

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



quarantottesimo modulo

© 2004 Pillole.org

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON MORBO DI BASEDOW

La terapia del morbo di Basedow nasconde talora alcune insidie, che possono essere facilmente risolte e che richiedono solo un po' di attenzione e qualche ricordo di fisiopatologia e di farmacologia.

- La terapia con Tiamazolo non è probabilmente solamente una terapia tireostatica, anche se il dato è ancora controverso; il farmaco agirebbe infatti anche sul sistema immunitario, riducendo l'espressione di determinanti HLA di classe 2° sui tireociti, probabilmente coinvolti nei fenomeni immunitari della malattia. L'effetto immunomodulante non è così rapido come quello sulla sintesi ormonale e questo potrebbe spiegare perché la terapia debba essere prolungata nel tempo per ridurre la possibilità di recidive, non infrequenti nella storia clinica della malattia.

- La terapia va proseguita, poiché numerosi studi hanno dimostrato un minor numero di recidive, per 18 mesi o più.

- I farmaci tireostatici possono causare, a dosaggi elevati, ipotiroidismo, con conseguente aumento della secrezione di TSH, che stimola non solo la secrezione ormonale ma anche l'accrescimento ghiandolare (e forse anche l'espressione sui tireociti di determinanti HLA di classe 2°).

Quindi, in caso d'aumento delle dimensioni del gozzo durante terapia con dosi anche minime di Tiamazolo (ad esempio ½ compressa al giorno) non si può ridurre ulteriormente o sospendere il tireostatico; conviene associare un dosaggio minimo efficace di L-Tiroxina (spesso sono sufficienti 0.75 mcg/Kg/die, ad esempio una compressa da 50 mcg per una persona adulta di 70 Kg.) per inibire il TSH.

Si tratta di un accorgimento terapeutico tuttora oggetto di discussione; nel 1991 uno studio giapponese dimostrò una marcata riduzione di recidive in Pazienti trattati contemporaneamente con L-Tiroxina e Tiamazolo.

Indagini successive non confermarono il dato, ma la terapia d'associazione entrò comunque nella pratica terapeutica corrente.

Se la persona affetta da morbo di Basedow è una donna gravida, il Propiltiouracile è il farmaco d'elezione; non commercializzato in Italia, può essere distribuito, su prescrizione specialistica, dalla Farmacie Ospedaliere o internazionali ove esistono. In caso contrario bisogna continuare la terapia con Tiamazolo, spiegandone i motivi alla gestante; durante la gravidanza il fabbisogno ormonale aumenta, per questo è preferibile un lieve ipertiroidismo rispetto ad un blando ipotiroidismo, che ha effetti molto più gravi sul feto; un FT4 ai livelli più elevati di norma o lievemente aumentato, con un TSH di 0.01, possono essere, durante il periodo gestazionale, accettabili.

Particolare attenzione dovrà però essere posta durante tutta la gravidanza, in particolare nel 3° trimestre, periodo in cui non sono infrequenti miglioramenti spontanei della malattia; raramente sono necessari dosaggi superiori alle tre compresse al giorno.

Cautela anche verso la possibile teratogenicità del Tiamazolo in Pazienti che lo assumevano continuativamente già prima del concepimento; se la terapia era a basso dosaggio, inferiore a tre compresse al giorno, i rischi per il feto sono trascurabili.

Nel dubbio può essere comunque utile consultare il Centro più vicino di Genetica Medica; i collegamenti con banche dati informatiche e potenti motori di ricerca inviano in tempi quasi reali il rischio calcolato.

- Attenzione anche durante l'allattamento; anche se il Tiamazolo passa nel latte materno in misura minima, se la puerpera vuole assolutamente allattare, deve essere informata ed assumere bassi

dosaggi. Il neonato deve essere sottoposto a controlli periodici.

L'oftalmopatia Basedowiana sintomatica può essere un notevole problema terapeutico.

- Attenzione alla Euthyroid Graves Disease, cioè di all'esoftalmo con eutiroidismo e positività anticorpale per il recettore del TSH; è riportato in Letteratura il possibile peggioramento di un esoftalmo dopo un brillante raggiungimento di eutiroidismo con tioamidi od altri provvedimenti terapeutici.

Dopo un'accurata diagnostica differenziale, in particolare in caso di esoftalmi monolaterali, come quello descritto, in cui conviene fare un'ecografia o una TC orbitale, il MMG può prescrivere, in presenza di sintomi oculari e una volta fallite altre misure, come la protezione notturna dell'occhio e l'uso di lacrime artificiali, una terapia cortisonica orale.

Si inizia con dosaggi elevati, da 50 a 75 mg/die di Prednisone per due settimane, scalando poi lentamente in 6-8 settimane.

Può essere utile, per il buon profilo sul metabolismo minerale e glicometabolico, nonostante il costo di fascia C, il Deflazacort in gocce; iniziando con 60/80 mg. al giorno per 14 giorni, si può ridurre la posologia goccia a goccia fino alla sospensione.

Se la terapia cortisonica orale non fosse efficace, o comparissero, anche all'esordio, gravi complicanze del globo oculare, si impone l'invio immediato allo Specialista.

- Il 2% dei casi di morbo di Basedow si complica con l'acropachia tireotossica; simula spesso un edema degli arti inferiori cardiogeno o nefrogeno od una TVP, per cui spesso il Paziente è sottoposto ad un notevole numero di accertamenti.

Una volta fatta correttamente questa rara diagnosi, prima di prescrivere cortisonici per os, si può tentare con un bendaggio occlusivo notturno con creme cortisoniche ad elevata potenza, che spesso danno risultati veramente notevoli.

- La rara crisi tireotossica, se sospettata, in attesa dell'arrivo dell'Ambulanza, può trarre giovamento da alcuni semplici atti terapeutici da parte del MMG.

E' utile incannulare una vena periferica un ago-cannula di calibro adeguato ed iniziare ad infondere abbastanza rapidamente soluzione fisiologica a temperatura ambiente. Una volta stabilizzato l'accesso venoso, iniettare e.v. 125/250 mg. di metilprednisolone, per ridurre la conversione periferica del T4 in T3.

Le successive terapie cardiologica e tireostatica necessitano di adeguati controlli in ambito ospedaliero.

- Infine, nella pratica ambulatoria quotidiana, sarà utile ricordare:

a) porre attenzione nel prescrivere amiodarone ad un Paziente in remissione di morbo di Basedow o comunque con positività per gli Anticorpi antitiroidei.

b) considerate sempre, nel Paziente anziano, la possibilità che l'ipertiroidismo abbia determinato o aggravato un'osteoporosi od una fibrillazione atriale.

c) nel sospetto di una tireotossicosi factitia da assunzione incongrua di preparati contenuti ormoni tiroidei (a scopo dimagrante, per esempio), è utile dosare la Tireoglobulina: bassi livelli confermano il sospetto.

Bibliografia

1. Ross D.S., "Ipertiroidismo". In: Conn's Current Therapy, pagg. 581-5. Verduci, Roma, 1998
2. Reinwein D., "Ipertiroidismo". In: Endocrinologia Clinica, pagg. 99-121. Minerva Medica, Torino, 1997
3. Vitti P., Pinchera A., "Tireotossicosi e sindromi ipertiroidiche". In: Endocrinologia e Metabolismo", pagg. 369-86. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1991
4. Utiger R.D., "La Tiroide". In: Endocrinologia e Metabolismo, pagg. 419-443. Mc Graw-Hill, Milano, 1997
5. Hashizume K. et Al. "Administration of thiroxyne in treated Grave's disease. Effects on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism". New England Journal of Medicine, 324:947, 1991
6. Chiovato L. et Al. "Clinical Aspects of Autoimmune Thyroiditis". In: Frontiers of Endocrinology, vol. 9, pagg. 124-132. S.I.E., Roma, 1994
7. Mariotti S. et Al. "Cuore e Tiroide". Mediserve, Milano, 1995
8. Farwell A.P., Braverman L.E., "Farmaci tiroidei ed antitiroidei". In: Goodman e Gilman's, le basi farmacologiche della terapia, pagg. 1345-70. Mc Graw-Hill, Milano, 1997
9. Minelli R., Roti. E. "Interferone e tireopatie". l'Endocrinologo, 1, 2, 63-68, 2000
10. Andreoli M., "Sindromi ipertiroidiche". In: Manuale Medico di Endocrinologia e Metabolismo, pagg. 163-178. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2000
11. Beck Peccoz P., "La Tiroide", PMS, Udine, 2004

UN CASO PER CRETINETTI: QUELLA STRANA ARTROSI CERVICALE

Maschio 65 enne in ottima salute, noto frequentatore di studio perché patofobico, all'ennesima visita riferisce artralgie alla colonna cervicale.

Cretinetti, indispettito, non si alza neanche dalla sedia, prescrive una Rx colonna cervicale; il paziente la porta dal medico il quale apre la busta, prende il referto e lo legge: "Marcati segni di uncoartrosi, discopatia C5-6", lo rimette a posto e prescrive ciclo di FKT e FANS.

Passano alcuni anni nei quali il paziente continua a fare i suoi cicli periodici di FKT e FANS per l'artrosi cervicale. A un certo punto egli ritorna in studio perché ha una diarrea acquosa profusa, una tosse secca fastidiosa e gli fanno male "tutte le ossa"; Cretinetti fa spallucce e attribuisce il tutto a una forma virale stagionale che in quel momento imperversa tra i suoi pazienti .

Gli antispastici prescritti risultano, però, inefficaci come pure le terapie con antisettici dell'apparato digerente; le colture delle feci, gli esami parassitologici; i test per tifo paratifo e melitense, virus epatitici sono negativi.

Il paziente, una domenica, dopo l'ennesima scarica diarroica, collassa e viene ricoverato, dopo pochi mesi muore. Con un po' più di attenzione nel corso della "visita" di anni prima, per l'artrosi cervicale, si sarebbe potuto salvare la pelle al paziente.

Fu eseguita una colonscopia che non rilevò lesioni neoplastiche, una Rx della colonna e del torace mostrarono lesioni compatibili con metastasi ossee e polmonari. Fu eseguita una TC total body per la ricerca del tumore. Fu rilevata una massa tiroidea, che era anche palpabile, come pure i linfonodi laterocervicali aumentati di volume e di consistenza dura.

La biopsia refertò : carcinoma midollare della tiroide, la calcitonina era >2000; GUARDANDO le radiografie della colonna cervicale di qualche anno prima si poteva rilevare una evidentissima calcificazione in sede tiroidea.

UN CASO PER CRETINETTI: LE ANALISI NON FANNO LE DIAGNOSI, IL CERVELLO SI (SE FUNZIONA...)

Cretinetti riceve una sua paziente 69enne affetta da molteplici patologie: BPCO con frequenti riacutizzazioni, pollinosi, obesità, cisti renali bilaterali, poliartrosi, deviazione del setto, ipertrofia dei turbinati, esiti di paralisi periferica post zosteriana del VII, dislipidemia II^a, ernia iatale da scivolamento, gastrite cronica, insufficienza venosa di grado severo, s.ansioso depressiva.

Siamo di giugno e la paziente accusa una congestione congiuntivale e un edema palpebrale, senz'altro attribuiti da Cretinetti alla solita pollinosi, inizia terapia con corticosteroidi topici e poi sistemici i quali vengono aggiunti ai beta2 stimolanti per via inalatoria che la paziente già pratica, come ogni primavera.

La congiuntivite non migliora per cui la paziente si reca a visita oculistica che referta: edema palpebrale non di pertinenza oculistica, esoftalmo bilaterale, Cretinetti fa eseguire il dosaggio degli ormoni tiroidei che risultano normali e il TSH che è 1.7 (quindi normale).

La sintomatologia diminuisce di intensità e la paziente si rifà viva solo ad agosto lamentando un "senso di frullio in mezzo al petto", all'esame obiettivo l'azione cardiaca è ritmica con tachicardia sui 100 bpm, la p.a. è 160/70, Cretinetti fa sospendere i broncodilatatori per aerosol e chiede un ECG che conferma i dati obiettivi aggiungendo "segni di sovraccarico ventricolare sinistro".

Dopo un breve miglioramento la paziente si ripresenta in settembre lamentando il riacutizzarsi della sintomatologia cardiaca, Cretinetti palpa la regione anteriore del collo e gli sembra di apprezzare un aumento di volume della tiroide, chiede un secondo dosaggio ormonale: gli ormoni risultano ancora una volta normali, il TSH è 1.3, gli anticorpi anti TG e TPO sono negativi.

L'ecografia viene prenotata solo dopo 1 mese ma la paziente non fa in tempo ad eseguirla perché la situazione precipita: accusa un aggravamento della tachicardia e tachipnea, una instabilità psichica con crisi di ansia incontrollabile, astenia marcata.

Cretinetti chiede il ricovero, la paziente si reca al P.S. dove però stramazza a terra per un arresto cardiaco, viene rianimata, si salva.

Con una analisi del sangue la diagnosi viene prontamente fatta con sbigottimento della paziente e di Cretinetti.

"Se un esame diagnostico contrasta con una diagnosi clinica ben strutturata bisogna avere il coraggio di dire che è sbagliato".

All'epoca Cretinetti era giovane e si NASCONDEVA dietro gli esami diagnostici illudendosi che facessero loro la diagnosi: ERRORE.

Negli anni la lezione però è servita, tutti gli esami diagnostici hanno una percentuale di falsi positivi o negativi che possono arrivare a un 10-15 per cento, quindi il cerchio si chiude.

Fatta questa premessa esaminiamo gli ERRORI METODOLOGICI di Cretinetti riesaminando il caso:

Cretinetti non si chiede perché ad Agosto, con 35 gradi, una paziente sempre normotesa abbia una sistolica elevata ed una minima bassa, pensa che possano essere i corticosteroidi (già assunti in passato innumerevoli volte senza problemi) e addebita la tachicardia ai beta 2 stimolanti che, peraltro, la signora pratica da anni ciclicamente per la sua BPCO e che mai avevano dato questo effetto collaterale, il sovraccarico all'ECG viene liquidato con una scrollata di spalle.

Al ricovero gli ormoni tiroidei erano il TRIPLO dei valori massimi, il TSH indosabile, la paziente aveva uno scompenso cardiaco ad alta gittata con grave cardiomegalia.

Cretinetti ci rimase molto male perché la paziente poteva morire, i precedenti due dosaggi erano stati eseguiti da un CARISSIMO AMICO della paziente, "persona molto accurata", ma non è questo il punto.

La diagnosi era lì a portata di mano ma SICCOME i dosaggi erano NORMALI Cretinetti aveva cassato l'ipotesi, un errore che non fu fatale solo per un caso.

La paziente, dopo che il Basedow fu raffreddato con la terapia medica, fu tiroidectomizzata ma la cardiomegalia è persistita.

A distanza di tempo si viene a conoscenza che l'amico della signora non esegue più gli esami tiroidei.

UN CASO PER CRETINETTI: QUEL RAGIONAMENTO CHE NON FILAVA

Paziente di 66 anni, affetto da ernia iatale con reflusso G-E, poliartrosi, maculopatia retinica bilaterale primitiva, varicocele bilaterale, EAS, è stato tiroidectomizzato nel '94 per grosso gozzo multinodulare compressivo, è da allora in terapia sostitutiva con tiroxina 100 microgrammi.

Passano otto anni e il paziente si reca per l'ennesima volta da Cretinetti per farsi prescrivere la solita routine ematochimica periodica che risulta completamente negativa salvo TSH 30.8 con ormoni normali.

Cretinetti indaga sulla correttezza della assunzione della terapia sostitutiva, sulle condizioni dell'alvo e della funzionalità digestiva in generale; il paziente dichiara di sentirsi "un leone", Cretinetti aumenta il dosaggio a 125 microgrammi.

Dopo due mesi il TSH scende a 11 ma il paziente riferisce il manifestarsi di un'astenia marcata, Cretinetti afferma che purtroppo il marcatore principale dell'equilibrio ormonale tiroideo non è ancora a posto, l'astenia è quindi causata da questo ipotiroidismo per cui prescrive l'aumento del dosaggio giornaliero dell'ormone a 150 microgrammi.

Dopo pochi giorni, però, il paziente torna a visita lamentando un peggioramento della sintomatologia, con associata dispnea e "sensazione di cuore in gola".

Cretinetti visita il paziente e rileva un'azione cardiaca ritmica ma tachicardica, inframmezzata da battiti ectopici, il resto negativo, chiede visita cardiologica urgente con ECG che confermano il reperto, il collega consiglia Holter 24 ore per quantificare meglio l'extrasistolia.

Prima ancora di effettuare l'esame strumentale, il paziente ritorna da Cretinetti lamentando la comparsa anche di una sensazione di pesantezza al petto e dispnea da sforzo, Cretinetti lo rivisita e trova i precedenti reperti, sta per consigliare un ricovero urgente ma improvvisamente si accende una lampadina, si trasforma in Falchetto (era ora!) e riesce a riprendere in mano la situazione tenendo a casa il paziente e non aggiungendo alcuna nuova terapia.

"Meno male dotto', me sento n'antra vorta 'n leone, però sarebbi da chiamà li carabbinieri".

Discussione:

Ma perché un paziente di 66 anni dopo 8 di equilibrio ormonale perfetto e senza patologie nuove dovrebbe veder aumentare il suo fabbisogno di tiroxina del 50%? Cretinetti non se le è chiesto.

Le analisi sono il Vangelo e lui continua ad aumentare la dose finché il paziente non manifesta una aritmia extrasistolica, una dispnea da sforzo e un dolore anginoso, del resto anche il cardiologo aveva detto di approfondire con un bel Holter !!

Falchetto fece rifare le analisi in un altro posto, risultati: TSH indosabile, ormoni alti, la diagnosi finale fu: IPERTIROIDISMO IATROGENICO in cretinismo medico.

Il paziente si spazientì e affrontò il responsabile del laboratorio che aveva effettuato le prime due rilevazioni, egli affermò che il TSH era passato da 30 a 11 e poi indosabile perché il dosaggio della tiroxina era stato aumentato; peccato che tra il valore di 11 a 0 era passata solo 1 settimana!
