti (31%) sono stati sottoposti a due procedure contrastografiche; 9 pazienti (15%) a tre procedure e 2 pazienti (3%) sono stati sottoposti a quattro procedure.

Per calcolare la quantità di iodio somministrata ai pazienti durante ogni procedura con mezzo di contrasto iodato, è stato moltiplicato il contenuto di iodio per millilitro di contrasto per il numero di millilitri di mezzo di contrasto somministrati. Tra i mezzi di contrasto utilizzati vi sono Visipaque™ 320, Omnipaque™ 350, Xenetix™ 350, i quali contengono, rispettivamente, 320, 350 e 350 mg di iodio per ml.

Le caratteristiche dei pazienti cardiologici ad alto rischio coinvolti nello studio sono mostrate in *tabella II*.

37/61 pazienti (61%) sono eutiroidei al controllo basale, prima della prima procedura contrastografica. Di questi, 7 hanno sviluppato un ipertiroidismo (19%): 4/7 (57%) un ipertiroidismo subclinico, 3/7 (43%) un ipertiroidismo clinico.

	N	%
Età (mediana; [IQR])	72 aa [66 – 80]	
Genere		
Maschi	26	43%
Femmine	35	57%
Altezza (mediana; [IQR])	166 cm [160 – 175]	
Peso (media \pm DS)	73,64 kg \pm 13,88	
BMI (media \pm DS)	26,35 kg/m ² \pm 4,22	
fT3 basale (mediana; [IQR])	4,22 pmol/L [3,52 – 5,33]	
fT4 basale (mediana; [IQR])	17,05 pmol/L [13,91 – 21,58]	
TSH basale (mediana; [IQR])	0,51 mIU/L [0,05 – 1,42]	
fT3 post 1 (media \pm DS)	4,02 pmol/L \pm 1,36	
fT4 post 1 (mediana; [IQR])	17,51 pmol/L [14,22 – 19,11]	
TSH post 1 (mediana; [IQR])	0,63 mIU/L [0,02 – 1,89]	
fT3 post 2 (media \pm DS)	3,95 pmol/L \pm 1,42	
fT4 post 2 (media \pm DS)	16,49 pmol/L \pm 5,13	
TSH post 2 (mediana; [IQR])	0,21 mIU/L [0,02 – 0,94]	
fT3 post 3 (mediana; [IQR])	4,07 pmol/L [3,68 – 5,14]	
fT4 post 3 (mediana; [IQR])	14,87 pmol/L [11,16 – 16,67]	
TSH post 3 (mediana; [IQR])	1,63 mIU/L [0,68 – 3,38]	
TRAB (mediana; [IQR])	4,5 IU/L [2,7 – 7,3]	
Creatinina plasmatica (mediana; [IQR])	74,00 μ mol/L [59,00 – 95,25]	
Giorni totali profilassi con perclorato di sodio (mediana; [IQR])	10,00 gg [7,00 – 13,75]	
Dosaggio consigliato di perclorato di sodio (mediana; [IQR])	600,00 mg/die [600,00 – 600,00]	
Dosaggio di Metimazolo (mediana; [IQR])	5 mg/die [3 – 10]	
Numero di procedure contrastografiche effettuate per singolo paziente		
1	31	51%
2	19	31%
3	9	15%
4	2	3%
Iodio totale somministrato (media \pm DS)	84584,10 mg \pm 45816,09	

Tabella II: Caratteristiche dei pazienti cardiopatici ad alto rischio coinvolti nello studio. Post 1: TSH, fT4 e fT3 a 4 – 10 giorni dalla prima procedura contrastografica; Post 2: TSH, fT4 e fT3 a 11 – 30 giorni dalla prima procedura contrastografica; Post 3: TSH, fT4 e fT3 oltre 30 giorni dalla prima procedura contrastografica. TRAB: anticorpi anti – recettore del TSH.

Analisi univariata dei fattori di rischio per lo sviluppo/peggiornamento dell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato

Tricotomizzando i pazienti per l'outcome finale (inteso come andamento della funzione tiroidea valutato nella finestra tra gli 11 e i 30 giorni dalla prima procedura), abbiamo eseguito un'analisi univariata, mostrata in *tabella III*.

	Stabili n = 35	Migliorati n = 17	Peggiorati n = 9	P
Età (mediana; [IQR])	71 aa [66 – 80]	80 aa [65 – 84]	68 aa [67 – 77]	NS
Genere				
Maschi	16 (62%)	6 (23%)	4 (15%)	NS
Femmine	19 (54%)	11 (32%)	5 (14%)	
BMI (mediana; [IQR])	27,80 kg/m ² [23,55 – 31,00]	24,60 kg/m ² [22,53 – 29,15]	25,90 kg/m ² [23,35 – 26,98]	NS
Numero di procedure contrastografiche				
1	18 (52%)	8 (47%)	5 (56%)	
2	12 (34%)	7 (41%)	0 (0%)	NS
3	4 (11%)	2 (12%)	3 (33%)	
4	1 (3%)	0 (0%)	1 (11%)	
Iodio totale somministrato (mediana; [IQR])	73000,00 mg [50240,00 – 112000,00]	80000,00 mg [42362,50 – 102800,00]	102450,00 mg [37760,00 – 134400,00]	NS
Creatinina plasmatica (mediana; [IQR])	76,00 µmol/L [68,00 – 94,25]	59,00 µmol/L [54,75 – 72,75]	100 µmol/L [70,50 – 112,50]	0,03
TSH basale (mediana; [IQR])	1,04 mIU/L [0,24 – 1,47]	0,02 mIU/L [0,01 – 0,08]	1,13 mIU/L [0,45 – 2,24]	0,000003
ft4 basale (mediana; [IQR])	16,56 pmol/L [13,74 – 19,15]	23,00 pmol/L [17,13 – 28,22]	14,77 pmol/L [12,09 – 18,50]	0,007
ft3 basale (mediana; [IQR])	4,23 pmol/L [3,27 – 4,85]	5,69 pmol/L [3,66 – 7,81]	4,06 pmol/L [3,76 – 4,26]	NS

Giorni totali terapia con Perclorato di sodio (mediana; [IQR])	13,00 gg [9,00 – 15,50]	7,00 gg [7,00 – 11,00]	9,00 gg [7,50 – 9,75]	NS
Giorni totali terapia con Metimazolo (mediana; [IQR])	12,00 gg [7,00 – 23,50]	14,00 gg [10,75 – 20,00]	15,00 gg [10,50 – 23,25]	NS
Dosaggio consigliato di Perclorato di sodio (mediana; [IQR])	600,00 mg/die [600,00 – 600,00]	600,00 mg/die [600,00 – 600,00]	600,00 mg/die [600,00 – 600,00]	NS
Premedicazione per procedura contrastografica				
Sì	13 (57%)	9 (39%)	1 (4%)	0,01
No	22 (58%)	8 (21%)	8 (21%)	

Tabella III: Analisi univariata dei fattori di rischio per l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato in pazienti cardiopatici ad alto rischio.

Gli unici fattori di rischio associati ad un peggioramento statisticamente significativo della funzione tiroidea post somministrazione di mezzo di contrasto iodato sono:

- La creatinina plasmatica all'ingresso (*grafico I*): i pazienti che rimangono stabili o che migliorano hanno una creatinina plasmatica mediana minore rispetto a quella di coloro che peggiorano ($P = 0,03$);

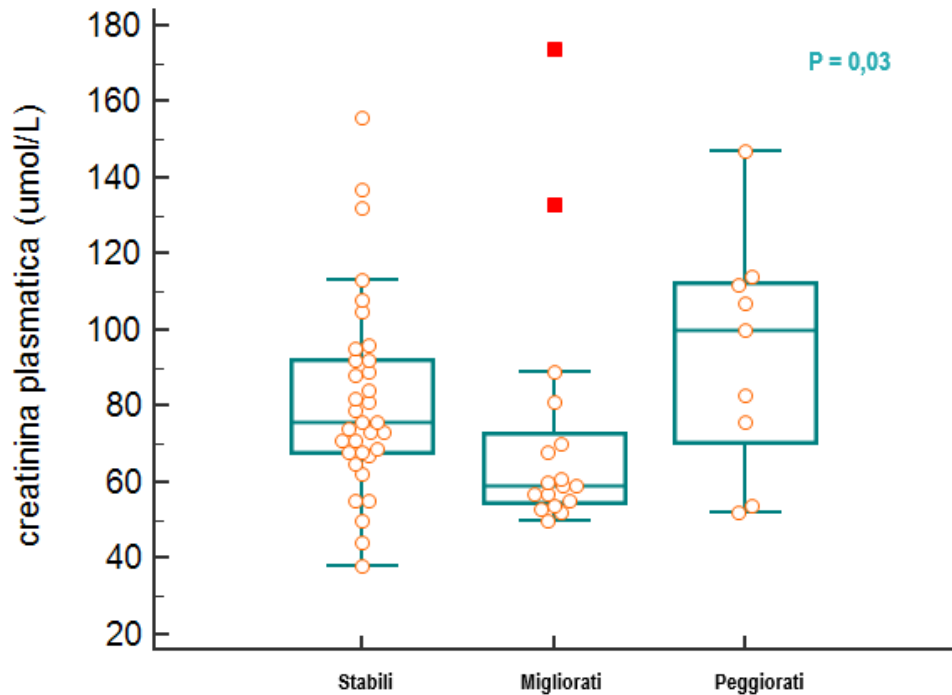


Grafico I: confronto dei valori mediani di creatinina plasmatica sulla base dell'outcome (test di Kruskal – Wallis)

- La premedicazione (*grafico II*): tra i premedicati, è statisticamente maggiore la quota di pazienti che migliorano ed è minore la quota di pazienti che peggiora rispetto ai non premedicati ($P = 0,01$);

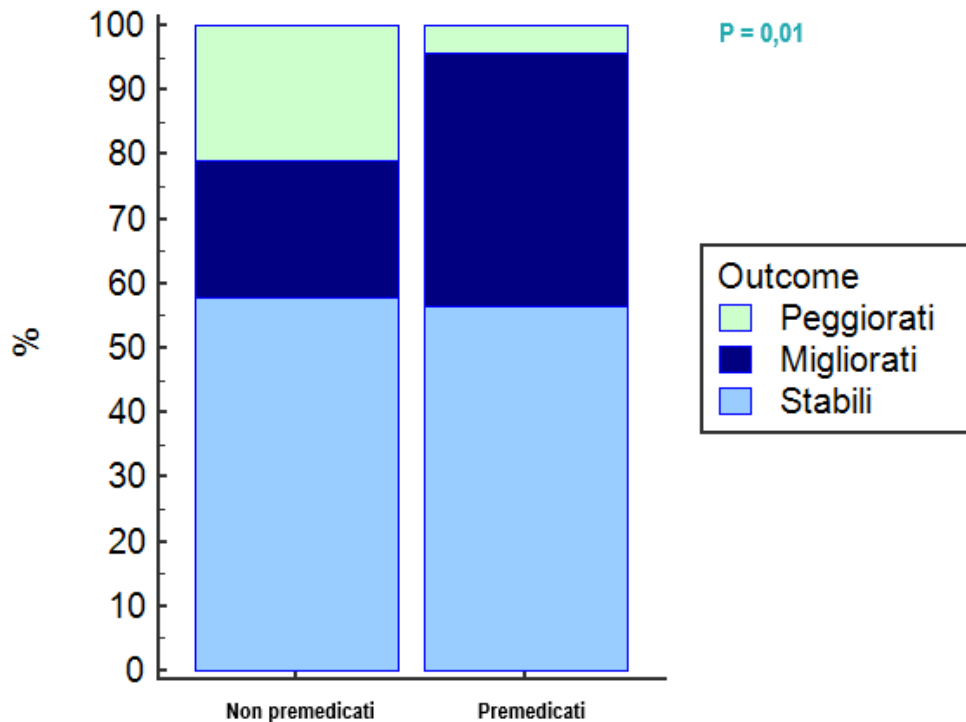


Grafico II: impatto della premedicazione sull'outcome

- Il TSH basale (*grafico III*): il TSH basale mediano è più basso nei pazienti che poi hanno un outcome migliore, a prescindere che in essi venga attuata la premedicazione oppure che li si tratti dopo le procedure contrastografiche per l'insorgenza o il peggioramento dell'ipertiroidismo ($P = 0,000003$);

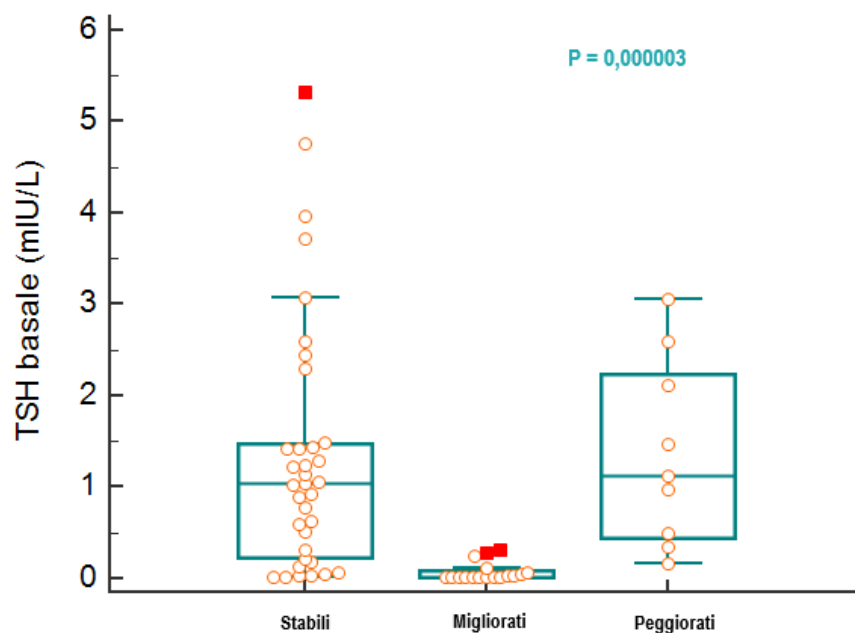


Grafico III: confronto dei valori di TSH basale nei gruppi con diverso outcome (Test di Kruskal Wallis)

- fT4 basale (*grafico IV*): fT4 basale mediano è più alto nei pazienti che poi hanno un outcome migliore, a prescindere dal fatto che facciano la premedicazione oppure no ($P = 0,007$)

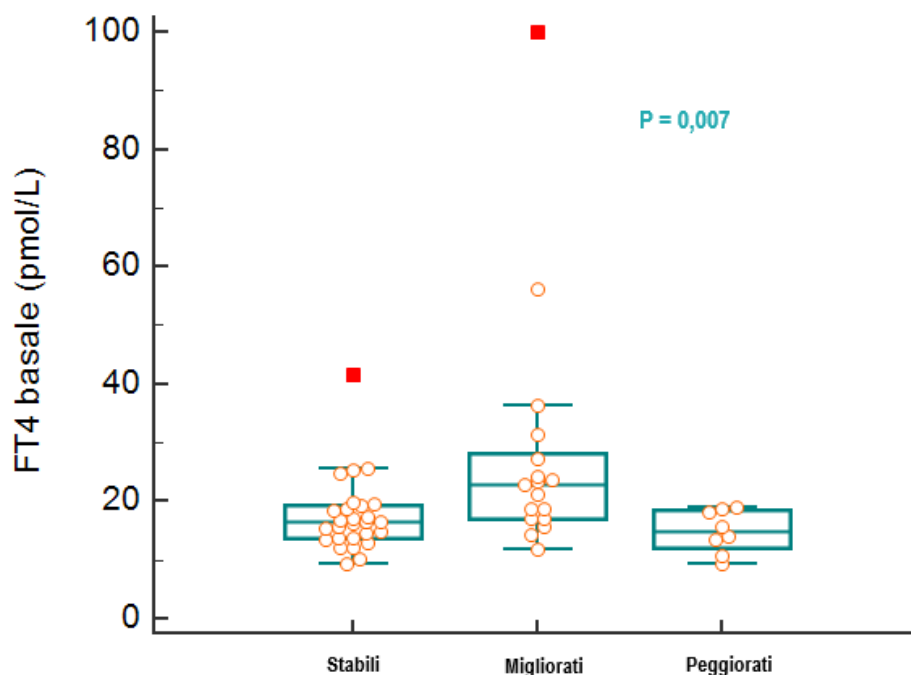


Grafico IV: confronto dei valori di fT4 basale nei gruppi con diverso outcome (Test di Kruskal Wallis)

Facendo una sottoanalisi per i pazienti già in terapia domiciliare con metimazolo per la pre – esistenza di patologia ipertiroidica (Morbo di Graves – Basedow o Gozzo Multinodulare pretossico/tossico), nei pazienti sottoposti a premedicazione si osservano un numero minore di casi di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato (*grafico V*), con tendenza alla significatività statistica ($P = 0,06$).

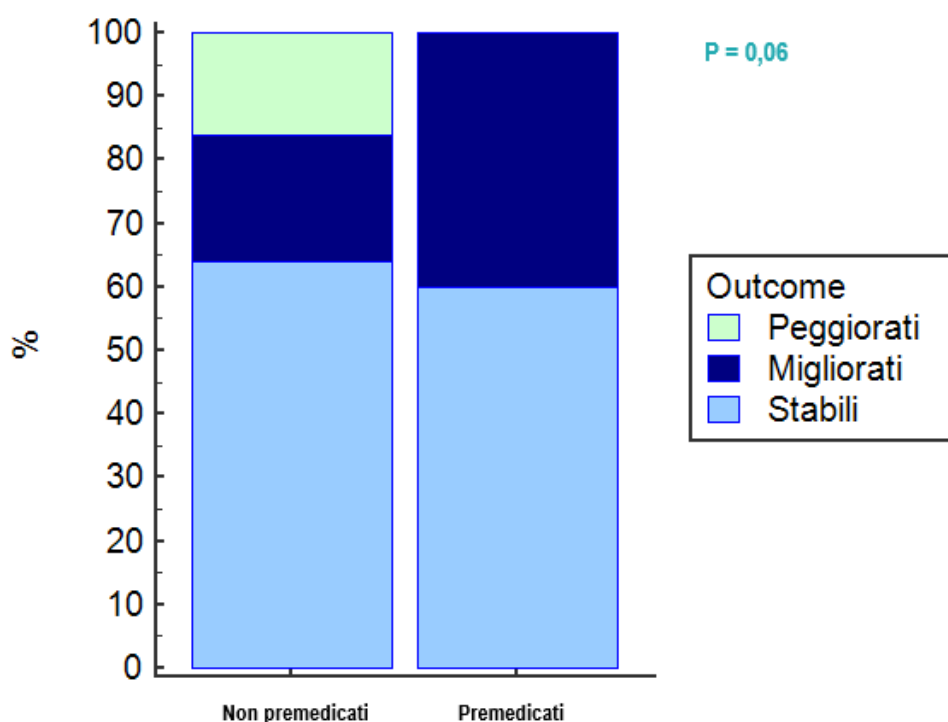


Grafico V: outcome dei pazienti in terapia tireostatica domiciliare sottoposti o meno a premedicazione.

Sottoanalizzando i pazienti premedicati, la scelta del tipo di premedicazione (metimazolo o metimazolo + perclorato di sodio) non impatta sull'outcome finale ($P = 0,42$). Abbiamo ottenuto lo stesso risultato anche per i pazienti naïve (in ipertiroidismo subclinico o clinico non in trattamento, $P = 0,57$).

Vista l'assenza di una differenza statisticamente significativa nell'outcome ottenuto con le diverse tipologie di premedicazione, e ricordando che non si sono osservati effetti collaterali per entrambe le tipologie di farmaco (metimazolo e perclorato di sodio), sia in monoterapia che in co – somministrazione, si è effettuata un'analisi dei costi per comprendere quale protocollo profilattico potesse risultare un'opzione più vantaggiosa da un punto di vista economico: un solo paziente è stato premedicato in monoterapia con perclorato di sodio, mentre i restanti 22 sono stati trattati con solo metimazolo o con una co – somministrazione di metimazolo e perclorato di sodio, per cui l'analisi dei costi si è soffermata sul confronto di questi due principali protocolli di profilassi.

Partendo dai soggetti che fanno premedicazione esclusivamente con metimazolo ($n = 5$), il costo di questo protocollo farmacologico viene così calcolato, tenendo presente che in Italia una compressa di metimazolo ha un prezzo di 0,058 Euro e contiene una dose di principio attivo pari a 5 mg:

$$\begin{aligned} & \text{Numero Mediano}^a \text{ di giorni della premedicazione con Metimazolo x Dose} \\ & \text{Media}^b \text{ di Metimazolo impiegata} = [20 \text{ gg (IQR } 19 - 27)] \times [15 \text{ mg } (\pm \text{ DS } 10)] \\ & = 20 \text{ gg} \times 15 \text{ mg} = 20 \text{ gg} \times 3 \text{ cp}^c = 20 \text{ gg} \times (0,058 \text{ Euro} \times 3) = \underline{\underline{3,48 \text{ Euro}}} \end{aligned}$$

^a: Ci si riferisce al numero mediano di giorni di somministrazione del metimazolo in quanto questa variabile non ha una distribuzione normale;

^b: Ci si riferisce alla dose media di metimazolo impiegato per la premedicazione in quanto questa variabile mostra una distribuzione normale;

^c: "cp" sta per compresse.

In riferimento invece ai soggetti che fanno premedicazione con metimazolo + perclorato di sodio ($n = 17$), considerando che il prezzo di una confezione di perclorato di sodio in gocce nella forma farmaceutica 300 mg/ml x 40 ml è di 12,50 Euro e ricordando che solitamente si somministrano 10 gocce di farmaco (corrispondenti a 200 mg di principio attivo) per tre volte al giorno, per un totale di 600 mg/die, il costo di questo protocollo di premedicazione è così calcolato:

$$\begin{aligned}
 & \text{(Numero mediano}^a \text{ di giorni di premedicazione con Metimazolo x Dose} \\
 & \text{media}^b \text{ di Metimazolo impiegata) + (Numero mediano}^c \text{ di giorni di} \\
 & \text{premedicazione con Perclorato di sodio x Dose mediana}^d \text{ di Perclorato di} \\
 & \text{sodio impiegata) = \{[13 \text{ gg (IQR 8 - 20)}] \times [11 \text{ mg}^e (\pm \text{DS } 7 \text{ mg})]\} + \{[10 \text{ gg} \\
 & \text{(IQR 7 - 14)}] \times [600 \text{ mg (IQR 600 - 600)}]\} = [13 \text{ gg} \times (11\text{mg}/5\text{mg}^f)] + [10 \text{ gg} \times \\
 & 600 \text{ mg}] = (13 \text{ gg} \times 2,2 \text{ cp}) + (10 \text{ gg} \times 600 \text{ mg}) = [13 \text{ gg} \times (0,058 \text{ Euro} \times 2,2)] + \\
 & (10 \text{ gg} \times 2 \text{ ml}^g) = 1,66 \text{ Euro} + 6,25 \text{ Euro} = \underline{7,91 \text{ Euro}}
 \end{aligned}$$

^{a/c/d}: Ci si riferisce al numero mediano di giorni di premedicazione con metimazolo, di giorni di premedicazione con perclorato di sodio e alla dose mediana di perclorato di sodio impiegata in quanto queste variabili non hanno una distribuzione normale;

^b: Ci si riferisce alla dose media di metimazolo impiegato in quanto questa variabile ha una distribuzione normale;

^e: Si è approssimata a 11 mg la dose media di metimazolo (originariamente indicata come 10,95 mg);

^f: Si ricorda che 5 mg è la quantità di principio attivo contenuta in una compressa di metimazolo;

^g: visto che la forma farmaceutica di perclorato di sodio impiegata è 300 mg/ml (300 mg di principio attivo per ml di prodotto), e ricordando che si somministrano 10 gocce (corrispondenti a 200 mg di perclorato di sodio) x 3/die, ovvero 600 mg/die in totale, ciò significa che in totale ad ogni paziente si somministrano 2 ml di perclorato di sodio. La confezione di farmaco contiene 40 ml di prodotto, al prezzo di 12,50 euro, 2 ml di perclorato di sodio avranno un costo di 0,625 Euro.

Al fine di effettuare un'analisi multivariata per individuare i fattori di rischio indipendenti in grado di predire lo sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, è stato necessario dicotomizzare i pazienti per peggioramento della funzione tiroidea. All'analisi univariata (*tabella IV*):

	Peggiorati n = 9 (%)	Migliorati/stabili n = 52 (%)	P
Età (mediana; [IQR])	68,00 aa [66,50 - 76,75]	72,50 aa [65,50 - 81,00]	0,30
Genere			
Maschi	4 (15%)	22 (85%)	0,81
Femmine	5 (14%)	30 (86%)	
BMI (media \pm DS)	25,61 kg/m ² \pm	26,49 kg/m ² \pm 4,45	0,57

	2,79		
Numero di procedure contrastografiche			
1	5 (56%)	26 (50%)	NS
2	0	19 (37%)	
3	3 (33%)	6 (11%)	
4	1 (11%)	1 (2%)	
Iodio totale somministrato (media ± DS)	104876, 67 mg ± 68036, 43	80894,55 mg ± 40965,54	0,24
Creatinina plasmatica (mediana; [IQR])	100,00 µmol/L [70,50 – 112,50]	72,00 µmol/L [59,00 – 90,50]	0,16
TSH basale (mediana; [IQR])	1,13 mIU/L [0,45 – 2,24]	0,32 mIU/L [0,04 – 1,27]	0,07
fT4 basale (mediana; [IQR])	14,77 pmol/L [12,09 – 18,51]	17,16 pmol/L [14,47 – 23,42]	0,11
fT3 basale (mediana; [IQR])	4,06 pmol/L [3,76 – 4,26]	4,31 pmol/L [3,51 – 5,67]	0,32
Giorni totali terapia con Perclorato di sodio (mediana; [IQR])	9,00 gg	10,00 gg [7,00 – 14,00]	0,46
Giorni totali terapia con Metimazolo (mediana; [IQR])	15,00 gg	14,00 gg [7,75 – 20,00]	0,73
Dosaggio consigliato di Perclorato di sodio (mediana; [IQR])	600,00 mg/die	600,00 mg/die [600,00 – 600,00]	0,78
Premedicazione per procedura contrastografica			
Sì	1 (4%)	22 (96%)	0,02
No	8 (21%)	30 (79%)	

Tabella IV: Analisi univariata dei fattori di rischio per peggioramento della funzione tiroidea post somministrazione di mezzo di contrasto iodato in pazienti cardiopatici ad alto rischio.

L'unico fattore di rischio che impatta in maniera statisticamente significativa ($P = 0,02$) sul peggioramento in senso ipertiroidico è il non aver effettuato la premedicazione (qualsiasi essa sia), infatti la quota di pazienti la cui funzione tiroidea peggiora dopo l'esecuzione della procedura contrastografica è minore tra i premedicati rispetto ai non premedicati (*grafico VI*).

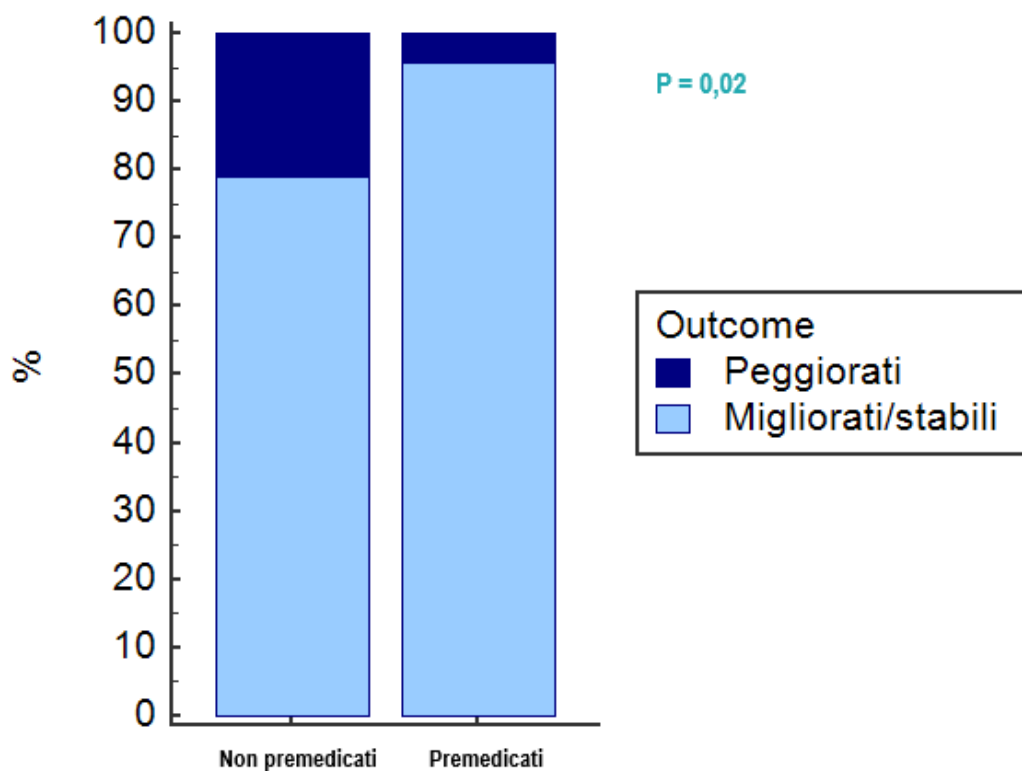


Grafico VI: differenze nell'outcome tra i premedicati e i non premedicati

Anche dicotomizzando i pazienti sottoposti a premedicazione per l'outcome, si è rilevato che non vi è differenza statisticamente significativa sulla base della tipologia di premedicazione somministrata ($P = 0,69$).

Rischio relativo di sviluppo di ipertiroidismo

	Premedicazione		
	No	Si	
Stabili/migliorati	30	22	52 (85,2%)
Peggiorati	8	1	9 (14,8%)
	38	23	61

Abbiamo calcolato il rischio relativo di sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato, riscontrando un rischio di quasi 5 volte superiore (RR 4,8, IC 95%, 1,2 – 20,1; P = 0,03) nei pazienti non sottoposti a premedicazione.

Evoluzione del profilo tiroideo nei premedicati e nei non premedicati dopo l'esecuzione della prima procedura contrastografica

Utilizzando il Test di Wilcoxon per dati appaiati si è potuto osservare che non vi sono differenze statisticamente significative tra TSH basale e TSH a 11 – 30 giorni né nei non premedicati (P = 0,67), né nei premedicati (P = 0,50). Vi è, però, una differenza statisticamente significativa nei premedicati (P = 0,007) tra TSH basale e TSH oltre i 30 giorni dalla prima procedura contrastografica, essendo la mediana del TSH basale più bassa della mediana del TSH dosato oltre i 30 giorni (*grafico VII*); ciò non è stato riscontrato nei non premedicati (P = 0,14).

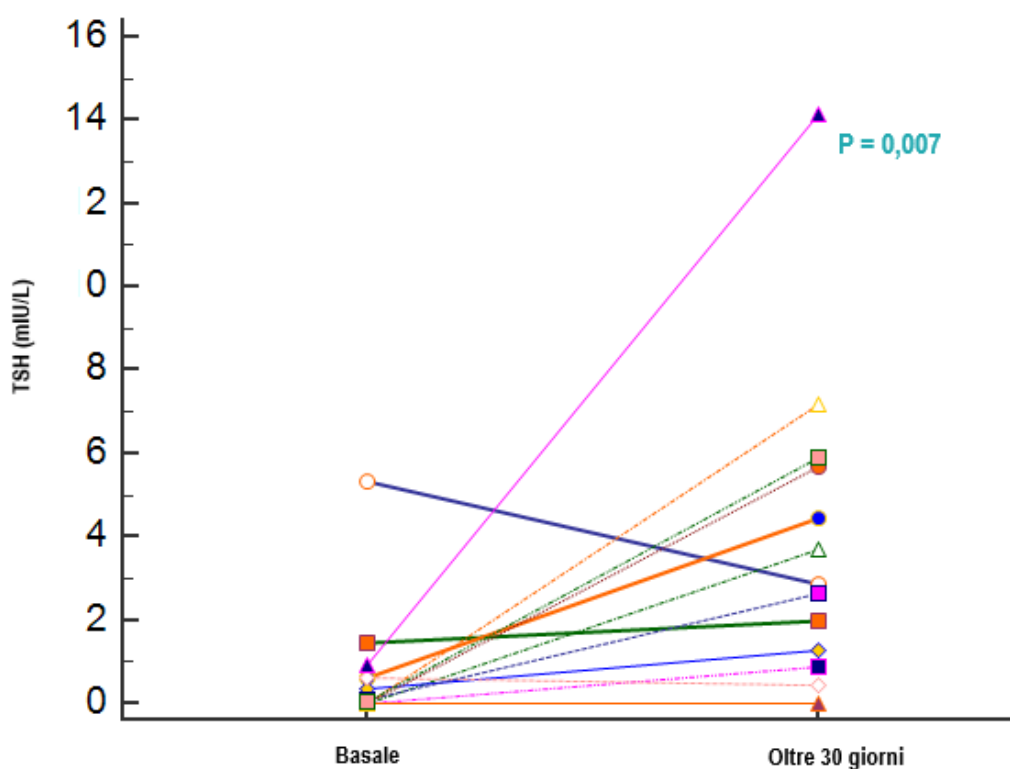


Grafico VII: differenza tra TSH basale e TSH oltre i 30 giorni nei pazienti premedicati

Anche tra fT4 basale e fT4 a 11 – 30 giorni nei non premedicati non vi è differenza statisticamente significativa (P = 0,28). Al contrario, nel gruppo dei premedicati, vi è una differenza statisticamente significativa tra fT4 basale e fT4 a

11 – 30 giorni ($P = 0,0002$), essendo l'fT4 basale mediano più alto di quello a 11 – 30 giorni (*grafico VIII*).

Inoltre, sempre nei premedicati, vi è differenza statisticamente significativa ($P = 0,006$) tra fT4 basale e fT4 oltre i 30 giorni dalla prima procedura, essendo l'fT4 basale mediano maggiore dell'fT4 mediano oltre i 30 giorni (*grafico IX*). Questo non è osservabile nei non premedicati ($P = 0,41$).

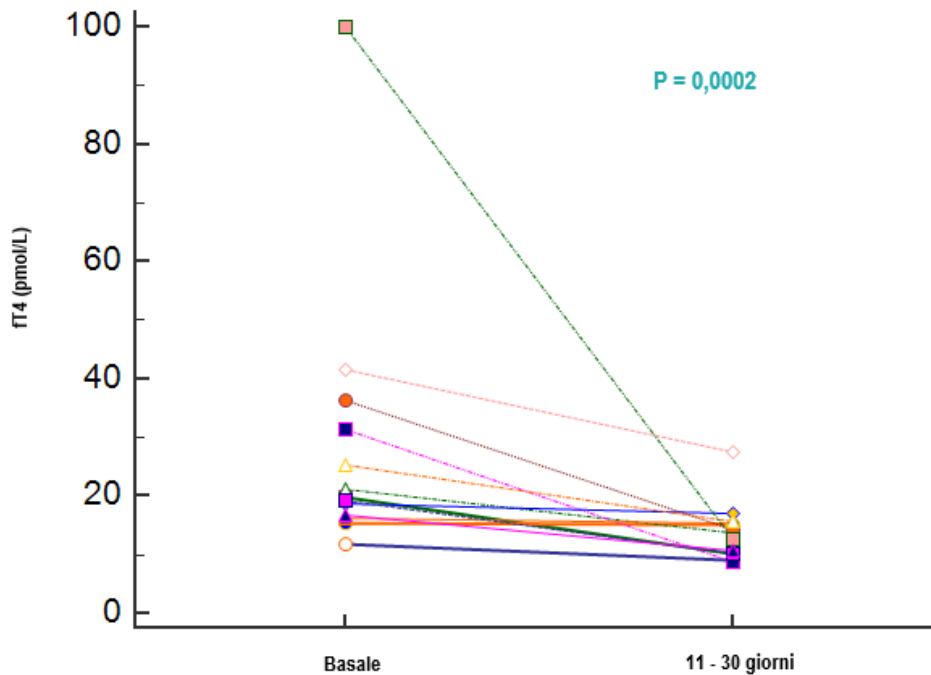


Grafico VIII: differenza tra fT4 basale e fT4 a 11 – 30 giorni nei pazienti premedicati

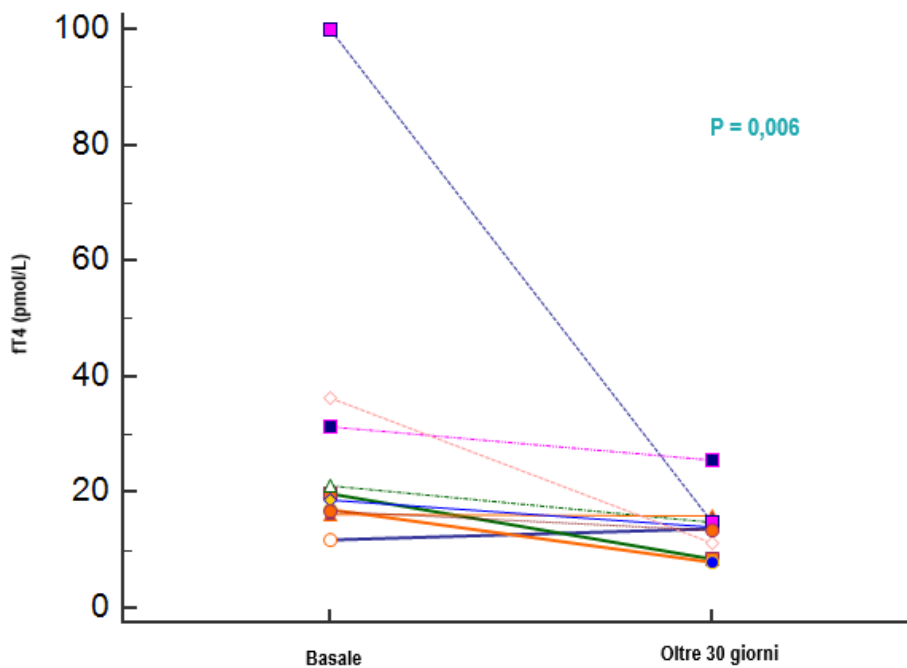


Grafico IX: differenza tra fT4 basale e fT4 oltre i 30 giorni nei pazienti premedicati

Nel gruppo dei pazienti premedicati, si riscontra una differenza statisticamente significativa ($P = 0,03$) tra fT3 basale mediano e fT3 a 4 – 10 giorni dalla procedura, essendo fT3 basale mediano maggiore dell'fT3 a 4 – 10 giorni (*grafico X*). Nei non premedicati, invece, non vi è differenza statisticamente significativa tra questi due valori ($P = 0,10$).

Sempre nei premedicati, vi è differenza statisticamente significativa tra fT3 basale e fT3 post 2 ($P = 0,03$), con un fT3 mediano basale più alto dell'fT3 mediano a 11 – 30 giorni (*grafico XI*); nei non premedicati invece non è osservabile una differenza statisticamente significativa ($P = 0,68$).

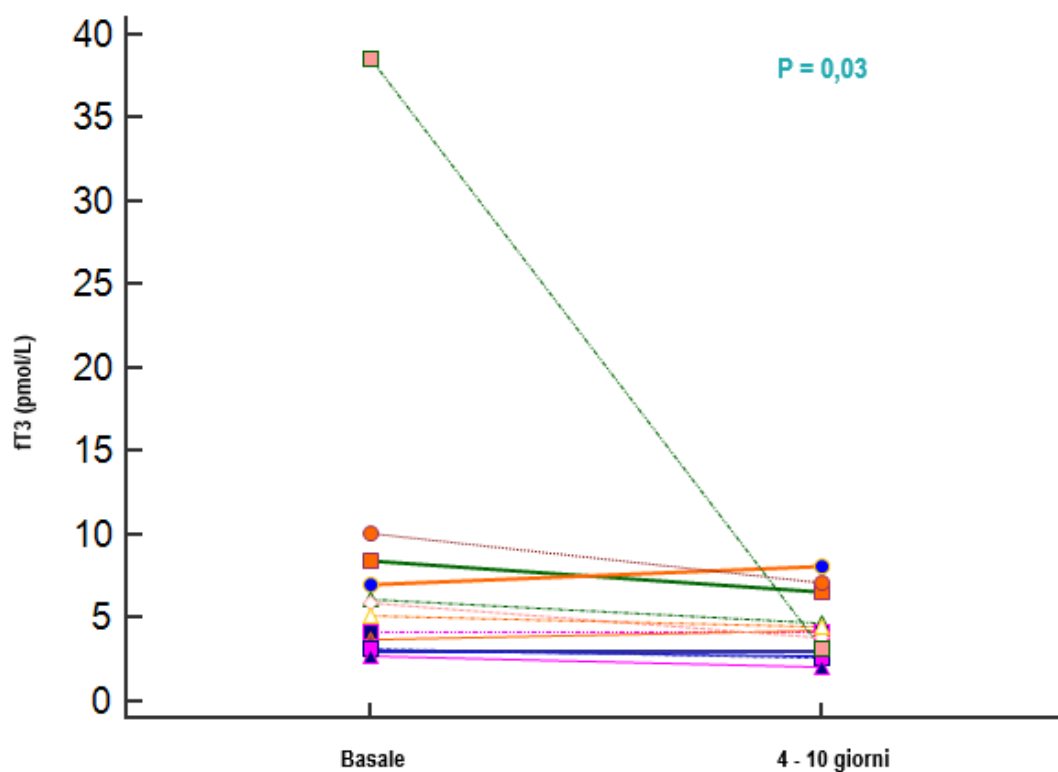


Grafico X: differenza tra fT3 basale e fT3 a 4 – 10 giorni nei pazienti premedicati

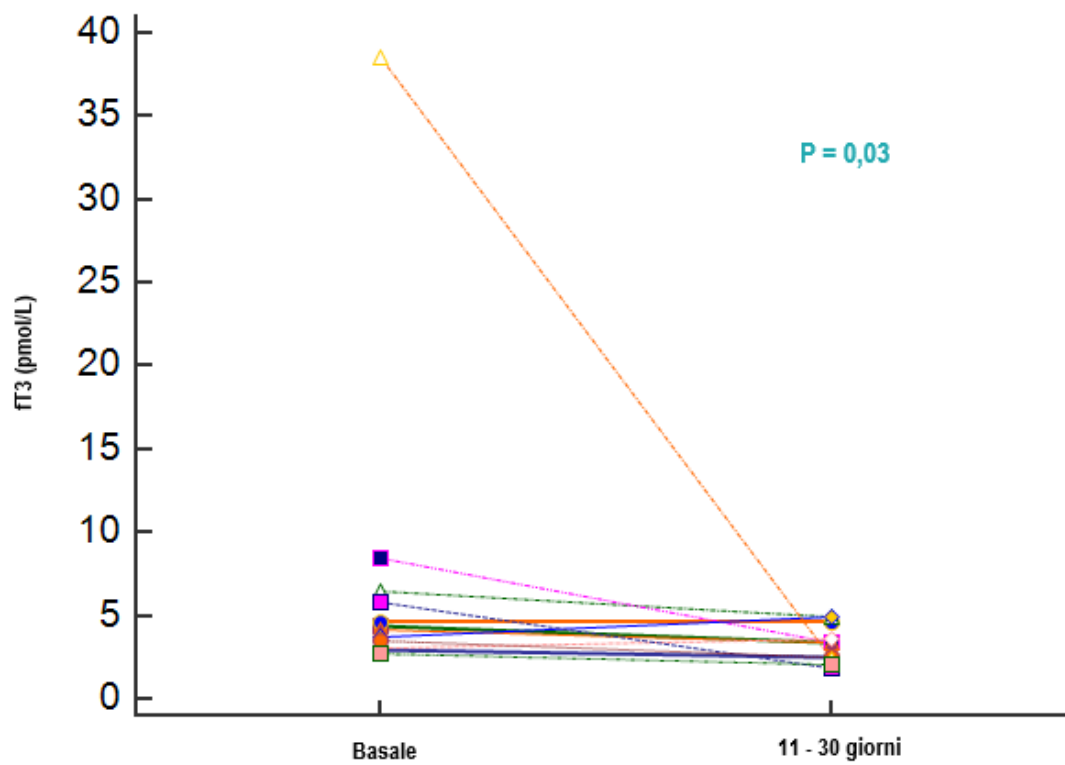


Grafico XI: differenza tra ft3 basale e ft3 a 11 – 30 giorni nei pazienti premedicati

6. DISCUSSIONE

Dai dati presenti in Letteratura, il 15% dei casi di tireotossicosi registrati in Europa è secondaria a esposizione a carichi di iodio, che possono determinare vari gradi di severità del quadro clinico, fino alla crisi tireotossica [330]. L'eccesso di ormone tiroideo è particolarmente pericoloso per alcuni soggetti, come i pazienti cardiopatici, in cui la tireotossicosi può peggiorare un quadro di già labile compenso cardiologico.

L'ipertiroidismo indotto da iodio non sembra essere clinicamente rilevante in popolazioni di pazienti non selezionati per patologia o eutiroidei, per questo motivo le Linee Guida dell'*European Thyroid Association* per la gestione dei disturbi tiroidei iodio - indotti non suggeriscono il monitoraggio di routine della funzione tiroidea prima della somministrazione di mezzo di contrasto iodato nella popolazione generale [185][312]. Tuttavia, nei pazienti geriatrici, in quelli con patologia tiroidea di base, in coloro che vivono in aree iodocarenti e soprattutto in coloro che non sono in grado di tollerare una disfunzione tiroidea, ovvero i soggetti fragili e/o cardiopatici, consigliano di monitorare attentamente il profilo tiroideo basale e quello dopo l'esecuzione dell'indagine contrastografica. In questa stessa categoria di pazienti, le Linee Guida consigliano pertanto la somministrazione di una profilassi farmacologica [312] [185] [187][353].

Nel 2021 Pelewicz *et al.* hanno realizzato in Polonia uno studio, retrospettivo, incentrato su 36 pazienti (15 uomini e 21 donne, età media di 68 anni) ospedalizzati in quanto cardiopatici che necessitavano di effettuare procedure diagnostiche/terapeutiche che prevedevano la somministrazione del mezzo di contrasto iodato (coronarografia, TC, angioplastica coronarica, TAVI) ed in cui la valutazione del profilo tiroideo basale e a distanza, nonché lo studio ecografico della tiroide, avevano evidenziato un quadro di gozzo eutiroideo. [357]. Alcuni pazienti sono stati premedicati con perclorato in monoterapia o in associazione al metimazolo, mentre altri non sono stati premedicati. L'incidenza globale di ipertiroidismo successivo alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato è del 58%, di cui l'81% con ipertiroidismo manifesto e il 19% con ipertiroidismo subclinico; lo sviluppo di ipertiroidismo clinico è stato osservato più frequentemente nel gruppo dei non premedicati (15 pazienti su 23, 65%) che in quello dei premedicati (2 pazienti su 13, 15%), e inoltre nessuno dei pazienti premedicati col protocollo combinato di perclorato di sodio e metimazolo ha

sviluppato ipertiroidismo clinico, un solo paziente tra questi ha sviluppato un quadro subclinico.

Nel nostro studio, nei pazienti eutiroidei abbiamo osservato un'incidenza inferiore di ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato rispetto allo studio sopraccitato (19% vs. 58%), con una maggiore frequenza di forme subcliniche (57% vs 19%) rispetto alle forme cliniche. La differenza potrebbe essere spiegata dalla diversa popolazione in studio, in quanto nel nostro lavoro sono stati reclutati pazienti con gozzo multinodulare tossico/pre-tossico e gozzo tossico diffuso (Basedow) con o senza trattamento tireostatico in corso, mentre nel lavoro di Pelewicz sono stati inclusi solo pazienti con gozzi eutiroidei non in trattamento.

L'esecuzione di indagini diagnostiche con mezzo di contrasto iodato è controindicata nei soggetti con ipertiroidismo clinico, ma qualora sia strettamente necessario eseguire questi accertamenti perché in condizioni di emergenza o perché non sono disponibili modalità diagnostiche alternative è opportuno impostare la terapia con farmaci tireostatici (che inibiscono la sintesi ormonale tiroidea), considerando anche la possibile contemporanea assunzione di perclorato [187][185].

L'efficacia della premedicazione con tireostatici e/o perclorato prima dell'esecuzione di indagini con mezzo di contrasto iodato nei pazienti ad alto rischio di insorgenza di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato (ad esempio i pazienti con un ipertiroidismo subclinico) è ancora dibattuta e rimane molto controversa nella sua gestione [185].

In Letteratura sono indicati tre possibili protocolli di profilassi dell'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato [185]. Secondo l'*Austrian Thyroid Association* la premedicazione deve essere eseguita somministrando 600 mg di solo perclorato prima della procedura, continuando poi con la somministrazione dello stesso farmaco con una posologia di 300mg per 3 volte die per i 7 – 14 giorni successivi [356]. Al contrario, secondo lo studio di van Der Molen *et al.*, la premedicazione deve essere effettuata usando solo il metimazolo con un dosaggio di 20 – 30 mg/die a partire dal giorno in cui si effettua la procedura contrastografica e continuando per i successivi 14 giorni [187]. Infine, un terzo studio consiglia la premedicazione a partire dal giorno precedente la procedura contrastografica, a base di metimazolo (20 – 40 mg/die, da proseguire per almeno

14 giorni), da solo o in associazione con perclorato di sodio (300 mg per 3/die, da proseguire per almeno 10 giorni) [357].

Gli studi effettuati per valutare l'efficacia della premedicazione nel prevenire l'insorgenza di ipertiroidismo clinico indotto dal mezzo di contrasto iodato nei pazienti ad alto rischio, ovvero quelli con ipertiroidismo subclinico endogeno, sono pochi, di cui solo tre sono prospettici, caratterizzati da una numerosità campionaria di massimo 75 pazienti circa, e disomogenei per protocolli farmacologici impiegati, infatti i protocolli impiegati in profilassi variano molto tra i diversi studi, sia per dose che per farmaco usato (in alcuni casi si impiega la terapia di combinazione, in altri metimazolo o perclorato in monoterapia), e per selezione dei pazienti (inclusioni di soli pazienti con ipertiroidismo subclinico ed esclusione di casi di Morbo di Basedow); inoltre, in questi studi, i pazienti venivano sottoposti ad un unico tipo di procedura contrastografica, ovvero la coronarografia [358][330][355].

Nel nostro studio, abbiamo utilizzato con sicurezza ed efficacia in una popolazione di tireopatici e cardiopatici ad alto rischio (sia cardiologico che di sviluppo di ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato) sottoposti a differenti procedure contrastografiche (TAVI, coronarografie, angioTC) un dosaggio inferiore di metimazolo e di perclorato di sodio rispetto a quanto consigliato dalla Letteratura, iniziando la terapia profilattica due giorni prima della procedura contrastografica e proseguendola per almeno i 7 giorni successivi. Tra i fattori di rischio che influenzano negativamente la funzione tiroidea post somministrazione di mezzo di contrasto iodato, emergono la mancata esecuzione della premedicazione ed elevati valori di creatinina plasmatica. Infatti, coloro che non vengono trattati con premedicazione hanno un rischio relativo di sviluppo di ipertiroidismo de novo o peggioramento di un pre – esistente quadro di ipertiroidismo quasi 5 volte superiore rispetto ai pazienti che ricevono la premedicazione. Inoltre, anche nella frazione di pazienti che effettuano la premedicazione e sono già in terapia tireostatica domiciliare, la premedicazione conferma il suo ruolo protettivo nei confronti di un peggioramento del profilo tiroideo post mezzo di contrasto iodato, anche se al limite della significatività, per verosimile bassa numerosità campionaria; infatti non abbiamo osservato casi di induzione o peggioramento di uno stato di ipertiroidismo nei soggetti premedicati.

È interessante notare come l'efficacia della premedicazione non dipenda dalla tipologia di protocollo utilizzato (metimazolo in monoterapia vs. metimazolo + perclorato di sodio), a fronte di un identico profilo di sicurezza (nessun effetto collaterale è stato riscontrato); ciò è valido anche analizzando i soli pazienti naïve per trattamento tireostatico. Abbiamo inoltre effettuato un'analisi dei costi, che mostra come l'uso del solo metimazolo sia economicamente più vantaggioso, in un'ottica di contenimento e razionalizzazione della Spesa Sanitaria (3,48 Euro per metimazolo a fronte di 7,91 Euro per protocollo combinato metimazolo + perclorato di sodio).

Anche la funzione renale emerge come un parametro importante nella profilazione del rischio di peggioramento del profilo tiroideo.

Un'osservazione che potrebbe sembrare discrepante è che i pazienti che poi vanno incontro ad un miglioramento del quadro clinico e biochimico tiroideo, a prescindere dall'aver effettuato la premedicazione o la terapia dell'ipertiroidismo da carico di iodio, sono quelli che hanno un TSH basale maggiormente ridotto ed un fT4 basale più elevato: si potrebbe ipotizzare che questo andamento è determinato dal fatto che i pazienti che hanno un profilo tiroideo basale maggiormente alterato sono individuati e trattati più precocemente.

Inoltre, emerge come non sembrino esserci relazioni tra il numero di procedure contrastografiche o la quantità di iodio totale somministrata al paziente e il peggioramento del profilo tiroideo post mezzo di contrasto iodato: questo aspetto potrebbe essere spiegato dal fatto che già con una singola procedura con mezzo di contrasto iodato si veicola al paziente una grande quantità di iodio, in grado di innescare un ipertiroidismo da carico di iodio, e ulteriori procedure contrastografiche non andrebbero a sovraccaricare ulteriormente il NIS.

Suddividendo i pazienti per peggioramento (induzione o peggioramento di un ipertiroidismo post mezzo di contrasto iodato) o miglioramento/stabilità della funzione tiroidea dopo la prima procedura contrastografica, emerge come unico fattore di rischio la mancata esecuzione della premedicazione. Questo conferma ulteriormente che la premedicazione è efficace e sicura anche nei pazienti cardiopatici ad alto rischio.

Il nostro studio presenta alcuni limiti, che vanno tenuti in considerazione. In primis, la sua natura retrospettiva. Secondariamente, l'eterogeneità nelle procedure contrastografiche a cui sono stati sottoposti i pazienti, nelle patologie

tiroidee di base e nel protocollo di trattamento con metimazolo, in relazione al dosaggio e alla durata. Tuttavia, questi ultimi potrebbero anche essere interpretati come punti di forza, essendo il nostro studio di *real life*. Un altro limite del nostro studio risiede nel fatto che la scelta del protocollo di profilassi (metimazolo vs. metimazolo + perclorato di sodio) è stata determinata esclusivamente sulla base di una scelta clinica, non di una randomizzazione.

In una prospettiva futura, sarebbe auspicabile dare seguito al nostro studio, aumentando la numerosità campionaria introducendo come buona pratica clinica la valutazione del profilo tiroideo basale in tutti i pazienti cardiopatici con tireopatia anamnestica, che necessitino di effettuare procedure contrastografiche, e monitorandoli con follow up biochimico anche a distanza dalle procedure.

7. CONCLUSIONE

La premedicazione per l'ipertiroidismo indotto da mezzo di contrasto iodato in pazienti tireopatici e ad alto rischio cardiologico è sicura ed efficace.

L'efficacia della premedicazione non dipende dal tipo di protocollo farmacologico impiegato (metimazolo in monoterapia o associato a perclorato di sodio). Pertanto, l'aumento o l'utilizzo del solo metimazolo a scopo profilattico è la scelta migliore da effettuare in un'ottica di razionalizzazione della Spesa Sanitaria.

In conclusione, dal nostro studio emerge l'importanza di sottoporre i pazienti tireopatici con comorbidità cardiovascolari a premedicazione prima dell'esecuzione di una procedura contrastografica per scongiurare il rischio di insorgenza di ipertiroidismo da mezzo di contrasto iodato, considerato l'impatto clinico negativo che potrebbe avere uno stato ipertiroideo nel paziente cardiologico.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of Thyroid and Parathyroid Glands and Neurovascular Relations.
2. Stathatos N. Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland. In: *The Thyroid and Its Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 3–12.
3. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2003 Feb;36(1):1–7.
4. Molina PE. Thyroid Gland. In: *Endocrine Physiology, 5e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1160649708
5. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Thyroid Gland Physiology and Testing. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166449965
6. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2016. p. 1387–428.
7. Harris M, Aschkenasi C, Elias CF, Chandrankunnel A, Nillni EA, Bjørnbæk C, et al. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(1).
8. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbaek C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis: Evidence for direct and indirect pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(46).
9. Perello M, Friedman T, Paez-Espinosa V, Shen X, Stuart RC, Nillni EA. Thyroid hormones selectively regulate the posttranslational processing of prothyrotropin-releasing hormone in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Endocrinology*. 2006;147(6).
10. Perello M, Nillni EA. The biosynthesis and processing of neuropeptides: Lessons from proThyrotropin Releasing

-
- Hormone (proTRH). Vol. 12, *Frontiers in Bioscience*. 2007.
11. Perello M, Stuart RC, Nillni EA. The role of intracerebroventricular administration of leptin in the stimulation of prothyrotropin releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*. 2006;147(7).
 12. Nillni EA, Sevarino KA. The biology of pro-thyrotropin-releasing hormone-derived peptides. Vol. 20, *Endocrine Reviews*. 1999.
 13. de Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Pituitary development: A complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. Vol. 215, *Journal of Endocrinology*. 2012.
 14. Watanabe Yuichi G. Effects of brain and mesenchyme upon the cytotogenesis of rat adenohypophysis in vitro. *Cell and Tissue Research*. 1982;227(2).
 15. Molina E. Chapter 4: Thyroid Gland. In: *Endocrine Physiology*, 5e. Molina E eds, McGraw Hill Publ, 2018. In: *Endocrine Physiology*, 5e, McGraw Hill Publ, 2018. 2018.
 16. Roelfsema F, Pereira AM, Veldhuis JD, Adriaanse R, Endert E, Fliers E, et al. Thyrotropin secretion profiles are not different in men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(10).
 17. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;458.
 18. Mendive FM, Rivolta CM, Moya CM, Vassart G, Targovnik HM. Genomic organization of the human thyroglobulin gene: The complete intron-exon structure. *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(4).
 19. Bizhanova A, Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. Vol. 150, *Endocrinology*. 2009.
 20. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019 Jun 18;15(6):323–38.
 21. Lavado-Autric R, Calvo RM, Martinez De Mena R, Morreale De Escobar G, Obregon MJ. Deiodinase activities in thyroids and tissues of iodine-deficient female rats. *Endocrinology*. 2013;154(1).
 22. Marsili A, Zavacki AM, Harney JW, Larsen PR. Physiological role and regulation of iodothyronine

-
- deiodinases: A 2011 update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(5).
23. Nicoloff JT, Low JC, Dussault JH, Fisher DA. Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. *J Clin Invest*. 1972;51(3).
 24. Colin IM, Deneff JFO, Lengelé B, Many MC, Gé AC. Recent Insights into the Cell Biology of Thyroid Angiofollicular Units. 2013; Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/34/2/209/2354629>
 25. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. 2001;11(5).
 26. Gérard AC, Many MC, Daumerie C, Costagliola S, Miot F, DeVijlder JJM, et al. Structural Changes in the Angiofollicular Units between Active and Hypofunctioning Follicles Align with Differences in the Epithelial Expression of Newly Discovered Proteins Involved in Iodine Transport and Organification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(3).
 27. Ericson LE. Exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell. Vol. 22, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1981.
 28. Dunn JT, Dunn AD. The importance of thyroglobulin structure for thyroid hormone biosynthesis. *Biochimie*. 1999;81(5).
 29. Kopp PA. Reduce, Recycle, Reuse — Iodotyrosine Deiodinase in Thyroid Iodide Metabolism. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(17).
 30. Gerard CM, Lefort A, Libert F, Christophe D, Dumont JE, Vassart G. Transcriptional regulation of the thyroperoxydase gene by thyrotropin and forskolin. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1988;60(2–3).
 31. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters*. 1985;190(1).
 32. Williams D, Le S, Godlewska M, Hoke D, Buckle A. Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Hormone and Metabolic Research*. 2018 Dec 25;50(12):908–21.
 33. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid

-
- peroxidase gene causing congenital goiter. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;90(4).
34. de Carvalho DP, Rego KGM, Rosenthal D. Thyroid peroxidase in dysmorphogenetic goiters with organification and thyroglobulin defects. *Thyroid*. 1994;4(4).
 35. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. Vol. 322, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010.
 36. le Fourn V, Ferrand M, Franc JL. Endoproteolytic cleavage of human thyroperoxidase: Role of the propeptide in the protein folding process. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(6).
 37. Deme D, Virion A, Hammou NA, Pommier J. NADPH-dependent generation of H₂O₂ in a thyroid particulate fraction requires Ca²⁺. *FEBS Letters*. 1985;186(1).
 38. Ameziane-El-Hassani R, Morand S, Boucher JL, Frapart YM, Apostolou D, Agnandji D, et al. Dual oxidase-2 has an intrinsic Ca²⁺-dependent H₂O₂-generating activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(34).
 39. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, van Trotsenburg ASP, Baas F, de Vijlder JJM, et al. Inactivating Mutations in the Gene for Thyroid Oxidase 2 (THOX2) and Congenital Hypothyroidism . *New England Journal of Medicine*. 2002;347(2).
 40. Hoste C, Rigutto S, van Vliet G, Miot F, de Deken X. Compound heterozygosity for a novel hemizygous missense mutation and a partial deletion affecting the catalytic core of the H₂O₂-generating enzyme DUOX2 associated with transient congenital hypothyroidism. *Human Mutation*. 2010;31(4).
 41. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(11).
 42. de Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(30).
 43. Dupuy C, Ohayon R, Valent A, Noël-Hudson MS, Dème D, Virion A. Purification of a novel flavoprotein involved in the thyroid NADPH oxidase. Cloning of the

-
- porcine and human cDNAs. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(52).
44. de Deken X, Corvilain B, Dumont JE, Miot F. Roles of DUOX-mediated hydrogen peroxide in metabolism, host defense, and signaling. Vol. 20, *Antioxidants and Redox Signaling*. 2014.
 45. Gavaret JM, Cahnmann HJ, Nunez J. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin. The mechanism of the coupling reaction. *Journal of Biological Chemistry*. 1981;256(17).
 46. Gnidehou S, Lacroix L, Sezan A, Ohayon R, Noël-Hudson MS, Morand S, et al. Cloning and characterization of a novel isoform of iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) DEHAL1C from human thyroid: Comparisons with DEHAL1 and DEHAL1B. In: *Thyroid*. 2006.
 47. Renko K, Hoefig CS, Dupuy C, Harder L, Schwiebert C, Köhrle J, et al. A nonradioactive DEHAL assay for testing substrates, inhibitors, and monitoring endogenous activity. *Endocrinology*. 2016;157(12).
 48. Gnidehou S, Caillou B, Talbot M, Ohayon R, Kaniewski J, Noël-Hudson M, et al. Iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close to the thyroglobulin iodination site. *The FASEB Journal*. 2004;18(13).
 49. Afink G, Kulik W, Overmars H, de Randamie J, Veenboer T, van Cruchten A, et al. Molecular characterization of iodotyrosine dehalogenase deficiency in patients with hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(12).
 50. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(17).
 51. Jordans S, Jenko-Kokalj S, Köhl NM, Tedelind S, Sendt W, Brömme D, et al. Monitoring compartment-specific substrate cleavage by cathepsins B, K, L, and S at physiological pH and redox conditions. *BMC Biochemistry*. 2009;10(1).
 52. Linke M, Herzog V, Brix K. Trafficking of lysosomal cathepsin B-green fluorescent protein to the surface of thyroid epithelial cells involves the endosomal/lysosomal compartment. *Journal of Cell Science*. 2002;115(24).
 53. Tepel C, Brömme D, Herzog V, Brix K. Cathepsin K in thyroid epithelial cells: Sequence, localization and

-
- possible function in extracellular proteolysis of thyroglobulin. *Journal of Cell Science*. 2000;113(24).
54. di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, Philp NJ, Weiss RE, Refetoff S. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(9).
 55. Friesema ECH, Grueters PA, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*. 2004;364(9443).
 56. López-Espíndola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martínez C, Liao XH, Lev D, Sugo E, et al. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(12).
 57. Schwartz CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. Vol. 21, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007.
 58. de Souza ECL, Dias GRM, Cardoso RC, Lima LP, Fortunato RS, Visser TJ, et al. MCT8 is Downregulated by Short Time Iodine Overload in the Thyroid Gland of Rats. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(12).
 59. Krause G, Hinz KM. Thyroid hormone transport across L-type amino acid transporters: What can molecular modelling tell us? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;458.
 60. Mayerl S, Schmidt M, Doycheva D, Darras VM, Hüttner SS, Boelen A, et al. Thyroid Hormone Transporters MCT8 and OATP1C1 Control Skeletal Muscle Regeneration. *Stem Cell Reports*. 2018;10(6).
 61. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 Oct 2;116(10):2571–9.
 62. Bianco AC, da Conceição RR. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. In 2018. p. 67–83.
 63. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Vol. 23, *Endocrine Reviews*. 2002.
 64. Gereben B, Salvatore D, Harney JW, Tu HM, Larsen PR. The human, but not rat, *dio2* gene is stimulated by thyroid transcription factor-1 (TTF-1). *Molecular Endocrinology*. 2001;15(1).

-
65. Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clinical Endocrinology*. 2014;81(5).
 66. Reed Larsen P. Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in graves' disease: Correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1975;41(6).
 67. Schneider MJ, Fiering SN, Pallud SE, Parlow AF, st. Germain DL, Galton VA. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (Dio2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Molecular Endocrinology*. 2001;15(12).
 68. Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. Vol. 15, *Thyroid*. 2005.
 69. Croteau W, Davey JC, Galton VA, st. Germain DL. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(2).
 70. Salvatore D. Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinology*. 1996;137(8).
 71. Callebaut I, Curcio-Morelli C, Mornon JP, Gereben B, Buettner C, Huang S, et al. The iodothyronine selenodeiodinases are thioredoxin-fold family proteins containing a glycoside hydrolase clan GH-A-like structure. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(38).
 72. Sagar GDV, Gereben B, Callebaut I, Mornon JP, Zeöld A, Curcio-Morelli C, et al. The thyroid hormone-inactivating deiodinase functions as a homodimer. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(6).
 73. Leonard JL, Visser TJ, Leonard DM. Characterization of the Subunit Structure of the Catalytically Active Type I Iodothyronine Deiodinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(4).
 74. Sagar GDV, Gereben B, Callebaut I, Mornon JP, Zeöld A, da Silva WS, et al. Ubiquitination-Induced Conformational Change within the Deiodinase Dimer Is a Switch Regulating Enzyme Activity. *Molecular and Cellular Biology*. 2007;27(13).
 75. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Vol. 29, *Endocrine Reviews*. 2008.
 76. Galton VA. The roles of the iodothyronine deiodinases in mammalian development. Vol. 15, *Thyroid*. 2005.

-
77. Bates JM, Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology*. 1999;140(2).
 78. Ng L, Goodyear RJ, Woods CA, Schneider MJ, Diamond E, Richardson GP, et al. Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(10).
 79. Dentice M, Bandyopadhyay A, Gereben B, Callebaut I, Christoffolete MA, Kim BW, et al. The Hedgehog-inducible ubiquitin ligase subunit WSB-1 modulates thyroid hormone activation and PTHrP secretion in the developing growth plate. *Nature Cell Biology*. 2005;7(7).
 80. Gouveia CHA, Christoffolete MA, Zaitune CR, Dora JM, Harney JW, Maia AL, et al. Type 2 iodothyronine selenodeiodinase is expressed throughout the mouse skeleton and in the MC3T3-E1 mouse osteoblastic cell line during differentiation. *Endocrinology*. 2005;146(1).
 81. Capelo LP, Beber EH, Huang SA, Zorn TMT, Bianco AC, Gouveia CHA. Deiodinase-mediated thyroid hormone inactivation minimizes thyroid hormone signaling in the early development of fetal skeleton. *Bone*. 2008;43(5).
 82. Hall JA, Ribich S, Christoffolete MA, Simovic G, Correa-Medina M, Patti ME, et al. Absence of thyroid hormone activation during development underlies a permanent defect in adaptive thermogenesis. *Endocrinology*. 2010;151(9).
 83. Fonseca TL, Fernandes GW, McAninch EA, Bocco BMLC, Abdalla SM, Ribeiro MO, et al. Perinatal deiodinase 2 expression in hepatocytes defines epigenetic susceptibility to liver steatosis and obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(45).
 84. Dentice M, Marsili A, Ambrosio R, Guardiola O, Sibilio A, Paik JH, et al. The FoxO3/type 2 deiodinase pathway is required for normal mouse myogenesis and muscle regeneration. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(11).
 85. Ignacio DL, Silvestre DHS, Anne-Palmer E, Bocco BMLC, Fonseca TL, Ribeiro MO, et al. Early Developmental Disruption of Type 2 Deiodinase Pathway in Mouse Skeletal Muscle Does Not Impair Muscle Function. *Thyroid*. 2017;27(4).

-
86. Gereben B, Goncalves C, Harney JW, Larsen PR, Bianco AC. Selective proteolysis of human type 2 deiodinase: A novel ubiquitin-proteasomal mediated mechanism for regulation of hormone activation. *Molecular Endocrinology*. 2000;14(11).
 87. Baqui M, Botero D, Gereben B, Curcio C, Harney JW, Salvatore D, et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(2).
 88. Baqui MMA, Gereben B, Harney JW, Larsen PR, Bianco AC. Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy. *Endocrinology*. 2000;141(11).
 89. Steinsapir J, Bianco AC, Buettner C, Harney J, Larsen PR. Substrate-induced down-regulation of human type 2 deiodinase (hD2) is mediated through proteasomal degradation and requires interaction with the enzyme's active center. *Endocrinology*. 2000;141(3).
 90. Bartha T, Kim SW, Salvatore D, Gereben B, Tu HM, Harney JW, et al. Characterization of the 5'-flanking and 5'-untranslated regions of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive human type 2 iodothyronine deiodinase gene. *Endocrinology*. 2000;141(1).
 91. Bianco AC, David Kieffer J, Enrique Silva J. Adenosine 3', 5'-monophosphate and thyroid hormone control of uncoupling protein messenger ribonucleic acid in freshly dispersed brown adipocytes. *Endocrinology*. 1992;130(5).
 92. Da-Silva WS, Harney JW, Kim BW, Li J, Bianco SDC, Crescenzi A, et al. The small polyphenolic molecule kaempferol increases cellular energy expenditure and thyroid hormone activation. *Diabetes*. 2007;56(3).
 93. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med*. 1982;306(1).
 94. Christoffolete MA, Ribeiro R, Singru P, Fekete C, da Silva WS, Gordon DF, et al. Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism. *Endocrinology*. 2006;147(4).
 95. Freitas BCG, Gereben B, Castillo M, Kalló I, Zeöld A, Egri P, et al. Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in

-
- the rodent brain and human cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(6).
96. Mcaninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311(1).
 97. Lartey LJ, Werneck-De-Castro JP, O-Sullivan IS, Unterman TG, Bianco AC. Coupling between nutrient availability and thyroid hormone activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(51).
 98. Dentice M, Salvatore D. Local impact of thyroid hormone inactivation. Vol. 209, *Journal of Endocrinology*. 2011.
 99. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. Vol. 3, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015.
 100. Huang SA, Bianco AC. Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury. Vol. 4, *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. 2008.
 101. Medina MC, Fonesca TL, Molina J, Fachado A, Castillo M, Dong L, et al. Maternal inheritance of an inactive type III deiodinase gene allele affects mouse pancreatic β -cells and disrupts glucose homeostasis. *Endocrinology*. 2014;155(8).
 102. Medina MC, Molina J, Gadea Y, Fachado A, Murillo M, Simovic G, et al. The thyroid hormone-inactivating type III deiodinase is expressed in mouse and human β -cells and its targeted inactivation impairs insulin secretion. *Endocrinology*. 2011;152(10).
 103. Wassen FWJS, Schiel AE, Kuiper GGJM, Kaptein E, Bakker O, Visser TJ, et al. Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. *Endocrinology*. 2002;143(7).
 104. Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, Muller A, Zuidwijk MJ, Visser TJ, et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(3).
 105. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW, et al. Severe Hypothyroidism Caused by Type 3 Iodothyronine Deiodinase in Infantile Hemangiomas. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(3).
 106. Kappers MHW, van Esch JHM, Smedts FMM, de Krijger RR, Eechoute K, Mathijssen RHJ, et al.

-
- Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(10).
107. Bartalena L, Robbins J. Thyroid hormone transport proteins. Vol. 13, *Clinics in Laboratory Medicine*. 1993.
 108. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocrine Reviews*. 1990;11(1).
 109. Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. Vol. 2, *Thyroid*. 1992.
 110. Mallet B, Lejeune PJ, Baudry N, Niccoli P, Carayon P, Franc JL. N-Glycans Modulate in Vivo and in Vitro Thyroid Hormone Synthesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(50).
 111. Palumbo G, Gentile F, Condorelli GL, Salvatore G. The earliest site of iodination in thyroglobulin is residue number 5. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(15).
 112. di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology. Vol. 37, *Endocrine Reviews*. 2016.
 113. Dedieu A, Gaillard JC, Pourcher T, Darrouzet E, Armengaud J. Revisiting iodination sites in thyroglobulin with an organ-oriented shotgun strategy. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(1).
 114. MALTHIÉRY Y, LISSITZKY S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *European Journal of Biochemistry*. 1987;165(3).
 115. van de Graaf SAR, Ris-Stalpers C, Pauws E, Mendive FM, Targovnik HM, de Vijlder JJM. Up to date with human thyroglobulin. *Journal of Endocrinology*. 2001;170(2).
 116. Lamas L, Anderson PC, Fox JW, Dunn JT. Consensus sequences for early iodination and hormonogenesis in human thyroglobulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(23).
 117. Izumi *Larsen MPR. Triiodothyronine, thyroxine, and iodine in purified thyroglobulin from patients with Graves' disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1977;59(6).
 118. Dohán 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. Vol. 24, *Endocrine Reviews*. 2003.
119. Levy O, Dai G, Riedel C, Ginter CS, Paul EM, Lebowitz AN, et al. Characterization of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(11).
 120. Levy O, de la Vieja A, Ginter CS, Riedel C, Dai G, Carrasco N. N-linked glycosylation of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter (NIS). Implications for its secondary structure model. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(35).
 121. de La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/ iodide symporter: Impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Vol. 80, *Physiological Reviews*. 2000.
 122. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, de la Vieja A. The complex regulation of NIS expression and activity in thyroid and extrathyroidal tissues. Vol. 28, *Endocrine-Related Cancer*. 2021.
 123. Eskandari S, Loo DDF, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(43).
 124. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Feb;24(1):133–41.
 125. de La Vieja A, Ginter CS, Carrasco N. Molecular analysis of a congenital iodide transport defect: G543E impairs maturation and trafficking of the Na⁺/I⁻ symporter. *Molecular Endocrinology*. 2005;19(11).
 126. de La Vieja A, Reed MD, Ginter CS, Carrasco N. Amino acid residues in transmembrane segment IX of the Na⁺/I⁻ symporter play a role in its Na⁺ dependence and are critical for transport activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(35).
 127. Wolff J. Congenital goiter with defective iodide transport. *Endocrine Reviews*. 1983;4(3).
 128. Levy O, Ginter CS, de la Vieja A, Levy D, Carrasco N. Identification of a structural requirement for thyroid Na⁺/I⁻ symporter (NIS) function from analysis of a mutation that causes human congenital hypothyroidism. *FEBS Letters*. 1998;429(1).
 129. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nature Genetics*. 1999;21(4).

-
130. Gillam MP, Sidhaye AR, Lee EJ, Rutishauser J, Stephan CW, Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system: Evidence for pendrin-mediated apical iodide efflux. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(13).
 131. van den Hove MF, Croizet-Berger K, Jouret F, Guggino SE, Guggino WB, Devuyst O, et al. The loss of the chloride channel, ClC-5, delays apical iodide efflux and induces a euthyroid goiter in the mouse thyroid gland. *Endocrinology*. 2006;147(3).
 132. Iosco C, Cosentino C, Sirna L, Romano R, Cursano S, Mongia A, et al. Anoctamin 1 is apically expressed on thyroid follicular cells and contributes to ATP- and calcium-activated iodide efflux. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(3).
 133. Twyffels L, Strickaert A, Virreira M, Massart C, van Sande J, Wauquier C, et al. Anoctamin-1/TMEM16A is the major apical iodide channel of the thyrocyte. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2014;307(12).
 134. Purtell K, Paroder-Belenitsky M, Reyna-Neyra A, Nicola JP, Koba W, Fine E, et al. The KCNQ1-KCNE2 K⁺ channel is required for adequate thyroid I⁻ uptake. *The FASEB Journal*. 2012;26(8).
 135. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dal G, Carrasco N. Na⁺-I⁻ symport activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non-I⁻-transporting cultured thyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9).
 136. Weiss SJ, Philp NJ, Ambesi-Impiombato FS, Grollman EF. Thyrotropin-stimulated iodide transport mediated by adenosine 3',5'-monophosphate and dependent on protein synthesis. *Endocrinology*. 1984;114(4).
 137. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*. 1996;379(6564).
 138. Dohán O, Baloch Z, Bánrévi Z, Livolsi V, Carrasco N. Rapid communication: Predominant intracellular overexpression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(6).
 139. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;226(2).

-
140. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional Regulation of the Sodium/Iodide Symporter by Thyrotropin. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(24).
 141. Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, Gervy C, Maenhaut C, Dumont JE, et al. Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na⁺/I⁻ symporter mRNAs in dog thyroid. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1997;131(2).
 142. Eng P H, Cardona G R, Fang S L, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein*. *Endocrinology* [Internet]. 1999; Available from:
<https://academic.oup.com/endo/article/140/8/3404/2990434>
 143. Morand S, Chaaoui M, Kaniewski J, Dème D, Ohayon R, Noel-Hudson MS, et al. Effect of iodide on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity and Duox2 protein expression in isolated porcine thyroid follicles. *Endocrinology*. 2003;144(4).
 144. Costamagna E, García B, Santisteban P. The Functional Interaction between the Paired Domain Transcription Factor Pax8 and Smad3 Is Involved in Transforming Growth Factor- β Repression of the Sodium/Iodide Symporter Gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(5).
 145. Morgan SJ, Neumann S, Marcus-Samuels B, Gershengorn MC. Thyrotropin and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Crosstalk Upregulates Sodium-Iodide Symporter Expression in Primary Cultures of Human Thyrocytes. *Thyroid*. 2016;26(12).
 146. Riesco-Eizaguirre G, Gutiérrez-Martínez P, García-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAFV600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer*. 2006;13(1).
 147. Schanze N, Jacobi SF, Rijntjes E, Mergler S, del Olmo M, Hoefig CS, et al. 3-Iodothyronamine Decreases Expression of Genes Involved in Iodide Metabolism in Mouse Thyroids and Inhibits Iodide Uptake in PCCL3 Thyrocytes. *Thyroid*. 2017;27(1).

-
148. Schumm-Draeger PM. Sodium/iodide symporter (NIS) and cytokines. Vol. 109, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2001.
 149. Galvão AL, Camargo RY, Friguglietti CU, Moraes L, Cerutti JM, Serrano-Nascimento C, et al. Hypermethylation of a new distal sodium/iodide symporter (NIS) enhancer (NDE) Is associated with reduced nis expression in thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(6).
 150. Galvão AL, Sodr  AK, Camargo RY, Friguglietti CU, Kulcsar MA, Lima EU, et al. Methylation levels of sodium-iodide symporter (NIS) promoter in benign and malignant thyroid tumors with reduced NIS expression. *Endocrine*. 2013;43(1).
 151. Zaballos MA, Garcia B, Santisteban P. G β dimers released in response to thyrotropin activate phosphoinositide 3-kinase and regulate gene expression in thyroid cells. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(5).
 152. de Souza ECL, Padr n  S, Braga WMO, de Andrade BM, Vaisman M, Nasciutti LE, et al. MTOR downregulates iodide uptake in thyrocytes. *Journal of Endocrinology*. 2010;206(1).
 153. Stoffer SS. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001;285(9).
 154. de Felice M, di Lauro R. Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. Vol. 25, *Endocrine Reviews*. 2004.
 155. Ohmori M, Endo T, Harii N, Onaya T. A novel thyroid transcription factor is essential for thyrotropin-induced up-regulation of Na⁺/I⁻ symporter gene expression. *Molecular Endocrinology*. 1998;12(5).
 156. Xu J, Kogai T, Brent GA, Hershman JM. A GC box in the human sodium iodide symporter gene promoter is essential for full activity. *Thyroid*. 2002;12(2).
 157. Ohno M, Zannini M, Levy O, Carrasco N, di Lauro R. The Paired-Domain Transcription Factor Pax8 Binds to the Upstream Enhancer of the Rat Sodium/Iodide Symporter Gene and Participates in Both Thyroid-Specific and Cyclic-AMP-Dependent Transcription. *Molecular and Cellular Biology*. 1999;19(3).
 158. Taki K, Kogai T, Kanamoto Y, Hershman JM, Brent GA. A thyroid-specific far-upstream enhancer in the human sodium/iodide symporter gene requires Pax-8 binding and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response

-
- element-like sequence binding proteins for full activity and is differentially regulated in normal and thyroid cancer cells. *Molecular Endocrinology*. 2002;16(10).
159. Tonacchera M, Viacava P, Agretti P, de Marco G, Perri A, Cosmo C di, et al. Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by a defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(1).
160. Kang HS, Kumar D, Liao G, Lichti-Kaiser K, Gerrish K, Liao XH, et al. GLIS3 is indispensable for TSH/TSHR-dependent thyroid hormone biosynthesis and follicular cell proliferation. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(12).
161. Giuliani C, Bucci I, Napolitano G. The role of the transcription factor Nuclear Factor-kappa B in thyroid autoimmunity and cancer. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. 2018.
162. Schmutzler C, Schmitt TL, Glaser F, Loos U, Köhrle J. The promoter of the human sodium/iodide-symporter gene responds to retinoic acid. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002;189(1–2).
163. Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J, Köhrle J. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;240(3).
164. Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, Dohan O, Zuckier LS, Zhao QH, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nature Medicine*. 2000;6(8).
165. Weetman AP. New aspects of thyroid immunity. *Hormone Research in Paediatrics*. 1997;48(4).
166. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: A narrative review on the basis of pathophysiology. Vol. 9, *Archives of Medical Science*. 2013.
167. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Vol. 14, *Nature Reviews Cardiology*. 2016.
168. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012 Mar;379(9821):1142–54.

-
169. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine*. 2001 Feb 15;344(7):501–9.
 170. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. Vol. 26, *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2014.
 171. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Vol. 31, *Endocrine Reviews*. 2010.
 172. Epstein FH, Brent GA. The Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(13).
 173. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014;18(1).
 174. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Vol. 26, *Endocrine Reviews*. 2005.
 175. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Vol. 116, *Circulation*. 2007.
 176. Toft AD, Boon NA. General cardiology: Thyroid disease and the heart. *Heart*. 2000;84(4).
 177. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac β -adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*. 1997;96(2).
 178. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormones excess and deficiency. *Life Sciences*. 1982;30(7–8).
 179. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *The Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1155–66.
 180. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Vol. 14, *Nature Reviews Endocrinology*. 2018.
 181. de Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2016;388.
 182. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Vol. 9, *Gland Surgery*. 2020.
 183. Elnaggar M, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, Pappachan J. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018 Jun 20;126(06):333–41.
 184. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Hyperthyroidism. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal*

-
- Medicine, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1170135631
185. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. Vol. 10, *European Thyroid Journal*. 2021.
 186. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM, Pagedar NA. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: Implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;139(5).
 187. van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, et al. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. Vol. 14, *European Radiology*. 2004.
 188. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3).
 189. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen IB, et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: Prospective study of a mandatory iodization programme. *Clinical Endocrinology*. 2009;71(3).
 190. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. 2014.
 191. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Vol. 42, *Endocrine*. 2012.
 192. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. Vol. 38, *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015.
 193. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. Vol. 79, *Clinical Endocrinology*. 2013.
 194. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Vol. 24, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010.

-
195. Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. Vol. 86, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001.
 196. Paschke R, Ludgate M. The Thyrotropin Receptor in Thyroid Diseases. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(23).
 197. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZE, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(5).
 198. Schwartz F, Bergmann N, Zerahn B, Faber J. Incidence rate of symptomatic painless thyroiditis presenting with thyrotoxicosis in Denmark as evaluated by consecutive thyroid scintigraphies. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2013;73(3).
 199. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: Relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(3).
 200. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014 May 1;32(2):277–92.
 201. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: A large cross-sectional study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6).
 202. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7).
 203. Bailes BK. Hyperthyroidism in elderly patients. *AORN Journal*. 1999 Jan;69(1):254–8.
 204. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(1).
 205. Kung AWC. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Diagnostic Challenge. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jul;91(7):2490–5.
 206. Ryan DP, Dias da Silva MR, Wah Soong T, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AWC, et al. Mutations in a

-
- potassium channel (Kir2.6) causes susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Qatar Medical Journal*. 2000;9(2).
207. Liu YC, Tsai WS, Chau T, Lin SH. Acute hypercapnic respiratory failure due to thyrotoxic periodic paralysis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2004;327(5).
208. CRANE MG. Periodic paralysis associated with hyperthyroidism. *Cardiologia*. 1960;92.
209. Schutta HS, Armitage JL. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis a fine structure study. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1969;28(2).
210. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(2).
211. Idrose AM. Hyperthyroidism and Thyroid Storm. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al., editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166812353
212. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Ihuri T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012;22(7).
213. Hakoshima M, Yanai H, Komatsuzaki S, Kawaguchi A, Hamasaki H, Katsuyama H. Streptococcal Infection Can Be the Trigger for Thyroid Storm. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(5).
214. Conte JI, Arosemena MA, Kapoor K, Dempsey NG, Zaleski ML, Kargi AY. Thyroid Storm Triggered by Strangulation in a Patient with Undiagnosed Graves' Disease. *Case Reports in Endocrinology*. 2018;2018.
215. Memon R, Fan W, Snyder R, Krishnamurthy M. Thyroid storm presenting as psychosis: masked by diabetic ketoacidosis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2016;6(4).
216. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2006 Dec;35(4):663–86.

-
217. Goldberg PA, Inzucchi SE. Critical issues in endocrinology. Vol. 24, Clinics in Chest Medicine. 2003.
 218. Burch H, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. 1993 [cited 2022 May 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852918301658>
 219. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10).
 220. Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: Correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1982;54(1).
 221. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (Reverse t3) and 3, 3', 5-triiodothyronine (t3). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1975;41(5).
 222. Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Ridgway EC. Hyperthyroxinemia in patients treated with high-dose propranolol. *The American Journal of Medicine*. 1982;73(6).
 223. ROTI E, ROBUSCHI G, GARDINI E, MONTERMINI M, SALVI M, MANFREDI A, et al. COMPARISON OF METHIMAZOLE, METHIMAZOLE AND SODIUM IPODATE, AND METHIMAZOLE AND SATURATED SOLUTION OF POTASSIUM IODIDE IN THE EARLY TREATMENT OF HYPERTHYROID GRAVES'DISEASE. *Clinical Endocrinology*. 1988;28(3).
 224. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: A 2014 update. Vol. 37, *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014.
 225. Fatourech V. Thyroid dermopathy and acropachy. Vol. 26, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012.
 226. Schwartz KM, Fatourech V, Ahmed DDF, Pond GR. Dermopathy of Graves' Disease (Pretibial Myxedema):

-
- Long-Term Outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2).
227. Anagnostis P, Karras SN, Gotsis E, Gouni-Berthold I. Thyroid Dysfunction and Arterial Stiffness. Does the Restoration of Thyroid Function Tests Offer any Benefit? *The Open Hypertension Journal*. 2013 Dec 13;5(1):87–93.
228. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, van der Lugt A, Ikram MA, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circulation Research*. 2017;121(12).
229. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The association of overt and subclinical hyperthyroidism with the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: Meta-analysis and systematic review of cohort studies. Vol. 35, *Endocrinology and Metabolism*. 2021.
230. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G, Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: Acute effects of β_1 -adrenergic blockade. *European Journal of Endocrinology*. 2004;150(6).
231. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Laufer E, et al. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *The Lancet*. 1991;338(8762).
232. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5).
233. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: Cardiac events. Vol. 111, *Circulation*. 2005.
234. Shih CH, Chen SL, Yen CC, Huang YAH, Chen CDE, Lee YS, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology*. 2004;145(6).
235. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Vol. 59, *Recent Progress in Hormone Research*. 2004.
236. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport and myocardial relaxation. *Circulation Research*. 1994;75(2).

-
237. Feldman T, Borow KM, Sarne DH, Neumann A, Lang RM. Myocardial mechanics in hyperthyroidism: Importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(5).
 238. Danzi S, Klein I. *Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation.* 2003;
 239. KONTOS HA, SHAPIRO W, MAUCK HP, RICHARDSON DW, PATTERSON JL, SHARPE AR. MECHANISM OF CERTAIN ABNORMALITIES OF THE CIRCULATION TO THE LIMBS IN THYROTOXICOSIS. *J Clin Invest.* 1965;44.
 240. Theilen EO, Wilson WR. Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. *J Appl Physiol.* 1967;22(2).
 241. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. Vol. 23, *Clinical Cardiology.* 2000.
 242. Kahaly GJ, Kampmann C, Mohr-Kahaly S. Cardiovascular Hemodynamics and Exercise Tolerance in Thyroid Disease. *Thyroid.* 2002 Jun;12(6):473–81.
 243. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. Vol. 167, *European Journal of Endocrinology.* 2012.
 244. Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. Vol. 5, *Current Heart Failure Reports.* 2008.
 245. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AWC, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007;93(4).
 246. Boccalandro C, Boccalandro F, Orlander P, Wei CF. Severe reversible dilated cardiomyopathy and hyperthyroidism: case report and review of the literature. Vol. 9, *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2003.
 247. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, Deller A, Gemma ML, Thomaseth K, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1996;81(8).
 248. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: The relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. Vol. 87, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002.

-
249. de los Santos ET. Sensitivity, Specificity, and Cost-effectiveness of the Sensitive Thyrotropin Assay in the Diagnosis of Thyroid Disease in Ambulatory Patients. *Archives of Internal Medicine*. 1989;149(3).
 250. Gintautas Kazanavicius. Syndrome of isolated FT3 toxicosis: A pilot study. *Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2012 Feb;3(1).
 251. Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: A Population-based study. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(5).
 252. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis: A European perspective. Vol. 21, *Thyroid*. 2011.
 253. Cappelli C, Pirola I, de Martino E, Agosti B, Delbarba A, Castellano M, et al. The role of imaging in Graves' disease: A cost-effectiveness analysis. *European Journal of Radiology*. 2008;65(1).
 254. Ota H, Amino N, Morita S, Kobayashi K, Kubota S, Fukata S, et al. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(1).
 255. Franklyn JA. What is the role of radioiodine uptake measurement and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism? Vol. 72, *Clinical Endocrinology*. 2010.
 256. Okosieme OE, Chan D, Price SA, Lazarus JH, Premawardhana LDKE. The utility of radioiodine uptake and thyroid scintigraphy in the diagnosis and management of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2010;72(1).
 257. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005; Available from: www.nejm.org
 258. van Soestbergen MJM, van der Vijver JCM, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: A comparison with Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1992 Dec 2;15(11):797–800.
 259. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: One-year

-
- follow-up of a prospective, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(8).
260. Singer PA. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995;273(10).
261. Marchant B, Alexander WD, Robertson JWK, Lazarus JH. Concentration of 35S-propylthiouracil by the thyroid gland and its relationship to anion trapping mechanism. *Metabolism*. 1971;20(11).
262. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R. Carbimazole and the Autoimmune Response in Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 1980;303(6).
263. Sonnet E, Massart C, Gibassier J, Allannic H, Maugendre D. Longitudinal study of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1999;22(6).
264. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(8).
265. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10(7).
266. Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, da Silva Trevisan MA, Pinto GA, Vassallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in graves' disease. *Thyroid*. 2001;11(6).
267. Cooper DS, Bode HH, Nath B, Saxe V, Maloof F, Ridgway EC. Methimazole pharmacology in man: Studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1984;58(3).
268. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(6).
269. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Reevaluation of the effects of

-
- methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with graves' hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987;65(4).
270. Kim HJ, Kim BH, Han YS, Yang I, Kim KJ, Dong SH, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: A single-center retrospective study. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(1).
271. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2009;2009.
272. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;
273. Slingerland DW, Burrows BA. Long-term Antithyroid Treatment in Hyperthyroidism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1979;242(22).
274. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and graves' disease: A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;70(3).
275. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Katergari S, Karathanasi E, Zouli C, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: A single center experience. *Endocrine*. 2013;44(2).
276. Mohlin E, Filipsson Nyström H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000–2010. *European Journal of Endocrinology*. 2014 Mar;170(3):419–27.
277. Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. Vol. 5, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006.
278. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*. 2005;15(9).
279. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy

-
- of Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994;78(1).
280. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Hormone and Metabolic Research*. 2004;36(2).
281. Nedrebo B, Holm P, Uhlving S, Sorheim J, Skeie S, Eide G, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology*. 2002 Nov 1;583–9.
282. Teng CS, Yeung RTT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1980;50(1).
283. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. Vol. 83, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998.
284. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedüs L. Controversies in radioiodine therapy: Relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. Vol. 147, *European Journal of Endocrinology*. 2002.
285. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2004;14(7).
286. Shivaprasad C, Prasanna Kumar KM. Long-term carbimazole pretreatment reduces the efficacy of radioiodine therapy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;19(1).
287. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018;7(4):167–86.
288. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. Vol. 9, *Endocrinologist*. 1999.
289. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after

-
- antithyroid drug administration. *Clinical Endocrinology*. 2012;77(2).
290. Shabtai R, Shapiro MS, Orenstein D, Taragan R, Shenkman L. The antithyroid arthritis syndrome reviewed. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(2).
291. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: Special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid*. 2004;14(6).
292. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, et al. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (anca): Possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clinical and Experimental Immunology*. 2002;127(1).
293. Pearce SHS. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clinical Endocrinology*. 2004;61(5).
294. Robinson J, Richardson M, Hickey J, James A, Pearce SH, Ball SG, et al. Patient Knowledge of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis. *European Thyroid Journal*. 2014;3(4).
295. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-Induced agranulocytosis over 30 years in japan. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(12).
296. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: A population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(3).
297. Williams K v., Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty Years of Experience with Propylthiouracil-Associated Hepatotoxicity: What Have We Learned?1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(6).
298. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS. Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995;80(4).
299. Noh JY, Yasuda S, Sato S, Matsumoto M, Kunii Y, Noguchi Y, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(8).

-
300. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*. 1992 Jun 25;326(26):1733–8.
 301. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. In: *Thyroid*. 2008.
 302. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):593–646.
 303. Shinall MC, Broome JT, Baker A, Solorzano CC. Is potassium iodide solution necessary before total thyroidectomy for graves disease? Vol. 20, *Annals of Surgical Oncology*. 2013.
 304. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(6).
 305. Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L, Träisk F, Lundell G, Wallin G. Surgical treatment of hyperthyroidism: A ten-year experience. *Thyroid*. 2001;11(2).
 306. Pradeep P v., Agarwal A, Baxi M, Agarwal G, Gupta SK, Mishra SK. Safety and efficacy of surgical management of hyperthyroidism: 15-Year experience from a tertiary care center in a developing country. *World Journal of Surgery*. 2007;31(2).
 307. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014 Mar 17;10(3):136–42.
 308. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. Vol. 100, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015.
 309. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. 2007 [cited 2022 Apr 24]; Available from:

-
- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf
310. Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144815170
 311. WOLFF J, CHAIKOFF IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem.* 1948;174(2).
 312. Dunne P, Kaimal N, MacDonald J, Syed AA. Iodinated contrast-induced thyrotoxicosis. *CMAJ.* 2013;185(2).
 313. Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: A review. Vol. 11, *Thyroid.* 2001.
 314. Berson SA, Yalow RS, Sorrentino J, Roswit B. THE DETERMINATION OF THYROIDAL AND RENAL PLASMA I131 CLEARANCE RATES AS A ROUTINE DIAGNOSTIC TEST OF THYROID DYSFUNCTION 12. *Journal of Clinical Investigation.* 1952;31(2).
 315. WOLFF J, CHAIKOFF IL. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology.* 1949;45(5).
 316. Dugrillon A. Iodolactones and iodoaldehydes - mediators of iodine in thyroid autoregulation. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 1996;104.
 317. Lamas L, Ingbar SH, Lamas L, Ingbar SH. The Effect of Varying Iodine Content on the Susceptibility of Thyroglobulin to Hydrolysis by Thyroid Acid Protease. *Endocrinology.* 1978;102(1).
 318. Becks GP, Eggo MC, Burrow GN. Regulation of differentiated thyroid function by iodide: Preferential inhibitory effect of excess iodide on thyroid hormone secretion in sheep thyroid cell cultures. *Endocrinology.* 1987;120(6).
 319. BRAVERMAN LE, INGBAR SH. CHANGES IN THYROIDAL FUNCTION DURING ADAPTATION TO LARGE DOSES OF. *J Clin Invest.* 1963;42.
 320. Serrano-Nascimento C, Teixeira SDS, Nicola JP, Nachbar RT, Masini-Repiso AM, Nunes MT. The acute inhibitory effect of iodide excess on sodium/iodide

-
- symporter expression and activity involves the PI3K/Akt signaling pathway. *Endocrinology*. 2014;155(3).
321. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013 Apr 26;9(4):194–204.
322. Thomsen HS, Bellin MF, Jakobsen JÅ, Webb JAW. Contrast Media Classification and Terminology. In 2014.
323. McClennan BL. Ionic and nonionic iodinated contrast media: Evolution and strategies for use. *American Journal of Roentgenology*. 1990;155(2):225–33.
324. Solomon R, Biguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney International*. 2006;69(SUPPL. 100).
325. Moisey RS, McPherson S, Wright M, Orme SM. Thyroiditis and iodide mumps following an angioplasty. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(4).
326. Pramyothin P, Leung AM, Pearce EN, Malabanan AO, Braverman LE. A Hidden Solution. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec;365(22):2123–7.
327. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 Years of study. In: *Thyroid*. 1994.
328. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. Vol. 19, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2012.
329. Roti E, Degli Uberti E. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid*. 2001;11(5).
330. Nolte W, Müller R, Siggelkow H, Emrich D, Hfner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: A randomized study. *European Journal of Endocrinology*. 1996;134(3).
331. Bonelli N, Rossetto R, Castagno D, Anselmino M, Vignolo F, Parasiliti Caprino M, et al. Hyperthyroidism in patients with ischaemic heart disease after iodine load induced by coronary angiography: Long-term follow-up and influence of baseline thyroid functional status. *Clinical Endocrinology*. 2018;88(2).
332. Alkhuja S, Pyram R, Odeyemi O. In the eye of the storm: Iodinated contrast medium induced thyroid storm presenting as cardiopulmonary arrest. *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*. 2013;42(4).
333. Bish LT, Bavaria JE, Augoustides J. Thyroid storm after coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;140(5).
334. Brundridge W, Perkins J. Iodinated Contrast Administration Resulting in Cardiogenic Shock in Patient

-
- with Uncontrolled Graves Disease. *Journal of Emergency Medicine*. 2017;53(6).
335. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1).
336. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Essentials of thyroid cancer management. *Essentials of Thyroid Cancer Management*. 2005.
337. Barker MH. The blood cyanates in the treatment of hypertension. *J Am Med Assoc*. 1936;106(10).
338. WOLFF J. TRANSPORT OF IODIDE AND OTHER ANIONS IN THE THYROID GLAND. Vol. 44, *Physiological reviews*. 1964.
339. Soldin OP, Braverman LE, Lamm SH. Perchlorate Clinical Pharmacology and Human Health: A Review. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2001 Aug;23(4):316–31.
340. Pleus RC, Corey LM. Environmental exposure to perchlorate: A review of toxicology and human health. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2018 Nov;358:102–9.
341. Lawrence JE, Lamm SH, Pino S, Richman K, Braverman LE. The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid*. 2000;10(8).
342. NRC (National Research Council of the National Academies). Health Implications of Perchlorate Ingestion. *Health Implications of Perchlorate Ingestion*. 2005;1–260.
343. Brandhuber P, Clark S, Morley K. A review of perchlorate occurrence in public drinking water systems. Vol. 101, *Journal / American Water Works Association*. 2009.
344. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. Vol. 50, *Pharmacological Reviews*. 1998.
345. Hildebrandt JD, Halmi NS. Intrathyroidally generated iodide: The role of transport in its utilization. *Endocrinology*. 1981;108(3).
346. Greer MA, Stott AK, Milne KA. Effects of thiocyanate, perchlorate and other anions on thyroidal iodine metabolism. *Endocrinology*. 1966;79(2).
347. Dohán O, Portulano C, Basquin C, Reyna-Neyra A, Amzel LM, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS)

-
- mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(51).
348. Tran N, Valentín-Blasini L, Blount BC, McCuiston CG, Fenton MS, Gin E, et al. Thyroid-stimulating hormone increases active transport of perchlorate into thyroid cells. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(4).
349. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid*. 2004;14(12).
350. STANBURY JB, WYNGAARDEN JB. Effect of perchlorate on the human thyroid gland. *Metabolism*. 1952;1(6).
351. Blount BC, Valentin-Blasini L, Osterloh JD, Mauldin JP, Pirkle JL. Perchlorate exposure of the US population, 2001-2002. In: *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2007.
352. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid*. *Endocrine Reviews*. 2001;22(2).
353. Pearce EN. Iodine-Induced Thyroid Dysfunction: Comment on “Association Between Iodinated Contrast Media Exposure and Incident Hyperthyroidism and Hypothyroidism.” *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(2).
354. Treglia G, Trimboli P, Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. Vol. 45, *European Journal of Clinical Investigation*. 2015.
355. Fricke E, Fricke H, Esdorn E, Kammeier A, Lindner O, Kleesiek K, et al. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: A prospective study of patients with low thyrotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(12).
356. Available from: <https://www.schilddruesengesellschaft.at/> [Internet]. [cited 2022 Jun 7]. Available from: <https://www.schilddruesengesellschaft.at/>
357. Pelewicz K, Wolny R, Bednarczuk T, Miśkiewicz P. Prevention of Iodinated Contrast Media-Induced

-
- Hyperthyroidism in Patients with Euthyroid Goiter. *European Thyroid Journal*. 2021;10(4).
358. Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, ... DHAM, 1993 undefined. Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography. *Acta Medica Austriaca* [Internet]. 1993 [cited 2022 May 5]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/8386417>
359. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Vol. 7, *European Thyroid Journal*. 2018.

