

## PATOLOGIA DELLA TIROIDE: LIVELLI DELLA RETE

### Sommario

<b>Patologia della tiroide</b> .....	2
Premessa.....	2
Tireotossicosi e ipertiroidismo .....	2
Ipotiroidismo.....	2
Gozzo e noduli tiroidei .....	3
Scopo e campo di applicazione .....	3
Definizione, Classificazione, Epidemiologia.....	3
Tireotossicosi e ipertiroidismo .....	3
Ipotiroidismo.....	4
Gozzo e noduli tiroidei .....	5
Documenti di riferimento (*: Linee-Guida internazionali recenti) .....	7
Tireotossicosi e ipertiroidismo .....	7
Ipotiroidismo.....	7
Gozzo e noduli tiroidei .....	8
<b>Descrizione della rete - Livelli della rete</b> .....	9
MMG .....	9
Livello 1 .....	11
Livello 2.....	12
Livello 3.....	13
Ruolo delle ATS.....	15
Bibliografia a supporto delle raccomandazioni .....	15

## Patologia della tiroide

### Premessa

#### Tireotossicosi e ipertiroidismo

L'ipertiroidismo (da tutte le cause) è una patologia endocrina frequente. La sua incidenza in Europa, come da recente meta-analisi, si aggira intorno a 50-80 casi per 100.000 persone per anno, includendo le forme conclamate e quelle iniziali (subcliniche), mentre la prevalenza complessiva (maschi + femmine) è 1.2-1.3% (maggiore nel sesso femminile). Si può, dunque, calcolare che in Lombardia ogni anno vi siano circa 5000-8000 nuovi casi di ipertiroidismo e che nella nostra regione risiedano 120.000-130.000 cittadini affetti da ipertiroidismo. Poiché nella maggior parte dei casi il trattamento dell'ipertiroidismo alla fine richiede, per la frequente inefficacia della terapia farmacologica, l'ablazione (chirurgica o radiometabolica con radioiodio) della tiroide, comportando il successivo sviluppo di ipotiroidismo permanente, ne deriva che questa patologia contribuisce in maniera rilevante alla cronicità, in questo caso rappresentata da ipotiroidi (post-tiroidectomia o post-radioiodio) in trattamento per tutta la vita con levotiroxina. Poiché l'ipertiroidismo, soprattutto nelle persone anziane (ma non solo) e nelle forme non diagnosticate tempestivamente, ha conseguenze sull'apparato cardio/cerebrovascolare (aumentato rischio di aritmie, scompenso cardiocircolatorio, ictus), sull'apparato osseo (osteoporosi), sulla psiche (sindromi ansioso-depressive, aumentato rischio di demenza), sulla fertilità maschile e femminile e può essere complicato da patologia oculare fino a cecità, ne consegue che una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento, realizzabili attraverso la implementazione di una rete che colleghi efficacemente i Medici di Medicina Generale e gli Specialisti Ambulatoriali sul Territorio (strutture di livello I) ai Centri di riferimento Ospedalieri di II e III livello, sono di fondamentale importanza per ottimizzare le risorse e ridurre l'impatto economico di questa patologia.

#### Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è una malattia estremamente frequente arrivando a colpire fino al 10% della popolazione di Regione Lombardia nelle sue forme più lievi e circa 3 persone su 100 nelle forme conclamate.

La causa più frequente di ipotiroidismo è una malattia cronica autoimmune chiamata TIROIDITE DI HASHIMOTO che determina l'ipotiroidismo attraverso una progressiva distruzione della ghiandola tiroidea. Come tutte le malattie autoimmuni, la tiroidite di Hashimoto e l'ipotiroidismo sono più frequenti nel sesso femminile con un rapporto di 8-9 femmine per 1 maschio.

Salvo rare eccezioni, l'ipotiroidismo è quindi una malattia cronica irreversibile e che, se non riconosciuta e trattata, causa criticità a diversi livelli:

- riduzione della qualità di vita e performance lavorativa (riduce sia performance mentale che fisica);
- riduzione della qualità di vita e performance lavorativa (riduce sia performance mentale che fisica);
- aumento del rischio per malattie cardiovascolari e mortalità;
- favorisce o esacerba la malattia ansioso-depressiva;
- riduce la fertilità e aumenta il rischio di difetti di impianto e aborti prematuri.

Una diagnosi precoce ed un tempestivo ed adeguato trattamento possono ridurre o annullare l'impatto che l'ipotiroidismo può avere sulla salute delle persone affette.

L'implementazione di una rete che colleghi efficacemente i Medici di Medicina Generale e gli Specialisti Ambulatoriali sul Territorio (strutture di livello I) ai Centri di riferimento Ospedalieri di II e III livello, sono di fondamentale importanza per ottimizzare le risorse e ridurre l'impatto economico che questa patologia può avere se non riconosciuta o trattata in maniera inadeguata.

### Gozzo e noduli tiroidei

Il gozzo e i noduli tiroidei sono tra le più frequenti patologie endocrino metaboliche e possono determinare molteplici co-morbidità, soprattutto quando si associano ad una iperfunzione della ghiandola o quando i noduli sono di natura maligna. In seguito alla diagnosi di queste patologie, è necessario un follow up che dura per tutta la vita dell'individuo. Sia la diagnosi che la terapia coinvolgono varie figure professionali, tra cui l'endocrinologo, l'anatomo patologo, il medico di medicina nucleare, il radiologo, il chirurgo (generale o ORL).

### Scopo e campo di applicazione

Il presente documento ha lo scopo di illustrare le caratteristiche della rete dei centri per la gestione delle patologie della tiroide, ipo e ipertiroidismo, gozzo, noduli tiroidei e Morbo di Basedow (Graves per gli anglosassoni).

## Definizione, Classificazione, Epidemiologia

### Tireotossicosi e ipertiroidismo

Tireotossicosi e ipertiroidismo non sono sinonimi. Tireotossicosi indica una situazione legata all'eccesso di ormoni circolanti e a livello tissutale, mentre il termine di ipertiroidismo va limitato a quelle forme di tireotossicosi causate da una reale iperfunzione tiroidea (Tabella 1).

---

#### **Tireotossicosi con ipertiroidismo**

##### **Cause frequenti**

Morbo di Basedow (Graves' per gli anglosassoni)  
Gozzo multinodulare tossico  
Adenoma Tossico

##### **Cause rare**

Ipertiroidismo iodio-indotto\*  
Tumori trofoblastici (Coriocarcinoma, Struma ovarii)  
Metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo funzionante  
Ipertiroidismo non-autoimmune autosomico dominante  
Adenoma ipofisario TSH-secernente (ipertiroidismo centrale)  
Tireotossicosi gestazionale transitoria con o senza iperemesi gravidica

#### **Tireotossicosi senza ipertiroidismo**

Tiroidite subacuta di De Quervain  
Tiroidite silente (post-partum e silente)  
Tiroidite distruttiva da farmaci (interferone- $\alpha$ , litio, amiodarone, inibitori dei check-point immunitari)  
Tireotossicosi iodio-indotta\*  
Tireotossicosi iatrogena o fattizia

---

Tabella 1: Cause di tireotossicosi con o senza ipertiroidismo

\*L'eccesso di iodio può causare sia ipertiroidismo (Jod-Basedow) che tireotossicosi senza ipertiroidismo

Di tutte le forme di tireotossicosi (con o senza ipertiroidismo), la causa di gran lunga più frequente è rappresentata dal Morbo di Basedow (Graves per gli autori anglosassoni), che da solo rappresenta circa il 70-80% di tutte le forme di ipertiroidismo nelle aree geografiche iodo-sufficienti e il 50% nelle aree iodo-carenti. Il Morbo di Basedow è una malattia autoimmune organo-specifica, la cui causa ultima è rappresentata dagli autoanticorpi anti-recettore del TSH, che determinano una incontrollata stimolazione della crescita tiroidea (gozzo) e della sintesi degli ormoni tiroidei. Anche se la base genetica è complessa, la familiarità (per le malattie autoimmuni della tiroide) è rilevante, per cui, nella stessa famiglia si possono ritrovare più membri affetti da Morbo di Basedow o dalla più frequente tiroidite cronica autoimmune (o Tiroidite di Hashimoto). Il sesso femminile è colpito 3-5 volte più frequentemente rispetto al sesso maschile. Il morbo di Basedow può, in una percentuale dei casi tra il 25 e il 50%, essere complicato da manifestazioni extratiroidee, tra le quali la principale è la malattia oculare (o, meglio, orbitaria), nota come orbitopatia (o oftalmopatia) basedowiana, la cui manifestazione più eclatante è l'esoftalmo. L'orbitopatia basedowiana è una manifestazione peculiare del Morbo di Basedow e non si ritrova nelle altre forme di ipertiroidismo.

Le altre forme frequenti di ipertiroidismo sono l'adenoma tossico e il gozzo multinodulare tossico, dovuti alla presenza, rispettivamente, di un unico nodulo iperfunzionante (nodulo "caldo") o di multipli noduli autonomi.

In presenza di un quadro di tireotossicosi, occorre sempre tener presente la possibilità di trovarsi di fronte ad una forma di tireotossicosi senza ipertiroidismo, dovuta a processi distruttivi di origine virale (Tiroidite subacuta di De Quervain) o indotti da farmaci (iodio, amiodarone, litio, interferone, inibitori dei check point immunitari) (Tabella 1). La diagnosi differenziale è di fondamentale importanza, per evitare trattamenti inadeguati, oltreché inefficaci. Non bisogna dimenticare, poi, la possibilità di una tireotossicosi iatrogena o surrettizia, da assunzione di eccesso di ormoni tiroidei o sostanza tireomimetiche. Infine, seppur raramente, l'ipertiroidismo può essere di origine centrale, causato da un adenoma ipofisario TSH-secernente.

### Ipotiroidismo

Ipotiroidismo indica una condizione conseguente a una ridotta azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale, nella grande maggioranza dei casi causata da una riduzione dei livelli circolanti di ormoni tiroidei (Tabella 2).

---

#### **Cause frequenti**

Tiroidite linfocitaria cronica (o Tiroidite di Hashimoto)

Ipotiroidismo post-ablativo (dopo chirurgia o terapia radiometabolica per ipertiroidismo, voluminoso gozzo o tumore tiroideo)

#### **Cause rare**

Ipotiroidismo congenito (4-5 neonati su 10.000)

Ipotiroidismo da consumo (metabolismo eccessivo come nel caso di voluminosi angiomi)

Ipotiroidismo centrale (difetti ipotalamo-ipofisari; prevalenza 1:15.000 persone)

Resistenza all'azione degli ormoni tiroidei (mutazioni di MCT8 o THRA)

#### **Ipotiroidismo seguente tiroiditi distruttive (frequentemente transitorio)**

Tiroidite subacuta di De Quervain

Tiroidite silente (post-partum e silente)

Tiroidite distruttiva da farmaci (interferone- $\alpha$ , litio, amiodarone, inibitori dei check-point immunitari)

---

Tabella 2: Cause di ipotiroidismo

Generalmente, l'ipotiroidismo è conseguenza di una patologia primariamente tiroidea, per questo motivo la misurazione del TSH circolante rappresenta il parametro più sensibile e

specifico per depistare i soggetti a rischio di ipotiroidismo. Per questo motivo Regione Lombardia ha adottato da alcuni anni il metodo del "TSH riflesso" in cui il Laboratorio misura solamente questo parametro ed estende la analisi dei livelli di ormone tiroideo libero (FT4) solo nel caso di livelli alterati di TSH (superiori alla norma in caso di ipotiroidismo primario). L'ipotiroidismo lieve o subclinico è caratterizzato da elevati valori di TSH (generalmente compresi fra 4 e 10 mU/L) associati a valori FT4 ancora compresi nell'ambito normale. Tale situazione è molto frequente e tutt'oggi sotto-diagnosticata.

Il principale falso negativo del TSH riflesso è rappresentato dall'ipotiroidismo centrale (cioè l'ipotiroidismo secondario a difetti ipotalamo-ipofisari), in questo caso infatti i livelli di TSH sono tipicamente normali o bassi. La diagnosi di queste forme è più frequente nei pazienti con malattie ipotalamo-ipofisarie e può essere raggiunta solo grazie alla misurazione congiunta di TSH e FT4. Una volta posta la diagnosi di ipotiroidismo la terapia di elezione è quella sostitutiva con levo-tiroxina. Alcuni rari casi possono trarre giovamento da una terapia combinata T4+T3. La decisione di trattare e le modalità/dosaggi con cui effettuare la terapia sostitutiva deve prendere in attenta considerazione il grado di ipotiroidismo, l'età e le condizioni cliniche generali del paziente. Generalmente, la terapia è sempre consigliata nei giovani. La terapia delle forme più lievi o subcliniche (TSH: 4-10 mU/L) è questionabile nei soggetti anziani oltre i 75 anni ed è da valutare con attenzione nei pazienti con cardiopatia. La programmazione del concepimento, come le procedure di stimolazione ovarica o la gravidanza stessa sono condizioni particolari in cui è consigliabile la terapia anche delle forme più lievi di ipotiroidismo.

### Gozzo e noduli tiroidei

Con il termine di gozzo semplice si intende un aumento del volume tiroideo non determinato da processi infiammatori o neoplastici e non accompagnato da alterazioni funzionali (ipo- o ipertiroidismo). L'Organizzazione Mondiale della Sanità divide il gozzo in tre gradi sulla base delle dimensioni rilevate all'ispezione ed alla palpazione della ghiandola. Tuttavia, l'introduzione su vasta scala delle indagini ecografiche permette attualmente di valutare con maggiore precisione le dimensioni della ghiandola tiroidea e di calcolarne il volume. I volumi normali della tiroide sono correlati alla massa corporea dell'individuo e sono pari a 8-10 ml per le donne e 10-15 ml per gli uomini.

Il gozzo semplice viene distinto in: a) endemico se presente in più del 10% della popolazione adulta o in più del 5% della popolazione in età scolare di una determinata area geografica, b) sporadico quando di occasionale riscontro e c) familiare quando si manifesta in più membri della stessa famiglia.

### Gozzo endemico

La base eziologica del gozzo endemico è la carenza iodica che determina una ridotta efficienza della sintesi di ormone tiroideo, con conseguente aumento della secrezione del TSH che porta all'iperplasia della ghiandola. Il gozzo da carenza iodica costituisce a tutt'oggi un grave problema sanitario e coinvolge nel mondo circa un miliardo di individui. In Italia focolai di endemia gozzigena sono presenti sia lungo l'arco alpino ed appenninico (Valle d'Aosta, Alto Adige, Prealpi Bergamasche, ecc.) che in alcune zone della Toscana, della Sicilia e della Sardegna. In queste zone il contenuto di iodio nell'acqua e negli alimenti è scarso ed in particolare non è sufficiente a mantenere il minimo apporto iodico giornaliero che è pari a 150 mcg/die. Il monitoraggio dell'apporto iodico in una determinata comunità viene valutata con vari metodi, tra cui il più sensibile è la misura della mediana della ioduria delle 24 ore in valori assoluti (adeguata se compresa tra 100 e 300 mcg/L) o meglio calcolata per grammo di creatinina (valori normali  $\geq 100$  mcg/g di creatinina). L'aumento di volume della tiroide è dovuto ad un meccanismo compensatorio messo in atto per aumentare la captazione dello iodio e per produrre sufficienti quantità di ormone in una condizione in cui la sintesi ormonale è relativamente inefficiente. Tuttavia, altri fattori di crescita

in grado di attivare vie metaboliche che portano alla crescita tiroidea sono probabilmente coinvolti nella formazione del gozzo.

L'introduzione di adeguate quantità di iodio ha drasticamente ridotto l'incidenza di questa forma di gozzo. In Italia la profilassi iodica viene attuata aggiungendo lo iodio al sale per uso alimentare (sale iodato). Nel 2005 è stata promulgata la Legge n. 55

“Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica” che prevede la presenza di sale iodato nella produzione degli alimenti, nella ristorazione ed in tutti i punti vendita, lasciando però su libera richiesta del consumatore anche la vendita di sale alimentare non fortificato. Le tecniche di iodazione del sale sono semplici, ben standardizzate e presentano bassi costi. Inoltre il processo di iodazione non altera né l'aspetto né il sapore del sale ed è quindi ben accettato dal consumatore. Il fabbisogno giornaliero di iodio è di 150 mcg, anche se dosi maggiori sono necessarie in particolari situazioni quali la gravidanza e l'allattamento.

### Gozzo sporadico

Il gozzo sporadico è presente anche nelle zone a normale apporto iodico con notevoli variazioni regionali. Si presenta molto più frequentemente nel sesso femminile (rapporto F:M di 4:1) e la sua incidenza aumenta con l'età.

### Gozzo familiare

In questo caso l'etiopatogenesi risiede in difetti ereditari della sintesi degli ormoni tiroidei dovuti a mutazioni dei geni coinvolti nell'ormonogenesi tiroidea.

### Evoluzione del gozzo

Nella maggior parte dei casi il gozzo semplice evolve progressivamente nel corso degli anni in gozzo uni- o multinodulare (GN o GMN) come conseguenza della cronica stimolazione della crescita follicolare. La prevalenza di GN o GMN aumenta quindi con l'età, con grande variabilità a seconda delle diverse zone geografiche e dei metodi utilizzati per evidenziare la malattia. La sua prevalenza è maggiore nel sesso femminile (F/M=4:1). In Italia il 30-40% delle donne di età superiore ai 50 anni presenta almeno un nodulo tiroideo. E' più comune nelle regioni iodo-carenti, ma si ritrova anche in regioni a normale apporto iodico, evidenziando come multiple influenze, genetiche, autoimmuni ed ambientali, possano essere coinvolte nella patogenesi.

Le dimensioni dei noduli, che possono essere solidi, cistici o misti, vanno da meno di 1 cm fino anche a 10 cm. E' molto frequente che su un GMN normofunzionante si instauri una autonomia funzionale, in quanto nel corso degli anni sempre più cellule acquisiscono la capacità di produrre ormoni tiroidei senza il controllo del TSH. Infine, il 5% circa dei noduli tiroidei è di natura maligna.

### Il nodulo tiroideo maligno

Il cancro della tiroide è la più comune neoplasia maligna del sistema endocrino. I tumori maligni derivati dall'epitelio follicolare sono classificati sulla base delle caratteristiche istologiche. I tumori differenziati, come il carcinoma papillare o follicolare, sono spesso curabili e la prognosi è ottima per i pazienti identificati in fase precoce. Al contrario, il cancro anaplastico è aggressivo, risponde scarsamente al trattamento ed ha una prognosi infausta. Il carcinoma midollare della tiroide può presentarsi in forma sporadica (80% dei casi) o familiare. Il carcinoma della tiroide rappresenta l'1% di tutti i cancro e la sua incidenza annuale è di 0.3-10 /100.000 per anno. Il carcinoma papillare costituisce circa il 65-70% di tutti i tumori maligni della tiroide, il carcinoma follicolare il 5-10%, mentre più rare sono le altre forme. Così come per i noduli tiroidei benigni, anche il cancro della tiroide è da 2 a 4 volte più frequente nelle femmine. L'incidenza del carcinoma tiroideo aumenta con l'età, con un plateau intorno ai 45-50 anni per i carcinomi differenziati e di 60-70 anni per il

carcinoma anaplastico. La mortalità annuale per 100,000 affetti da cancro differenziato della tiroide varia tra 0.5 e 2 nei maschi e tra 1 e 4 nelle femmine, mentre la prognosi del carcinoma anaplastico è infausta con una sopravvivenza media di 6 mesi. La prognosi del carcinoma midollare è strettamente correlata alla precocità della diagnosi.

## Documenti di riferimento (\*: Linee-Guida internazionali recenti)

### Tireotossicosi e ipertiroidismo

- Bartalena L: Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. **Nat Rev Endocrinol** 2013; **9**: 724-734.
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC: The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 2014; **99**: 923-931.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. **Eur Thyroid J** 2015; **4**: 149-163 (\*)
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Josa JA, Stan MN, Walter MA: 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. **Thyroid** 2016; **26**: 1343-1421 (\*)
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. **Eur Thyroid J** 2016; **5**: 9-26 (\*)
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk, Links TP, Vanderpump M: European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. **Eur Thyroid J** 2018; **7**: 55-66 (\*)
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH: European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. **Eur Thyroid J** 2018; **7**: 167-186 (\*)
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Guterriez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE: Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nat Rev Endocrinol** 2018; **14**: 301-316

### Ipotiroidismo

- Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel Marques F: Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Eur Thyroid J** 2019; **8**:130-143. doi: 10.1159/000499751
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Guterriez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE: Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nat Rev Endocrinol** 2018; **14**: 301-316
- Fliers E, Demeneix B, Bhaseen A, Brix T, H: European Thyroid Association (ETA) and Thyroid Federation International (TFI) Joint Position Statement on the Interchangeability of Levothyroxine Products in EU Countries. **Eur Thyroid J** 2018;**7**:238-242. doi: 10.1159/000493123
- Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, Gruters A, Maiter D, Schoenmakers N, van Trotsenburg A, S, P: 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. **Eur Thyroid J** 2018;**7**:225-237. doi: 10.1159/000491388
- Lazarus J, Brown R, S, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B: 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical

Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94. doi: 10.1159/000362597

- Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. Stagnaro-Green A, et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019 - Review. PubMed PMID: 31530447.
- Subclinical Hypothyroidism: A Review. Biondi B, et al. *JAMA* 2019 - Review. PubMed PMID: 31287527.
- Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis.
- Feller M, et al. *JAMA* 2018 - Review. PubMed PMID: 30285179. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly.
- Duntas LH and Yen PM. *Endocrine* 2019 - Review. PubMed PMID: 31482381.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. doi:10.1089/thy.2014.0028
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281-295.

#### Gozzo e noduli tiroidei

- Olivieri A, Vitti P (Ed.). Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/6).
- Haugen et al. 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* 2015; 26: 1-133
- Paschke et al. European Thyroid Association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid* 2017, 6: 115-129
- Gharib et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract* 2016, 22: 622-39
- Pacini et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018, 41:849–876
- Fugazzola et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2019;8:227–245

## Descrizione della rete - Livelli della rete

### MMG

<b>Noduli</b>
Attività svolte: <ul style="list-style-type: none"><li>• Impostare gli accertamenti necessari alla diagnosi di gozzo semplice e/o nodulare nel caso di sospetto clinico o di rilievo incidentale di alterazioni tiroidee in occasione di accertamenti eseguiti per altre patologie (accertamenti iniziali richiesti dall'MMG: valutazione del TSH-riflesso e ecografia tiroidea);</li><li>• Nel caso di positività all'ecografia invio del paziente allo specialista eventualmente accompagnato dal dosaggio di calcitonina e anticorpi;</li><li>• Follow-up di pazienti già diagnosticati in ambito specialistico con gozzo semplice, uni- o multi-nodulare normo-funzionante, citologicamente benigno. Questi pazienti potranno essere seguiti nel follow-up dal MMG secondo quanto indicato dalla specialistica;</li><li>• Nel caso di significative variazioni ecografiche o del TSH o nel caso si tratti di giovane donna in età fertile con desiderio di concepimento/gravidanza il MMG richiederà una valutazione endocrinologica di II- III livello.</li></ul>
<b>Ipotiroidismo</b>
Attività svolte: <ul style="list-style-type: none"><li>• Sospettare la presenza di un ipotiroidismo conclamato sulla base dei sintomi (astenia, sonnolenza, depressione, calo memoria, intolleranza al freddo, parestesie, tendenza all'incremento ponderale, voce roca, stipsi) e segni (bradicardia, aumento della PA diastolica, cute secca, gozzo [non sempre presente], perdita capelli, rialzo del colesterolo), familiarità;</li><li>• Escludere forme transitorie di ipotiroidismo in caso di ipotiroidismo subclinico e verificare l'eventuale assunzione di farmaci che possano favorire ipotiroidismo (es. amiodarone, litio, interferoni, inibitori dei check point immunitari);</li><li>• Nel sospetto di ipotiroidismo, richiedere TSH reflex e nel caso di valori confermatasi superiori al range normale, richiedere la ricerca degli anticorpi anti-Tg e anti-TPO per avvalorare una diagnosi di tiroidite cronica autoimmune ed ecografia tiroidea.</li><li>• IL MMG può iniziare terapia sostitutiva con tiroxina;</li><li>• Contestualmente l'MMG chiederà una visita specialistica endocrinologica presso strutture ambulatoriali di I livello (specialisti ambulatoriali);</li><li>• Nei pazienti con manifestazioni suggestive di ipotiroidismo e TSH riflesso ripetutamente nella norma, valutare la opportunità di una consulenza specialistica di II-III livello (possibile disfunzione di origine centrale);</li><li>• Proseguire il follow-up di un trattamento con ormoni tiroidei già impostato dallo specialista e seguendo le indicazioni specifiche date dallo stesso; in questa condizione, MMG dovrebbe rivolgersi allo specialista solo per rinnovo esenzione o consulenza in caso di dati discordanti/insoddisfacenti, desiderio di concepimento/gravidanza, introduzione di farmaci interferenti, eventuale comparsa di complicanze.</li></ul>
<b>Iperitiroidismo e tireotossicosi</b>

Attività svolte:

- Sospettare la presenza di un ipertiroidismo/tireotossicosi conclamato/a sulla base dei sintomi (ansia, nervosismo, iper-sudorazione, intolleranza al caldo, polifagia con dimagrimento, palpitazioni, dispnea, aumento della frequenza dell'alvo/diarrea, insonnia) e segni (tachicardia, extrasistolia o aritmie, soprattutto la fibrillazione atriale, tremori, cute calda e sudata, gozzo [non sempre presente], orbitopatia basedowiana) escludendo forme particolari (es. tiroidite subacuta, caratterizzata da febbre, dolore in regione cervicale e dolorabilità alla palpazione tiroidea);
- Verificare l'eventuale assunzione di farmaci che possano causare ipertiroidismo/tireotossicosi (amiodarone, litio, interferone, inibitori dei check point immunitari, ormoni tiroidei o loro analoghi, ad es. TRIAC, iodio a dosi farmacologiche);
- Raccogliere l'anamnesi relativamente alla presenza di tireopatie autoimmuni (non solo iperfunzionanti, ma anche ipofunzionanti) o di altre malattie autoimmuni non tiroidee nella famiglia;
- Verificare, oltre agli altri parametri obiettivi, la presenza/assenza di gozzo e/o noduli;
- Nel caso, sulla base dei dati soggettivi e obiettivi la probabilità di ipertiroidismo sia alta è indicata la richiesta immediata del dosaggio di FT4, FT3, TSH. Nel sospetto di un'origine autoimmune dell'ipertiroidismo, l'MMG chiederà il dosaggio degli anticorpi anti-Tg e anti-TPO (marker di autoimmunità tiroidea) e, soprattutto, degli anticorpi anti-recettore del TSH [TRAb], responsabili dell'ipertiroidismo basedowiano;
- Contestualmente l'MMG chiederà una visita specialistica presso strutture ambulatoriali di livello I (specialisti ambulatoriali) con priorità U o B;
- L'immediato riferimento del paziente a strutture di II o III livello con priorità U o B è indicato in caso di ipertiroidismo grave e/o complicato a livello cardiaco (FA, scompenso cardiaco) e/o orbitario (orbitopatia basedowiana). La forma estrema di ipertiroidismo (**crisi tireotossica**) richiede l'immediato invio in strutture di III livello perché rappresenta una emergenza endocrina ad elevata mortalità (almeno 4%). In caso di ipertiroidismo in donna che sia già gravida o che programmi la gravidanza, l'MMG deve indirizzare la paziente con priorità U o B a centri di III livello che dispongano di ambulatori dedicati alla gestione delle tireopatie in gravidanza. Questi ambulatori devono operare in stretta collaborazione con un ambulatorio ginecologico dedicato alla gravidanza ad alto rischio e/o centro di Fecondazione Assistita, consentendo la continuità assistenziale dalla fase pre-concezionale sino all'espletamento del parto, e anche successivamente in ambito neonatologico;
- Nelle forme di ipertiroidismo non conclamato (pauci/asintomatico) con probabilità non alta di ipertiroidismo, e in assenza di complicanze ad esso correlate, l'MMG deve in prima istanza confermare lo stato disfunzionale tiroideo mediante il dosaggio del TSH-riflesso e procedere, successivamente, agli approfondimenti indicati sopra;
- Nel caso l'MMG sospetti una condizione di tireotossicosi da assunzione di ormoni tiroidei (tireotossicosi fattizia) o sostanze tireomimetiche, deve raccomandare la sospensione del trattamento e rivalutare la funzione tiroidea (FT4 e TSH) dopo 6 settimane;
- In caso di ipertiroidismo/tireotossicosi probabilmente attribuibili a trattamenti con farmaci come amiodarone, interferone, litio, inibitori dei check point immunitari, l'MMG dovrà riferire i pazienti con priorità U o B a centri di livello III;

- In linea di principio, per consentire uno stretto monitoraggio dello stato tiroideo, per evitare i rischi connessi ad un ipertiroidismo fuori controllo, per identificare e gestire le eventuali complicanze dei farmaci anti-tiroidei, l'MMG dovrà sempre riferire i pazienti a strutture di riferimento territorialmente competente, e rimanere coinvolto nella gestione del paziente dalla prima visita alle visite di controllo, previste secondo le indicazioni delle strutture di più alto livello;
- Nei pazienti con manifestazioni suggestive di ipertiroidismo, e TSH riflesso ripetutamente nella norma, valutare la opportunità di una consulenza specialistica di II o III livello (possibile disfunzione di origine centrale).

## Livello 1

### Caratteristiche:

- Ambulatorio di Endocrinologia con Medico Specialista in endocrinologia o affini;
- Formazione e aggiornamento specifico del personale negli ultimi tre anni documentata a livello curriculare;
- Percorso per eseguire esami di laboratorio e strumentali.

### **Noduli**

#### Attività svolte:

- Valutare gli esami iniziali richiesti dal MMG e formulare una diagnosi indicando eventuali ulteriori accertamenti;
- Nel caso alterazioni della funzionalità tiroide impostando e monitorando una terapia adeguata (vedi ipo e iper);
- Valutare l'ecografia tiroidea basale e eventuali variazioni ecografiche del gozzo/nodulo/i, decidendo poi se inviare il paziente a struttura specialistica di II livello per ulteriori accertamenti;
- Fornire indicazioni per il follow-up al MMG.

### **Ipotiroidismo**

#### Attività svolte:

- Se il MMG non ha richiesto la ricerca degli autoanticorpi anti-tiroide e/o la ecografia tiroidea, lo specialista ambulatoriale richiederà questi ulteriori accertamenti;
- Eseguire accertamenti diagnostici, impostare la terapia sostitutiva e rilasciare certificazione ai fini dell'esenzione per patologia cronica. Lo specialista di I livello seguirà il paziente fino al target terapeutico e ne darà indicazione al MMG;
- Sono da riferire a centri di II-III livello donne in gravidanza, pazienti cardiopatici, forme rare di ipotiroidismo, come quello di origine centrale, associate a resistenza agli ormoni tiroidei o conseguenti all'uso di farmaci. Questi centri devono aderire alle raccomandazioni date dalle linee guida internazionali su queste patologie rare (vedi bibliografia specifica).

### **Ipertiroidismo e tireotossicosi**

#### Attività svolte:

- Valutare i primi esami richiesti dal MMG procedendo ad approfondimento mediante ecografia tiroidea. Se il MMG non ha richiesto la ricerca degli autoanticorpi anti-tiroide, lo specialista ambulatoriale richiederà questi ulteriori accertamenti;
- In caso di ipertiroidismo accertato, inizierà il trattamento medico con antitiroidei di sintesi e beta-bloccanti, ma dovrà preferibilmente riferire il paziente a strutture di II o III livello, soprattutto quanto ritenga necessario l'approfondimento diagnostico con ulteriori accertamenti, ad es. in presenza di un gozzo nodulare o di situazioni particolari come l'ipertiroidismo/tireotossicosi da farmaci (vedi sopra) o la presenza di orbitopatia basedowiana. Questa interazione con strutture di livello superiore appare raccomandabile nella maggior parte dei casi (dopo l'inquadramento e la terapia iniziale), soprattutto quando ci siano fattori di rischio (pazienti anziani, cardiopatici, rischio di osteoporosi, gravidanza);
- Inviare a strutture di livello superiore quando vi sia il dubbio sulla necessità di passare dalla iniziale terapia farmacologica (farmaci tireostatici) ad una terapia definitiva (chirurgica o radiometabolica con radioiodio). La terapia definitiva è necessaria in quasi tutti i casi di ipertiroidismo da patologia nodulare (adenoma tossico, gozzo multinodulare tossico) e in circa il 50% dei casi di ipertiroidismo dovuto a Morbo di Basedow (dopo fallimento della terapia farmacologica).

## Livello 2

### Caratteristiche:

- Ambulatorio di Endocrinologia con Medico Specialista in endocrinologia o affini;
- Ambulatori dedicati alla gestione dei pazienti con orbitopatia tiroidea (vedi sezione dell'ipertiroidismo) e delle tireopatie in gravidanza;
- Letti di degenza per eventuale ricovero (ipertiroidismo con scompenso o FA);
- Laboratorio di analisi ormonali e degli autoanticorpi anti-tiroide in sede o aziendale
- Servizio ecografico di II livello in grado di valutare i seguenti elementi che devono essere contenuti nel referto (Russ et al, Eur Thyroid J 2017):
  - volume tiroideo e nodulare;
  - scala ecografica di stratificazione del rischio;
  - valutazione dei linfonodi del collo;
- Servizio di anatomia patologica ed Esecuzione di agoaspirato in sede o aziendale (Tali procedure devono essere effettuate secondo le raccomandazioni delle linee guida nazionali: Pacini et al, J Endocrinol Invest 2018);
- Chirurgia endocrina: si raccomanda invio a chirurgie ad alto volume (>100 tiroidectomie/anno e ogni chirurgo >50 tiroidectomie/anno). Tali valori si associano a minor numero di complicazioni e più bassa durata del ricovero (Nouraei et al, Clin Otolaryngol 2017; Patel et al, 2020);
- Presenza o convenzione con servizi di Radiologia, Cardiologia e Medicina Nucleare.

### **Noduli**

#### Attività svolte:

- Ricevere pazienti per i quali sono necessari accertamenti specialistici di II livello, tra cui la valutazione ecografica tiroidea con assegnazione del rischio ecografico (TI-RADS; vedi linee guida: Russ et al, Eur Thyroid J 2017), la scintigrafia tiroidea e

l'agoaspirazione del/dei nodulo/li tiroidei. Queste strutture si occupano anche della terapia e del follow up di pazienti con cancro della tiroide non avanzato.

### **Ipotiroidismo**

Attività svolte:

- Porre la diagnosi eziologica di ipotiroidismo nelle forme rare o complesse, non gestibili dalle strutture di I livello (vedi sopra). Questi centri devono seguire le raccomandazioni date dalle linee guida internazionali su queste patologie rare (vedi bibliografia specifica);
- Impostare la terapia sostitutiva e controllarne l'adeguatezza nei pazienti non gestibili dalle strutture di I livello (vedi sopra);
- Fornire la disponibilità sulle piattaforme attivate allo scopo a livello regionale per il teleconsulto rivolto ai MMG per la gestione di forme di ipotiroidismo primario già diagnosticato;
- Intervenire sui rari casi di gozzo di Hashimoto comprimente e/o nei noduli citologicamente maligni o sospetti per malignità associati alla tiroidite cronica autoimmune.

### **Iperitiroidismo e tireotossicosi**

Attività svolte:

- Diagnosi e terapia di pazienti con ipertiroidismo/tireotossicosi non gestibili nelle strutture di I livello;
- Le strutture di livello II dovrebbero riferire i pazienti complicati (ipertiroidismo refrattario al trattamento tireostatico, ipertiroidismo in gravidanza, presenza di orbitopatia basedowiana) a strutture di livello III;
- Farsi carico della diagnosi e trattamento di forme rare di iperfunzione tiroidea (come quelle di origine centrale o disordini del metabolismo/azione ormonale; vedi bibliografia specifica su malattie rare della tiroide);
- valutazione citologica di noduli non funzionanti ("freddi") nel contesto di un gozzo multinodulare tossico o di un Morbo di Basedow (variante nodulare);
- Esecuzione di scintigrafie tiroidee in sede o in centri convenzionati.

## Livello 3

### **Caratteristiche:**

Oltre alle attività menzionate per le strutture di livello II, le strutture di livello III devono disporre di:

- Servizio di Anatomia Patologica o di Medicina di Laboratorio attrezzata anche per esami di biologia molecolare necessari per la prescrizione di alcuni farmaci per carcinomi avanzati e per la diagnosi malattie genetiche, in sede o convenzionato;
- Ecografia interventistica mini-invasiva (alcoolizzazioni e/o termoablazioni, >50 /anno per centro). Il centro di III livello deve garantire l'aderenza alle linee guida italiane e internazionali sulla materia (Papini et al, J Hyperthermia 2019; Eur Thyroid J 2020; Mauri et al, Eur Radiol 2022; Endocrine 2022);
- Ambulatorio congiunto con i chirurghi/radiologi interventisti;

- Ambulatorio dedicato ai tumori della tiroide; il centro di III livello deve aderire alle raccomandazioni internazionali (Fugazzola et al, Eur Thyroid J 2019; Pacini et al, Eur Thyroid J 2022);
- Gestione di farmaci innovativi per il trattamento dei carcinomi tiroidei avanzati secondo le direttive AIFA;
- Ambulatori dedicati alla gestione dei pazienti con tireopatie in gravidanza. Questi ultimi devono disporre di (o avere convenzione con) un ambulatorio ginecologico dedicato alla gravidanza ad alto rischio e centro di Fecondazione Assistita, consentendo la continuità assistenziale dalla fase pre-concezionale sino all'espletamento del parto, e anche successivamente in ambito neonatologico. Il centro di III livello deve garantire l'aderenza alle linee guida internazionali sulla materia (Lazarus et al, Eur Thyroid J 2014; Poppe et al, Eur Thyroid J 2021);
- Ambulatori dedicati al Morbo di Basedow con esecuzione di esame oculare iniziale che includa la valutazione oculare con il Clinical Activity Score (CAS) e possibilità di erogare esoftalmometria;
- Presenza di un ambulatorio dedicato periodico congiunto Endocrinologo/Oftalmologo (modello EUGOGO) per la valutazione collegiale più approfondita dei casi di Orbitopatia Basedowiana che non siano lievi e che potenzialmente debbano essere trattati (i centri di III livello devono garantire l'aderenza alle direttive delle linee guida europee: Bartalena et al, Eur J Endocrinol 2021; è consigliato un volume di viste ambulatoriali >100/anno);
- Servizio Day Hospital/MAC per il trattamento dell'Orbitopatia Basedowiana medio-grave/grave con farmaci immunosoppressori ed esperto nel monitoraggio e trattamento delle possibili complicanze;
- Preferenzialmente presenza di Ambulatorio di Chirurgia orbitale per l'avviamento alla chirurgia orbitale urgente (neuropatia ottica ) e ed elettiva planning terapeutico;
- Ambulatori dedicati alla diagnosi e gestione di forme rare di disfunzione tiroidea (difetti del metabolismo o dell'azione ormonale o difetti di origine centrale);
- Ambulatori, preferibilmente multidisciplinari endo-cardio, dedicati alla gestione di pazienti cardiopatici con gravi/rare forme di tireotossicosi (es. tireotossicosi da amiodarone)(Bartalena et al, Eur Thyroid J 2018);
- Servizio di Radioterapia per eventuale trattamento dell'orbitopatia basedowiana medio-grave e attiva inn sede o convenzionata;
- Servizio di Medicina Nucleare (o convenzione specifica) abilitato non solo all'accertamento diagnostico (scintigrafia tiroidea), ma anche al trattamento radiometabolico (radioiodio) in regime ambulatoriale o, se necessario, in regime di degenza protetta;
- Ambulatorio dedicato post-chirurgico per l'impostazione della terapia ormonale sostitutiva (levotiroxina) e, nel caso di ipoparatiroidismo post-tiroidectomia, del suo trattamento sia tradizionale che con farmaci innovativi. L'ambulatorio deve prevedere un successivo controllo per il monitoraggio della/e terapia/e sostitutiva/e, prima del riaffidamento del paziente al MMG;
- Neurochirurgia (o convenzione specifica) per il trattamento dell'ipertiroidismo centrale dovuto ad adenoma ipofisario TSH-secernente.

## **Noduli**

Attività svolte:

- Gestire pazienti per i quali siano necessari accertamenti o trattamenti ultra-specialistici, disponibili solo presso alcuni presidi sul territorio, quali: analisi di biologia molecolare su campioni chirurgici o agoaspirato, alcolizzazione o

termoablazione di noduli tiroidei, terapie sperimentali o trial clinici per carcinomi tiroidei avanzati, protocolli/ambulatori dedicati alla diagnosi di rare forme familiari (es Carcinoma Midollare della Tiroide).

### **Ipotiroidismo**

Attività svolte:

- Gestire i pazienti più complessi (incluse le patologie tiroidee in gravidanze ad alto rischio o in poliabortive), facendosi carico anche della gestione dei pazienti con rare forme di ipotiroidismo, come quello di origine centrale o conseguente a resistenza all'azione dell'ormone tiroideo.

### **Iperitiroidismo e tireotossicosi**

Attività svolte:

- Gestire i pazienti più complessi per associata orbitopatia, complicanze dell'ipertiroidismo, associate condizioni di rischio (es: gravidanza, aritmie/insufficienza cardiaca).

## Ruolo delle ATS

Per rafforzare e sviluppare la rete sul territorio le ATS hanno il compito di:

- Monitorare e mantenere aggiornata la rete attraverso una revisione periodica della rete dei servizi dedicati;
- Favorire incontri e attività formative con coinvolgimento degli operatori che a diversi livelli contribuiscono al miglioramento della rete del proprio territorio;
- Favorire l'elaborazione di PDTA a livello locale;
- Garantire la diffusione ai cittadini e agli Enti e Operatori interessati delle modalità di accesso e funzionamento della Rete.

## Bibliografia a supporto delle raccomandazioni

### VOLUME TIROIDECTOMIE

- Nouraei SA, Virk JS, Middleton SE, et al. A national analysis of trends, outcomes and volume-outcome relationships in thyroid surgery. Clin Otolaryngol. 2017;42:354–365
- Patel, Kepal N.; Yip, Linwah; Lubitz, Carrie C.; Grubbs, Elizabeth G.; Miller, Barbra S.; Shen, Wen; Angelos, Peter; Chen, Herbert; Doherty, Gerard M.; Fahey, Thomas J. III; Kebebew, Electron; Livolsi, Virginia A.; Perrier, Nancy D.; Sipos, Jennifer A.; Sosa, Julie A.; Steward, David; Tufano, Ralph P.; McHenry, Christopher R.; Carty, Sally E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults, Annals of Surgery: March 2020 - Volume 271 - Issue 3 - p e21-e93 doi: 10.1097/SLA.0000000000003580

### RACCOMANDAZIONI PER GESTIONE PATOLOGIE TIROIDEE IN PMA E GRAVIDANZA



- Poppe, K., Bisschop, P., Fugazzola, L., Minziori, G., Unuane, D., & Weghofer, A. (2021). 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction, *European Thyroid Journal*, 9(6), 281-295.
- Lazarus, J., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children, *European Thyroid Journal*, 3(2), 76-94.

#### RACCOMANDAZIONI PER GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA DI GRAVES-BASEDOW E OFTALMOPATIA TIROIDO-ASSOCIATA

- Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Dayan, C. M., Eckstein, A., Marcocci, C., Marinò, M., Vaidya, B., Wiersinga, W. M., & EUGOGO. (2021). The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy, *European Journal of Endocrinology*, 185(4), G43-G67.

#### RACCOMANDAZIONI PER GESTIONE DELLE TERAPIE MINI-INVASIVE IN AMBITO TIROIDEO

- Papini, E., Monpeyssen, H., Frasoldati, A., & Hegedüs, L. (2020). 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules, *European Thyroid Journal*, 9(4), 172-185.
- Mauri G, Bernardi S, Palermo A, Cesareo R; Italian Minimally-Invasive Treatments of the Thyroid group. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: recommendations for information to patients and referring physicians by the Italian Minimally-Invasive Treatments of the Thyroid group. *Endocrine*. 2022 Apr;76(1):1-8. doi: 10.1007/s12020-022-03005-y.
- Mauri G, Papini E, Bernardi S, Barbaro D, Cesareo R, De Feo P, Deandrea M, Fugazzola L, Gambelunghe G, Greco G, Messina C, Monti S, Mormile A, Negro R, Offi C, Palermo A, Persani L, Presciuttini F, Solbiati LA, Spiezia S, Stacul F, Viganò M, Sconfienza LM. Image-guided thermal ablation in autonomously functioning thyroid nodules. A retrospective multicenter three-year follow-up study from the Italian Minimally Invasive Treatment of the Thyroid (MITT) Group. *Eur Radiol*. 2022 Mar;32(3):1738-1746. doi: 10.1007/s00330-021-08289-8.
- Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, Achille G, Barbaro D, Bernardi S, Cantisani V, Cesareo R, Chiti A, Cozzaglio L, Crescenzi A, De Cobelli F, Deandrea M, Fugazzola L, Gambelunghe G, Garberoglio R, Giugliano G, Luzi L, Negro R, Persani L, Raggiunti B, Sardanelli F, Seregini E, Sollini M, Spiezia S, Stacul F, Van Doorne D, Sconfienza LM, Mauri G. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):376-382. doi: 10.1080/02656736.2019.1575482.

#### RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI E GESTIONE DI MALATTIE RARE DELLA TIROIDE O SECONDARIE A FARMACI

- Persani, L., Brabant, G., Dattani, M., Bonomi, M., Feldt-Rasmussen, U., Fliers, E., Gruters, A., Maiter, D., Schoenmakers, N., & van Trotsenburg, A. (2018). 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism, *European Thyroid Journal*, 7(5), 225-237.
- Bartalena, L., Bogazzi, F., Chiovato, L., Hubalewska-Dydejczyk, A., Links, T., & Vanderpump, M. (2018). 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the

- Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction, *European Thyroid Journal*, 7(2), 55-66.
- Beck-Peccoz et al 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors *European Thyroid Journal* 2013
  - Paschke, R., Niedziela, M., Vaidya, B., Persani, L., Rapoport, B., & Leclere, J. (2012). 2012 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Familial and Persistent Sporadic Non-Autoimmune Hyperthyroidism Caused by Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Germline Mutations, *European Thyroid Journal*, 1(3), 142-147. <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/1/3/ETJ342982.xml>
  - Muller, I., Moran, C., Lecumberri, B., Decallonne, B., Robertson, N., Jones, J., & Dayan, C. (2019). 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy, *European Thyroid Journal*, 8(4), 173-185.
  - Refetoff, S., Bassett, J. H., Beck-Peccoz, P., Bernal, J., Brent, G., Chatterjee, K., De Groot, L. J., Dumitrescu, A. M., Jameson, J. L., Kopp, P. A., Murata, Y., Persani, L., Samarut, J., Weiss, R. E., Williams, G. R., & Yen, P. M. (2014). Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(3), 768-770. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3393>

#### RACCOMANDAZIONI PER LA CLASSIFICAZIONE ECOGRAFICA EU-TIRADS

- Russ, G., Bonnema, S., Erdogan, M., Durante, C., Ngu, R., & Leenhardt, L. (2017). European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS, *European Thyroid Journal*, 6(5), 225-237.

#### RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI CITOLOGICA DEI NODULI TIROIDEI

- Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, Durante C, Elisei R, Fadda G, Frasoldati A, Fugazzola L, Guglielmi R, Lombardi CP, Miccoli P, Papini E, Pellegriti G, Pezzullo L, Pontecorvi A, Salvatori M, Seregini E, Vitti P. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jul;41(7):849-876.

#### RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON CARCINOMI TIROIDEI DIFFERENZIATI E AVANZATI

- Pacini, F., Fuhrer, D., Elisei, R., Handkiewicz-Junak, D., Leboulleux, S., Luster, M., Schlumberger, M., & Smit, J. W. (2022). 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?, *European Thyroid Journal*, 11(1), e210046.
- Fugazzola, L., Elisei, R., Fuhrer, D., Jarzab, B., Leboulleux, S., Newbold, K., & Smit, J. (2019). 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, *European Thyroid Journal*, 8(5), 227-245.