

Terapia degli ipertiroidismi

- Terapia medica (MMI, PTU, etc.)
- Terapia ablativa
 - Radiometabolica con ^{131}I
 - Chirurgica (near total)

Terapia radiometabolica con ^{131}I

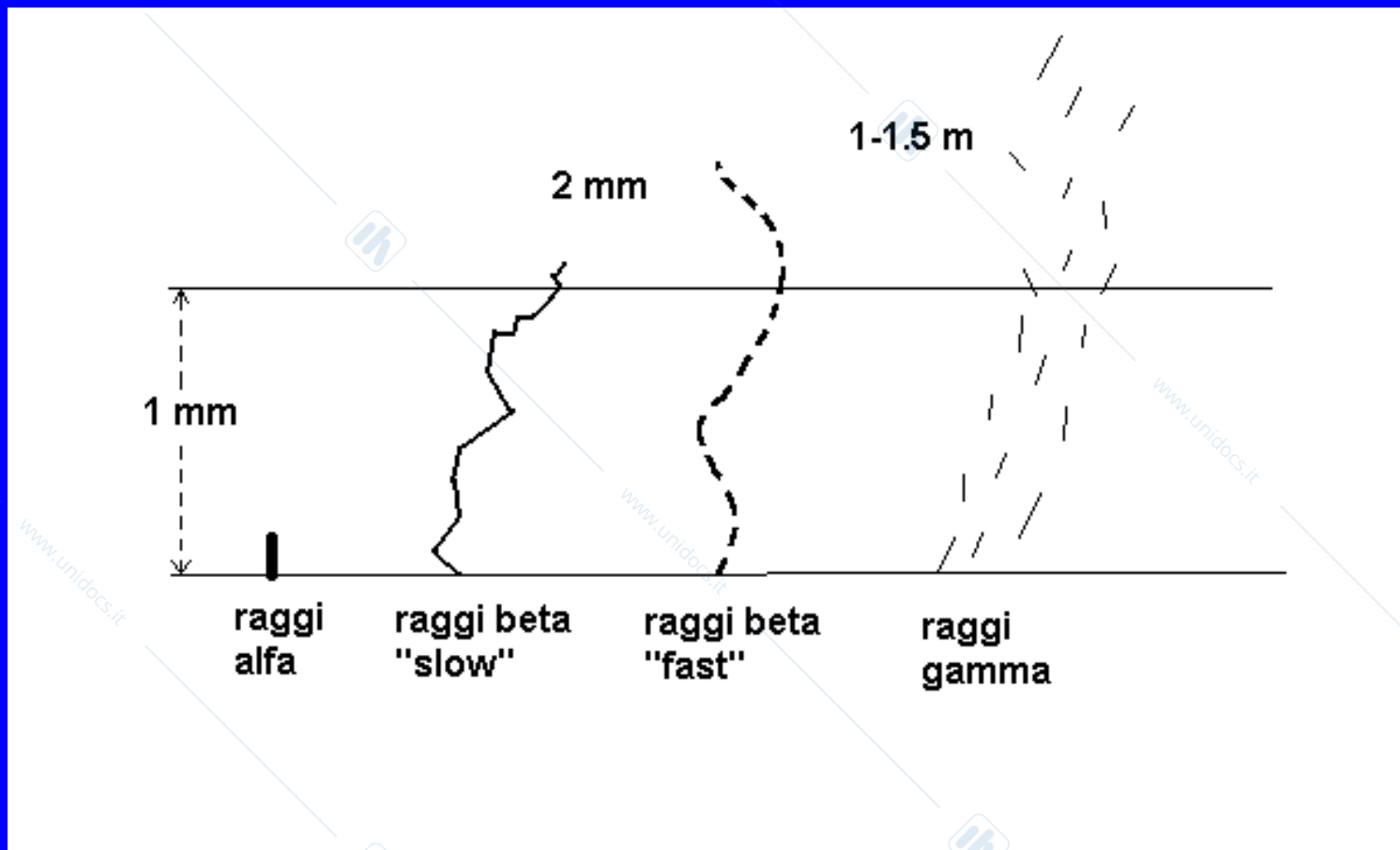
Razionale

- Lo iodio 131 viene utilizzato come radiofarmaco sfruttando il suo particolare tropismo per la tiroide.
- Ciò permette di convogliare una notevole quantità di rads alla ghiandola, risparmiando dall'azione lesiva i tessuti sani circostanti.
- Fine ultimo: **IPOTIROIDISMO**

Radionuclidi e tiroide

Radionuclide	Emivita	Emissione
^{123}I	13.3 ore	γ
^{125}I	60.2 giorni	γ
^{131}I	8 giorni	$\beta - \gamma$
$^{99\text{m}}\text{Te}$	6 ore	γ

Distribuzione relativa dell'energia prodotta dai raggi α , β e γ



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON I¹³¹

- Assunto per os viene captato ed organificato nella tiroide (esposizione tiroidea: migliaia di rads; altre sedi corporee 5-30 rads)
- L'azione terapeutica è esplicata per:
 - Il 90% dalle radiazioni β il cui percorso nei tessuti è di circa 0.4 mm (> delle dimensioni del follicolo)
 - Il 10% dalle radiazioni γ che hanno un'alta dispersione e non sono ugualmente efficaci

EFFETTI BIOLOGICI DELLO ^{131}I SULLA TIROIDE

- La distribuzione dell'energia nella tiroide non è uniforme:
 - In alcune cellule il danno coinvolge direttamente il nucleo → necrosi **DISTRUZIONE PRECOCE**
 - Altre cellule sono danneggiate nelle capacità riproduttive con diverso grado di radiosensibilità
DISTRUZIONE TARDIVA (anche 1 anno)

DISTRUZIONE PRECOCE + DISTRUZIONE TARDIVA

→ **EFFETTO CELL STERILIZING**

TERAPIA RADIOMETABOLICA

DOSE

- Nella maggior parte dei casi viene somministrata una dose standard di circa 15-16 mCi (1mCi=37MBq)

La dose da somministrare è:

- Direttamente correlata con il volume ghiandolare
 - 30-60 ml: aggiunta di 5-10 mCi;
 - <15 ml: sottrazione di 5 mCi
- Inversamente correlata all'uptake ghiandolare

TERAPIA RADIOMETABOLICA

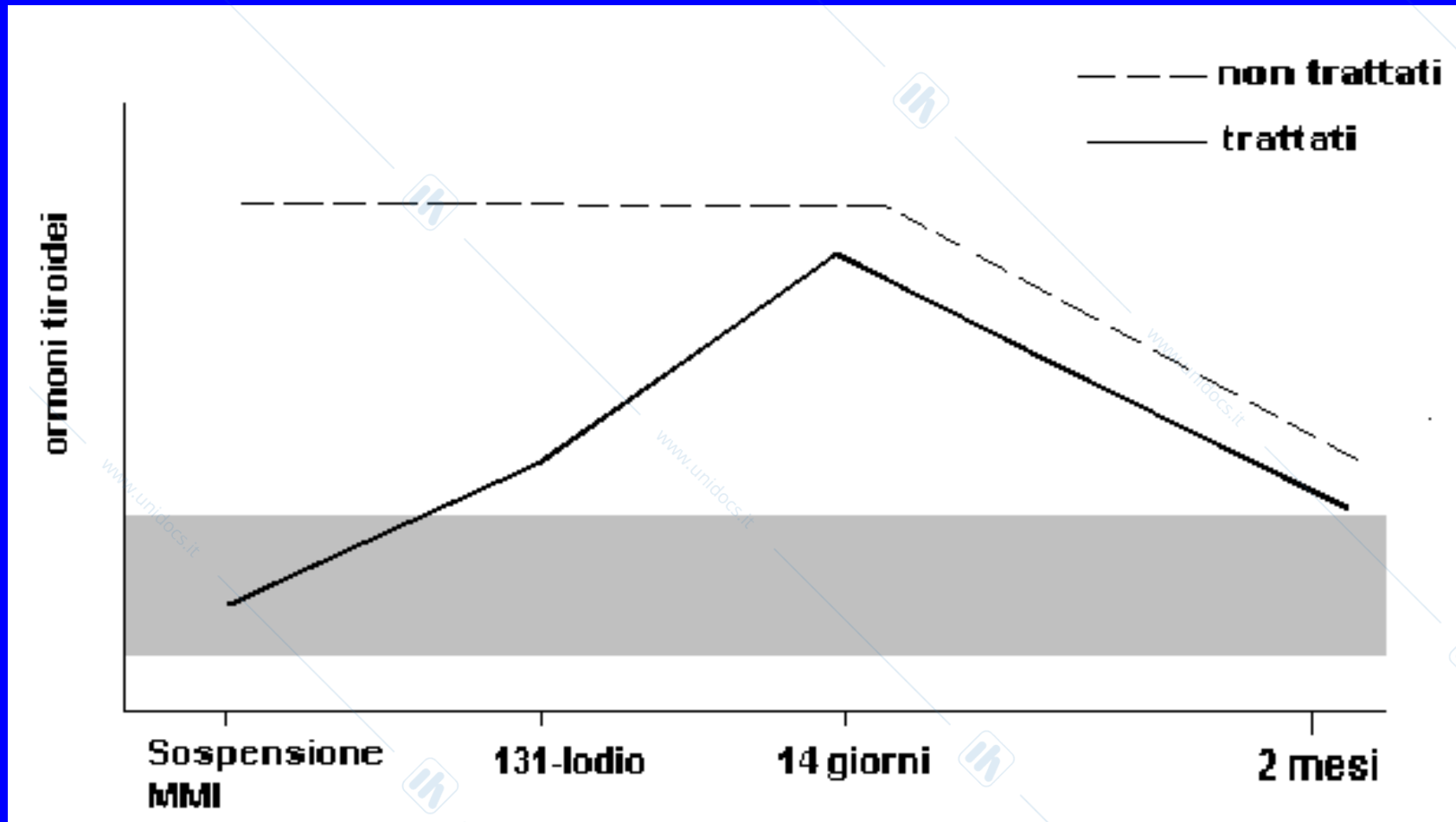
DOSE

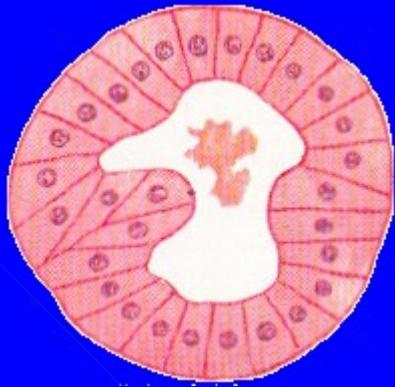
- La dose calcolata non dà benefici maggiori in termini di tasso di guarigione rispetto alla dose fissa
- Molti clinici preferiscono una dose fissa ed elevata ($\geq 555\text{MBq}$) anche se ne consegue una maggiore incidenza di ipotiroidismo.
- Una dose elevata evita il follow up a lungo termine della funzione tiroidea necessaria nel paziente eutiroideo

I^{131} E TIROIDE

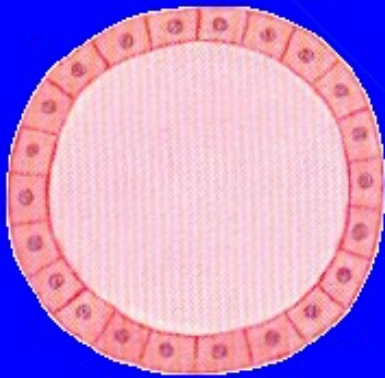
EFFETTI IMMEDIATI

- Nei primi 7-14 gg dopo il trattamento si verifica una tiroidite da irradiazione (tireotossicosi distruttiva) che evolverà in fibrosi





Follicolo tiroideo dei non
trattati con MMI (povero di
colloide)



Follicolo tiroideo dei
trattati con MMI (ricco di
colloide)

Tireotossicosi distruttiva dopo ^{131}I

dati della letteratura

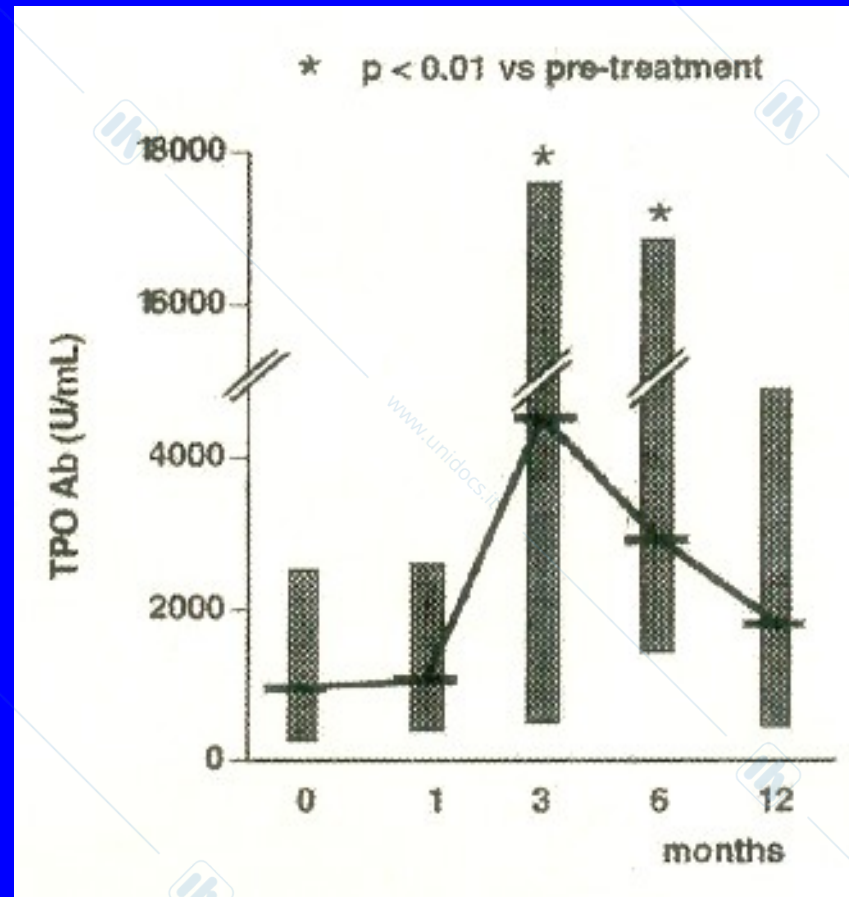
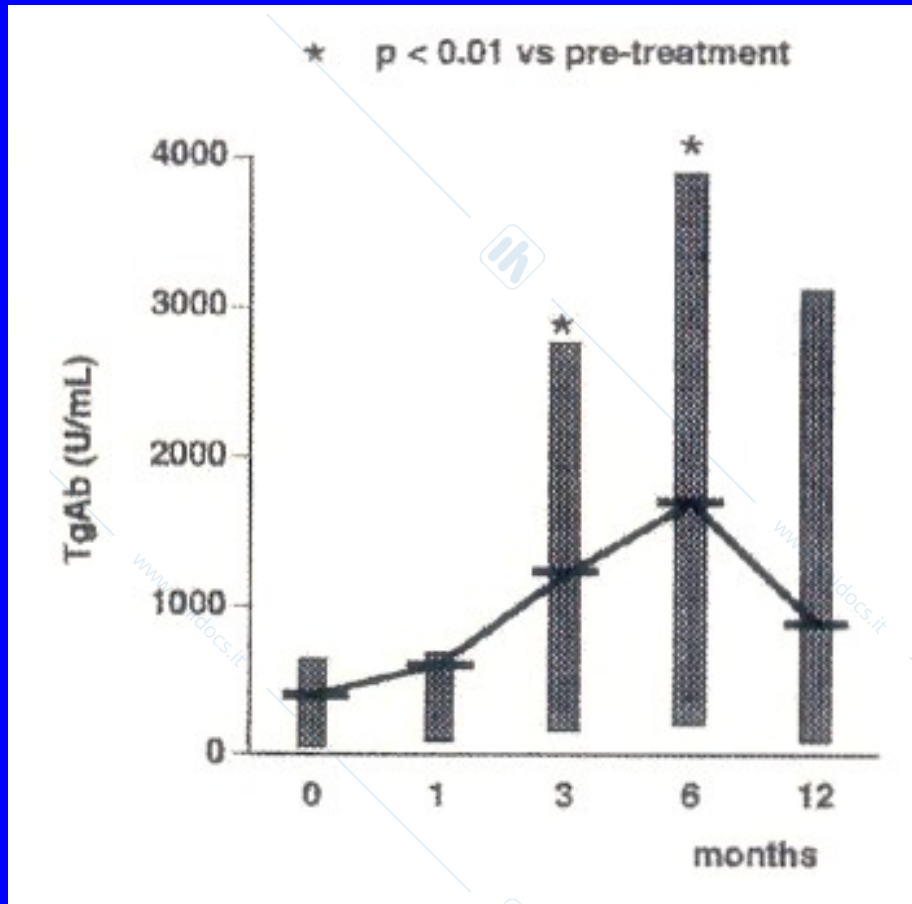
- Lo 0.3% dei pazienti può presentare una *“thyroid storm”*
- Il 10% circa può presentare un'accentuazione dei sintomi dell'ipertiroidismo

TERAPIA RADIOMETABOLICA CON I¹³¹

EFFETTI SUL SISTEMA IMMUNITARIO

- La distruzione follicolare comporta la liberazione di antigeni tiroidei di membrana (TPO e rec del TSH)
- Nei pazienti con Graves si ha un'esacerbazione dell'autoimmunità con \uparrow degli anticorpi antitiroide con zenith intorno al 3° mese.
- La successiva riduzione dello stimolo antigenico porta al progressivo spegnimento dell'attivazione autoimmunitaria (3-9 mesi)

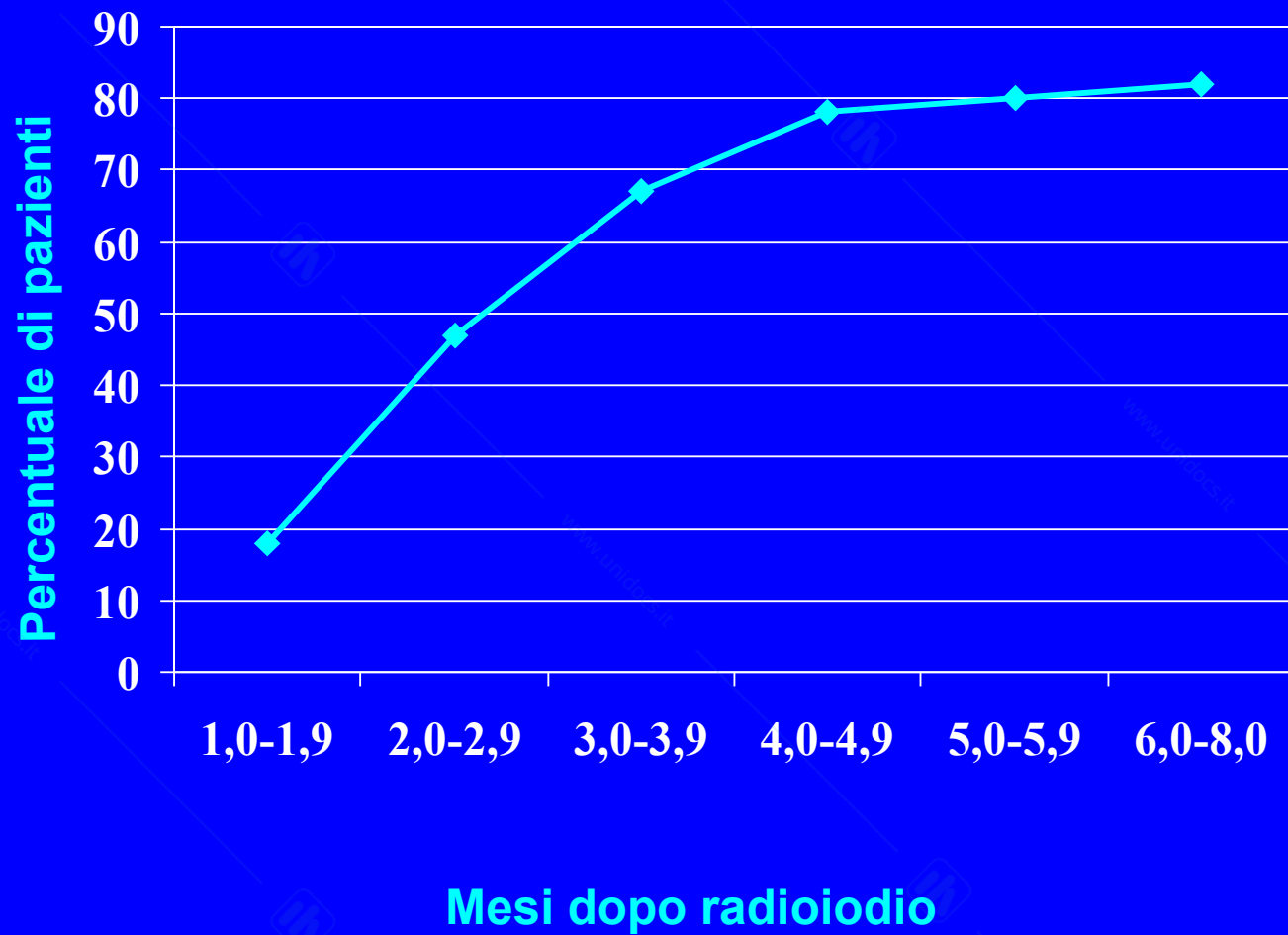
Anticorpi dopo radioiodio



Terapia con ^{131}I : evoluzione

- L'ipertiroidismo si risolve entro 2-3 mesi anche se l'effetto terapeutico dello iodio si completa in 1 anno.
- Se dopo 4 mesi persiste l'ipertiroidismo si può prendere in considerazione la possibilità di una seconda dose terapeutica di ^{131}I (maggiore della precedente)

Ipotiroidismo dopo radioiodio



TERAPIA RADIOMETABOLICA

FATTORI INFLUENZANTI L'ESITO

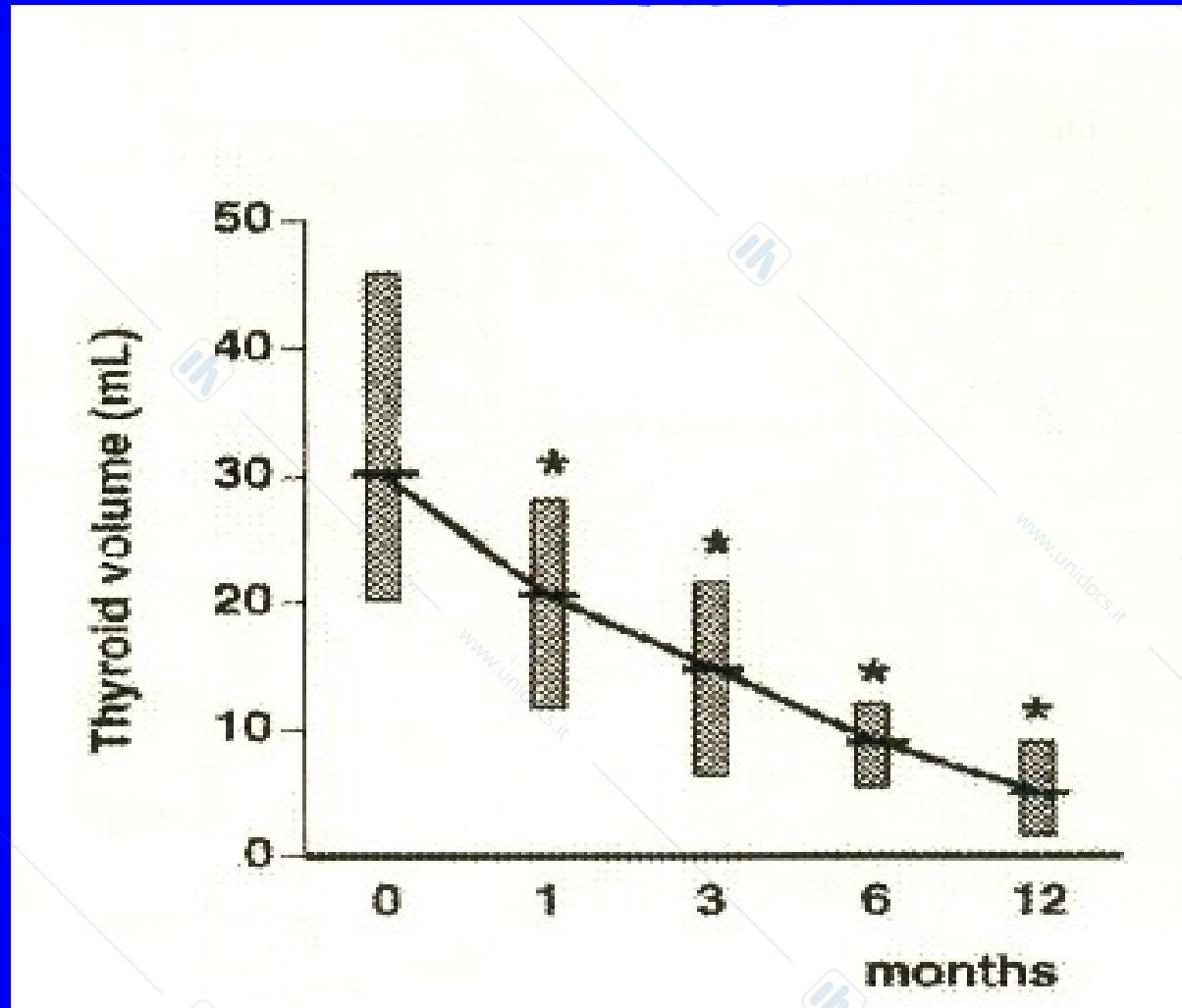
- 1. Volume tiroideo**
- 2. Età del paziente**
- 3. Assetto ormonale ed anticorpale**
- 4. Età del tumore**
- 5. Età del paziente**
- 6. Età del tumore**
- 7. Sesso**

TERAPIA RADIOMETABOLICA

1. VOLUME TIROIDEO

- La terapia con I^{131} è efficace nell'86% dei soggetti con volume tiroideo $< 20\text{ml}$.
Con volume $> 50\text{ml}$ aumenta la probabilità di insuccesso.
- I pazienti che partono da volumi piccoli sono però anche quelli che hanno una maggiore possibilità di diventare ipotiroidei nel giro di 2-6 mesi.
- L'effetto massimo sulla riduzione del volume si ottiene entro 1 anno (volume finale di 8 ml negli ipotiroidei).

Volume tiroideo dopo radioiodio



TERAPIA RADIOMETABOLICA

2. ASSETTO ORMONALE-ANTICORPALE

- L'ipertiroidismo severo (più frequente nel sesso maschile) è associato ad una percentuale maggiore di insuccesso
- Alti livelli di TRAb prima del trattamento sono associati ad una relativa resistenza alla terapia.
- Un incremento dei TRAb dopo radioiodio è associato a un maggiore percentuale di ipotiroidismo
- In una bassa percentuale di casi si ha lo shift TRAb→TSHBAb responsabile di un ipotiroidismo precoce e fugace.

TERAPIA RADIOMETABOLICA

3. ETA'

- I soggetti con età < 40 aa presentano in genere ipertiroidismo resistente alla terapia medica pertanto sono sempre più spesso indirizzati al trattamento con radioiodio con esito favorevole.

TERAPIA RADIOMETABOLICA

Controversie

- 1. Uso degli antitiroidei prima e dopo radioiodio**
- 2. Oculopatia**
- 3. Oftalmopatia**
- 4. Gozzo nodulare**
- 5. Gozzo con fenomeni compressivi**

TERAPIA RADIOMETABOLICA

1. PRETRATTAMENTO CON ANTITIROIDEI

Vantaggi

- Il pretrattamento non preserva dalla tireotossicosi ma permette di partire da livelli ormonali più bassi
- Nei pazienti con gozzo multinodulare tossico ripristina l'uptake del radioiodio nelle aree perinodulari sopresse migliorando l'efficacia del trattamento

TERAPIA RADIOMETABOLICA

1. PRETRATTAMENTO CON ANTITIROIDEI

Svantaggi

- Il pre-trattamento aumenta di 5 volte la probabilità di insuccesso in quanto i tireostatici inficiano l'uptake e l'emivita del radioiodio (sospendere l'MMI almeno 7 giorni prima)
- Nei pre-trattati la tireotossicosi è più eclatante clinicamente con ritorno a livelli ormonali normali dopo 4-8 settimane
- Il peggioramento della tireotossicosi è legato più alla sospensione del farmaco che alla dose di Iodio

TERAPIA RADIOMETABOLICA

1. PRETRATTAMENTO CON ANTITIROIDEI

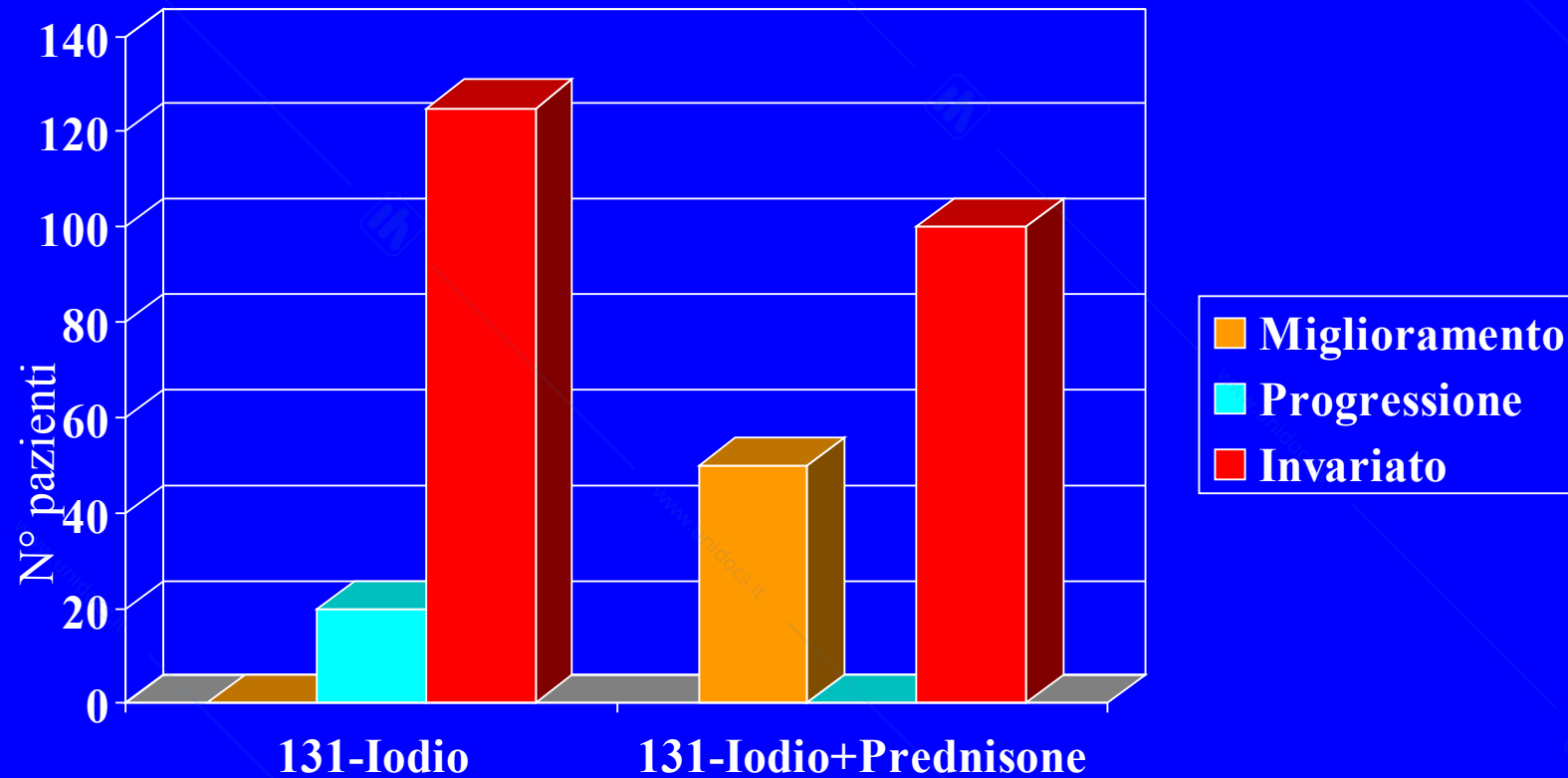
- Il MMI se interrotto 3-5 giorni prima del trattamento non ne influenza l'*outcome tardivo* e non va reintrodotta prima di 7 giorni dalla dose di radioiodio
- Il propiltiouracile ha un effetto radioprotettivo maggiore rispetto al metimazolo in quanto:
 - ha un'emivita intratiroidea maggiore,
 - possiede un gruppo –SH
- Il PTU deve essere sospeso 8 settimane prima
- Nei non trattati la tireotossicosi è meno violenta e presenta un miglioramento dei livelli ormonali più precoce (2-4 settimane)
- Problema negli anziani e nei cardiopatici

TERAPIA RADIOMETABOLICA

2. OFTALMOPATIA

- L'oftalmopatia è presente soprattutto nei soggetti con età > 40 aa, spesso fumatori, e la sua gravità è correlata con i livelli di FT3
- La terapia radiometabolica determina un basso seppur definito rischio di progressione dell'oftalmopatia
- La distruzione follicolare comporta la liberazione di antigeni con reazioni di cross-reattività anticorpale verso epitopi del TSH-R retro-orbitari

Oftalmopatia dopo radioiodio



TERAPIA RADIOMETABOLICA

2. OFTALMOPATIA

- **Oftalmopatia lieve-moderata:** ^{131}I +
Glucocorticoidi per 3-4 mesi (0.4-0.5 mg/kg per 1 mese, indi scalare)
- **Oftalmopatia severa:**
 - in prima istanza glucocorticoidi ad alte dosi +/- radioterapia o chirurgia decompressiva;
 - in seconda istanza radioiodio

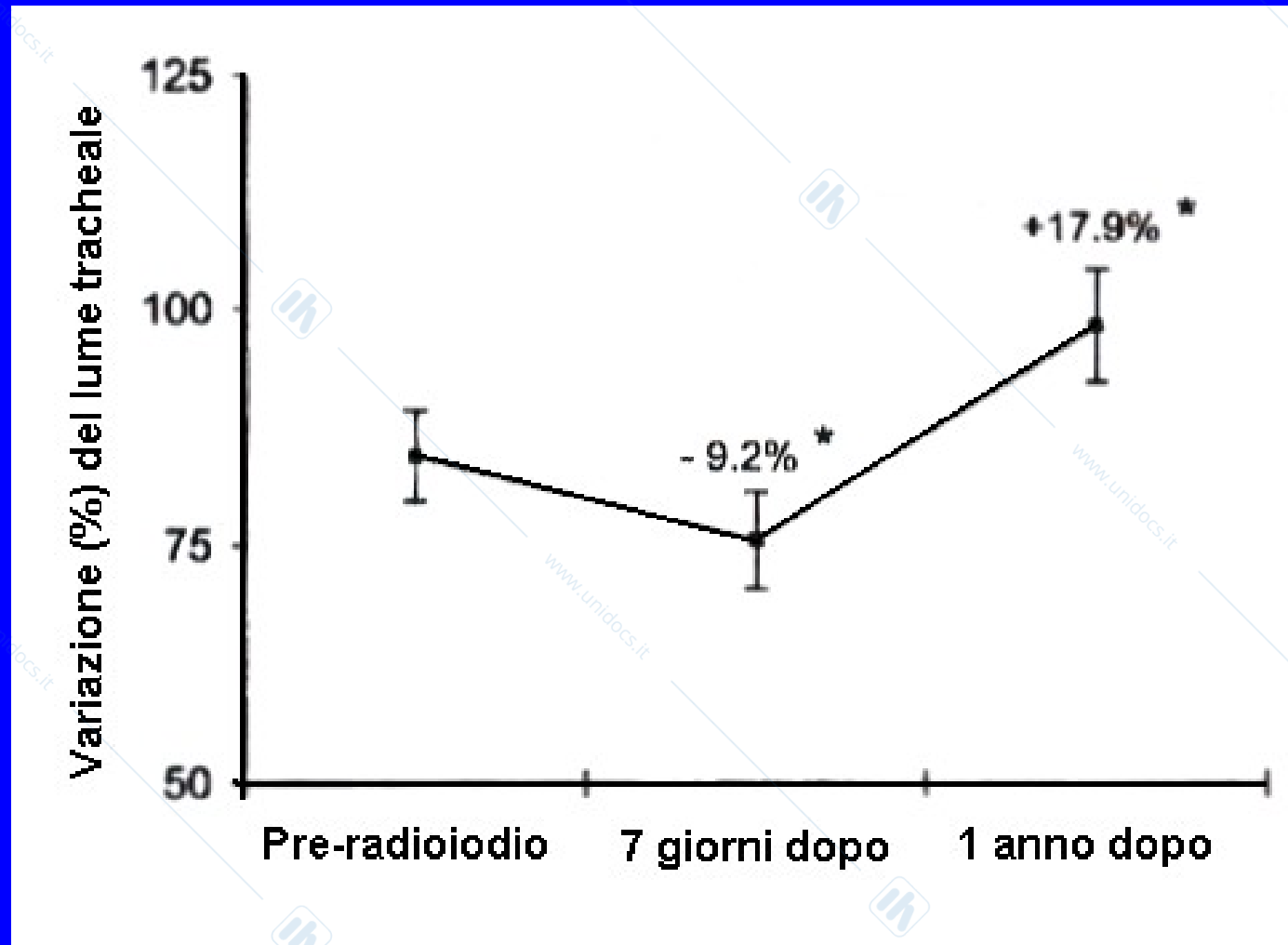
N.B.: La somministrazione di prednisone non sembra influenzare la risposta al radioiodio

TERAPIA RADIOMETABOLICA

3. GOZZO CON FENOMENI COMPRESSIVI

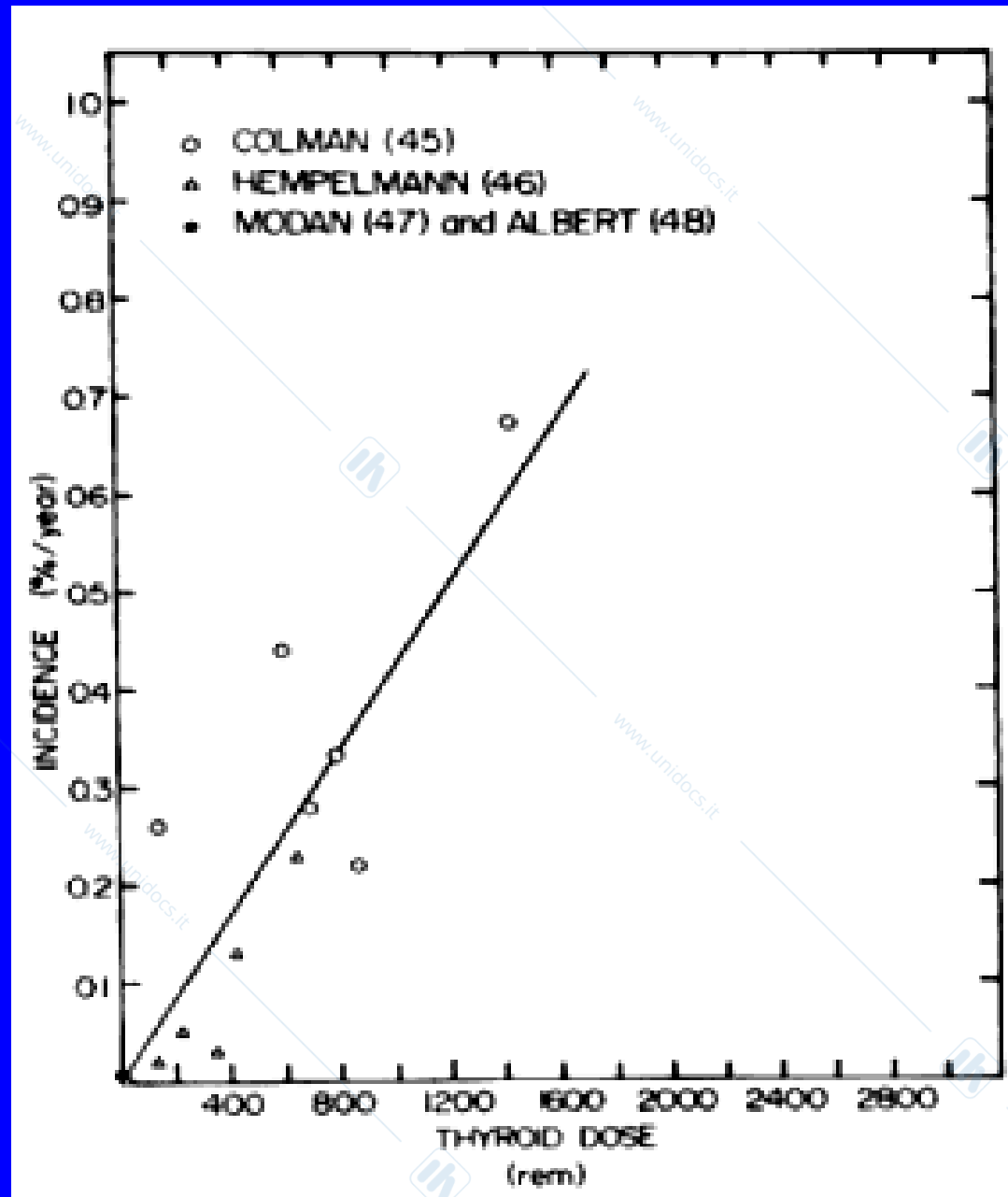
- In genere la chirurgia è il trattamento di scelta
- In alcuni casi dopo 7 giorni dopo radioiodio si verifica una riduzione non significativa del lume tracheale (edema), successivamente (circa 1 anno) si ha un miglioramento della compressione tracheale per riduzione del volume del gozzo (30-40%) e aumento della capacità inspiratoria
- Nel GMNT il radioiodio si concentra maggiormente nelle aree ipercaptanti: le aree ipocaptanti presentano un rischio seppur basso di trasformazione maligna

Lume tracheale dopo radioiodio



Nel gozzo multinodulare tossico il trattamento radiometabolico non è *cell-sterilizing*

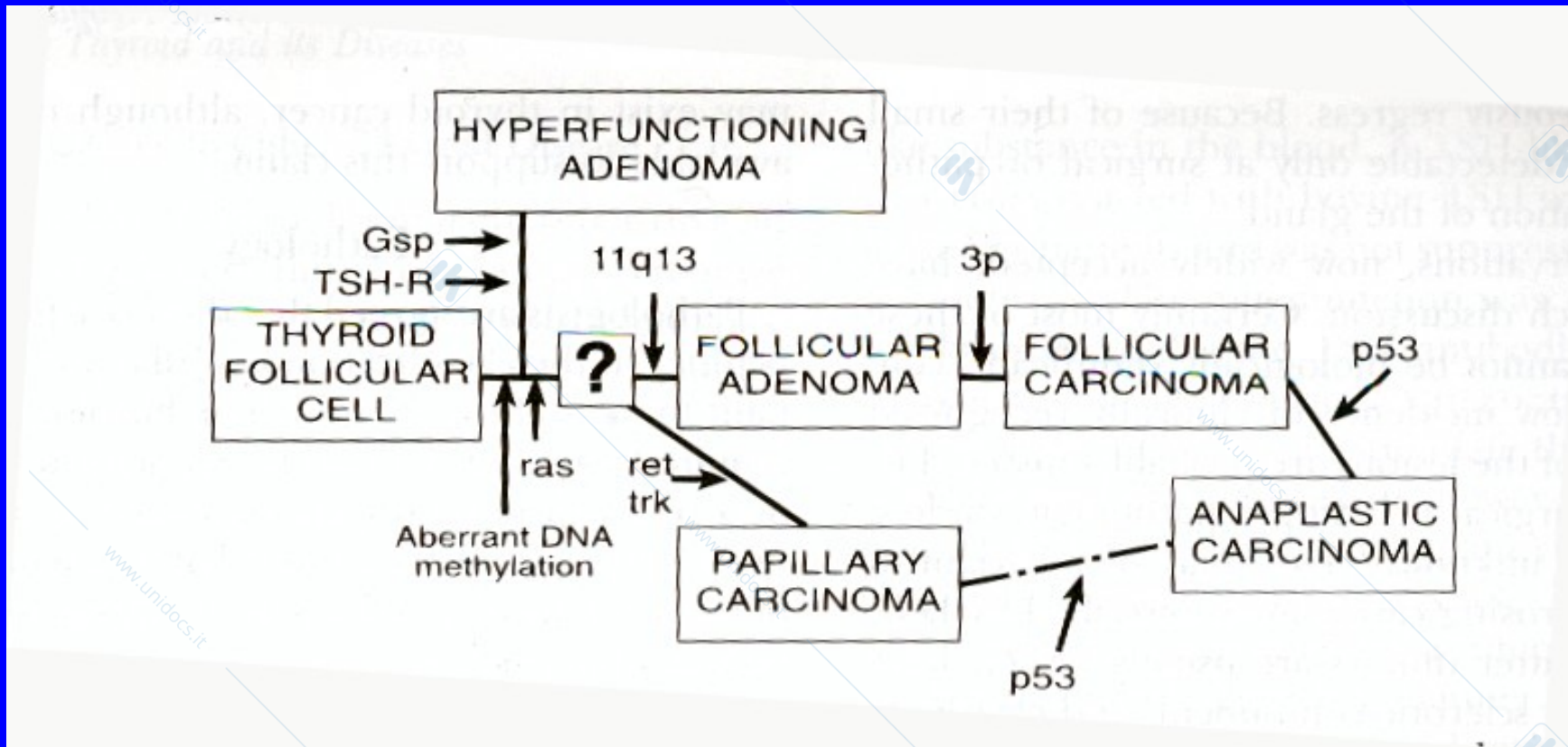
Correlazione tra la dose di irradiazione tiroidea ed incidenza per anno di ca tiroideo



I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori genetici



L'istologia e l'aggressività del tumore sono il risultato di una cascata di mutazioni interessanti oncogeni o oncosoppressori.

	Vantaggi	Svantaggi
Chirurgia	<p>Rapida decompressione della trachea</p> <p>Rapida risoluzione dei sintomi</p> <p>Significativa riduzione del gozzo</p> <p>Conferma istologica di mal benigna</p>	<p>Terapia invasiva</p> <p>Complicanze chirurgiche: 3-4%</p> <p>Rischio di recidive</p>
Radioiodio	<p>Rari e soggettivi effetti collaterali durante il trattamento</p> <p>30-40% di riduzione del gozzo in 1 anno</p> <p>Miglioramento della capacità inspiratoria nel lungo termine</p> <p>Può essere ripetuta</p>	<p>Graduale riduzione del gozzo</p> <p>Rischio occasionale di aumento acuto del volume del gozzo</p> <p>Rischio occasionale di tireotossicosi transitoria</p> <p>5% di rischio di evoluzione in Basedow</p> <p>Rischio di cancro nel lungo termine: non noto</p>
L-tiroxina	<p>Terapia non ablativa</p>	<p>Trattamento a vita</p> <p>Efficacia limitata e non garantita</p> <p>Effetti collaterali (osso, cuore)</p> <p>Non possibile in caso di ipertiroidismo</p>

Terapia di omotopia dell'ipertiroidismo



SI

NO

Ma avete idee più