



## Il Manuale di Clinica Pratica

**Titolo** Nodulo tiroideo solitario  
**Data** 26 febbraio 2006 alle 07:07:00  
**Autore** A. Dalla Via

Ressa:

Posso dirti una cosa fuori dai denti? A me pare che i noduli tiroidei siano diventati come i nei, alzi la mano chi non ce li ha !!

Dalla Via:

Un primo passo, per spiegare questa tua affermazione, può essere quello di conoscere l'epidemiologia del nodulo tiroideo, tenendo presente che la iodazione del sale e delle acque potabili dei paesi del Nord Europa e degli Stati Uniti ha causato una diversa frequenza di malattie tiroidee rispetto alle aree iodoprive dell'Italia, e che la prevalenza del nodulo tiroideo isolato si riferisce a dati internazionali.

I risultati degli studi sono poi molto diversi a seconda si usino criteri clinici, indagini ecografiche o studi sistematici di materiale autoptico; il metodo utilizzato fa infatti oscillare la presenza di noduli tiroidei isolati tra il 5% ed il 50% dei soggetti studiati.

Una buona parte di questi non viene rilevata in vita: la casistica autoptica di Mortensen, della Mayo Clinic, dimostrò che il 35% dei noduli tiroidei di 2 cm. di diametro rilevati all'autopsia non erano mai stati diagnosticati.

Attualmente i dati epidemiologici più condivisi sono:

- tra il 5% ed il 10% della popolazione per il nodulo tiroideo e dello 0.004% per il carcinoma della tiroide.

Ressa:

Credo che il problema nasca non tanto quando troviamo un gozzo o una tiroidite, patologie che coinvolgono tutta la ghiandola, ma quando scopriamo un nodulo isolato con la rimanente struttura normale.

Dalla Via:  
Esatto! Il rilievo palpatorio di una tumefazione isolata nel contesto del parenchima tiroideo ingenera quasi sempre un dubbio nel clinico: se fosse un carcinoma?

La richiesta di un agoaspirato (FNAB) con guida ecografica o l'invio del paziente all'Endocrinologo od al Chirurgo sembrano allora la soluzione più semplice.

Ma come per ogni altra patologia con cui ci si confronta ogni giorno, anche per il nodulo tiroideo isolato esistono criteri di metodologia diagnostica e di logica clinica che consentono un approccio appropriato al problema, senza dispendio di risorse.

La richiesta sistematica di esami a basso costo potrebbe non rappresentare un rilevante impegno per il SSN, ma l'esecuzione sistematica di FNAB ecoguidata nei gozzi nodulari, per l'importante prevalenza del gozzo nel nostro Paese, pari al 10% della popolazione generale, darebbe ai servizi diagnostici un carico di lavoro difficilmente sopportabile, aumentato dall'area grigia dei falsi positivi e dei falsi negativi.

La diagnosi ed il trattamento del nodulo tiroideo isolato pongono le stesse domande di ogni malattia ad alta prevalenza:

- 1) Come si possono coniugare costi e qualità della cura?
- 2) Quali linee guida sono applicabili ?

Ressa:

In soldoni, quale è la probabilità che un nodulo isolato sia maligno ?

Dalla Via:

Un nodulo tiroideo ha una probabilità su 1250 di essere una neoplasia maligna o, in altre parole, in 1250 noduli rilevati palpatoriamente si nasconde un solo carcinoma tiroideo.

Un cauto ottimismo viene anche dallo studio osservazionale effettuato a Framingham: nessuno dei 134 pazienti seguiti per nodulo singolo sviluppò un carcinoma tiroideo e dei 45 sottoposti in ogni modo ad intervento chirurgico nessuno era affetto da neoplasia maligna della tiroide.

Venne inoltre rilevato che metà dei noduli tiroidei clinicamente singoli, al tavolo operatorio risultarono noduli dominanti di un piccolo gozzo multinodulare. Può anche essere utile ricordare, a questo proposito, alcuni semplici concetti di patologia cellulare: la tiroide è composta di follicoli inseriti in una componente stromale relativamente anelastica, perciò ogni stimolo che determini la crescita dei follicoli comporterà un aspetto bozzoluto e plurinodulare della ghiandola, in altre parole formazione di pseudonoduli.

Questo accade per fattori d'accrescimento esterni (ad esempio TSH, IGF-1, GH) o per motivi intrinseci alla ghiandola (difetti dell'ormonogenesi, compresa la carenza iodica) oppure nelle tiroiditi croniche e nella tiroidite subacuta di De Quervain, a causa del processo infiammatorio. Lo pseudonodulo non è mai di natura neoplastica.

Il vero nodulo nasce invece dallo sviluppo clonale di una cellula mutata, che dà origine ad un carcinoma o ad un adenoma.

Ressa:

Come comportarsi dopo aver scoperto un nodulo tiroideo?

Dalla Via:

Epidemiologia e fisiopatologia cellulare non possono che essere propedeutici alla Clinica: saranno l'anamnesi e l'esame obiettivo a guidare il successivo iter diagnostico, evidenziando elementi di sospetto di neoplasia o di benignità. In generale l'incidenza del nodulo tiroideo singolo, neoplastico e non, appare essere più frequente:

- nei soggetti con familiarità per patologia tiroidea



- negli invalidi portatori di sindrome di Down
- nel rarissimo caso di persone che abusino di cibi contenenti sostanze gozzigene: crocifere e brassicace, in soldini cavoli e crauti
- nei pazienti in trattamento con Litio
- nel periodo del post-partum
- in chi proviene da zone note per carenza iodica

Molto importante sarà la ricerca sistematica dei fattori indicativi di patologia nodulare benigna:

- una storia familiare di tiroidite di Hashimoto o di tiroidite cronica autoimmune, ricordando che una patologia neoplastica non primitiva della ghiandola, il raro linfoma tiroideo, è più frequente in queste malattie. In presenza di gozzo, personalmente doserei sempre gli Ab.
- la presenza di noduli benigni o di gozzo nei parenti diretti
- sintomi di ipo od ipertiroidismo
- dolore associato al nodulo
- un nodulo soffice, liscio e mobile
- un gozzo multinodulare senza un nodulo dominante

Ressa:

Ci sono soggetti più predisposti in quanto portatori di fattori di rischio particolari? Dalla Via:

Sì e i fattori di rischio per carcinoma e nodulo tiroideo non sono sovrapponibili; il sospetto di malattia neoplastica può nascere da:

- familiarità per malattia o carcinoma tiroideo
  - età inferiore ai 30 anni o superiore ai 60 anni.
  - sesso maschile
  - disfagia o raucedine associate al nodulo.
  - nodulo duro, fisso e con superficie irregolare
  - presenza di adenopatia latero-cervicale
  - in una storia di pregresso carcinoma tiroideo, ad esempio, l'insorgenza di un nodulo nel lobo residuo dopo emitiroidectomia per malattia neoplastica
  - possibili pregresse irradiazioni della regione cervicale; se nessuno da molti decenni non è più irradiato per patologia benigna (ipertrofia adenoidea e tonsillare, linfadenomegalie, iperplasia timica, acne, angiomi, cheloidi tinea capitis ed esoftalmo) la RT per malattie neoplastiche linfoidi o del distretto cervico-faciale è frequente.
- Raccolta l'anamnesi, l'esame obiettivo potrà fornire altri elementi utili.

Ressa:

Come consigli di effettuarlo correttamente?

Dalla Via:

Sarà utile tenere in Ambulatorio dei bicchieri a perdere. Continuare a chiedere ad un paziente di deglutire potrebbe esaurire la saliva e la pazienza; conviene fargli bere piccoli sorsi d'acqua!

Dopo aver ispezionato la loggia tiroidea, la palpazione della ghiandola è più agevole se eseguita alle spalle del Paziente. Palporiamente un nodulo sembra essere apprezzabile per dimensioni tra 1 e 1.5 cm. ; se anteriore sarà più facilmente obiettivabile. Si dovrà ricercare:

- se singolo o multiplo
- se, ad un controllo successivo, sia aumentato di dimensioni o consistenza
- se fisso o mobile sui piani superficiali e profondi.
- se abbia una superficie regolare oppure bozzuta
- se dolente alla palpazione
- se sia presente adenopatia latero-cervicale e sopraclavare

Purtroppo l'esame obiettivo non ha sensibilità e specificità elevate; i noduli di consistenza aumentata, singoli, fissi, bozzuti e con adenopatie consensuali sono comunque fortemente sospetti.

Ressa:

Come procedere successivamente?

Dalla Via:

Purtroppo non esiste un accordo tra gli Specialisti della materia.

In un recente studio europeo, in presenza di un nodulo tiroideo isolato, il 99% degli endocrinologi europei, molti dei quali Soci dell'European Thyroid Association, richiede il dosaggio del TSH ed il 70% dell'FT4.

Circa la metà ritiene indispensabile il dosaggio degli anticorpi antitiroidei e ben il 43% della Calcitonina, nonostante la rarità del carcinoma midollare della tiroide.

Tra gli studi morfologici, la scintigrafia è richiesta nel 66% dei pazienti, l'ecografia nell'80% (il 33% con color Doppler), e l'associazione tra le due nel 58%.

Ressa:  
Dopo tutto questo si arriva comunque al problema se fare un agoaspirato o no. Purtroppo esiste un risvolto medico legale non trascurabile, nel caso dei noduli tiroidei.

A me personalmente da' fastidio trovare un nodulo unico in una ghiandola strutturalmente normale, e se superiore a 1 cm, consiglio l'agoaspirato, altrimenti lo seguo nel tempo senza terapia soppressiva; al contrario se c'è palesemente una patologia di tutta la tiroide non faccio fare l'aspirato.

Dalla Via:

Io in linea di massima lo farei fare di corsa ad un maschio giovane, sempre e comunque, salvo rare eccezioni, ovviamente no ad una 80enne con nodulo singolo di oltre 2 cm. da 30 anni o in una 50enne con Ab positivi, aumento del TSH, nodulo capsulato, non vascolarizzato, ipercogeno, senza calcificazioni.



Comunque il 99% degli Specialisti, dopo questa fase di valutazione iniziale, aveva consigliato od eseguito una FNAB, per un terzo sotto guida ecografica.

Gli Endocrinologi Nord Americani sembrano meno aggressivi; la scintigrafia è ritenuta utile nel 23% dei Pazienti, l'ecografia nel 34%, il dosaggio della Calcitonina nel 5%, mentre la FNAB guidata dalla palpazione è considerata esame di routine nel 100% dei soggetti.

Per il clinico pratico la prima indagine può essere l'ecografia, che fornisce alcune importanti caratteristiche ultrasonografiche:

1- ecostruttura: solida, mista, cribrosa, cistica e vegetante

2- ecogenicità: isoecogeno, ipoecogeno ed iperecogeno

3- presenza o meno di margini: completo, incompleto, sfrangiato, presenza di alone

4- presenza o meno di calcificazioni Nel lontano 1967 Fujimoto descrisse le caratteristiche ecografiche del carcinoma tiroideo, ed il suo lavoro conserva tuttora la sua validità: un nodulo isolato ipoecogeno, senza un orletto e con calcificazioni al suo interno è fortemente sospetto.

In questo caso la specificità diagnostica ecografica per carcinoma è del 93% mentre la sensibilità è molto più bassa, intorno al 26.6%.

L'assenza di un margine ecografico sembra essere la caratteristica più importante tra le tre citate.

I noduli di diametro superiore ai 4 cm. di diametro e quelli retrosternali sono di difficile studio ecografico, per problemi legati alla formazione d'echi riflessi; un nodulo isolato di 4 cm. o più è in ogni modo da ritenersi a rischio neoplastico.

Stucchi:

Ha ancora senso la differenziazione in "Nodulo caldo o freddo" alla scintigrafia per la successiva condotta diagnostico-terapeutica?

Dalla Via:

La scintigrafia ha sempre meno indicazioni; un nodulo ecograficamente solido capsulato, vascolarizzato, con TSH soppresso, è un adenoma tossico.

Un nodulo scintigraficamente freddo può essere di tutto: cisti, nodulo colloidale-cistico, emorragia in struma, neoplasia, residuo del dotto tireoglossale...

Ressa:

E sull'esame doppler, abbinato all'ecografia, che ci dici?

Dalla Via:

Recentemente ha acquistato notevole rilevanza e ha permesso di stratificare i noduli tiroidei in 4 tipi:

A BASSO RISCHIO

TIPO 1 assenza di vascolarizzazione

TIPO 2 vascolarizzazione perinodulare

A RISCHIO ELEVATO

TIPO 3 vascolarizzazione peri ed intranodulare

TIPO 4 vascolarizzazione di tipo diffuso Il clinico pratico DEVE, in ogni caso, essere certo della qualità dell'ecografia effettuata, poiché l'efficienza dell'esame ecografico dipende particolarmente dall'esperienza e dall'abilità dell'esaminatore.

ATTENZIONE però, l'alta specificità e la bassa sensibilità dell'ecografia rimarcano l'imperativo categorico della pratica quotidiana: il dato strumentale è solo una componente del puzzle diagnostico e va incastrato con gli altri dati in nostro possesso.

Stucchi:

La mia esperienza è che ben pochi ecografisti sono così precisi da elencare le caratteristiche del nodulo così come tu le hai indicate.

Pensi sia in qualche misura "offensivo" che il MMG formuli una richiesta di esame pressappoco così: "Ecografia tiroidea + colordoppler per nodulo istmico clinicamente palpabile. Ricerca dei segni ecografici di benignità o meno e tipo di vascolarizzazione, se presente"

Dalla Via:

NO; si potrebbe dare al Paziente una scheda coi criteri indicati chiedendo all'ecografista (bravo e sempre quello !!!) di compilarla

Ressa:

Io ho visto cappellate clamorose come noduli valutati come freddi che erano addirittura ipercaptanti, per cui non mi fido, per ora.

Ha senso testare la funzionalità ghiandola?

Dalla Via:

Il primo step comprende anche il dosaggio del TSH, che permette di valutare lo stato funzionale della ghiandola.

Qualora invece il nodulo tiroideo isolato non presenti dati anamnestici di rischio (anamnesi ed esame obiettivo), non abbia caratteristiche ecografiche compatibili con sospetto di carcinoma tiroideo, sia eutiroideo il clinico pratico può rivalutare il paziente dopo 3 mesi clinicamente e 6 mesi ecograficamente. Stucchi:

La cosa più probabile è che, dopo 6 mesi, il nodulo sia immutato o solo lievemente aumentato di volume. In questo caso, a tuo parere, come proseguire con il follow up ?

Ressa:



Senza fare terapia soppressiva con tiroxina per ridurre le dimensioni del nodulo.?

Stucchi:

Intendi con un dosaggio di tiroxina tale da determinare un abbassamento del TSH al di sotto di 0,1 ng/ml?

Ressa:

Certamente

Dalla Via:

Nel mondo accademico endocrinologico il dibattito sull'utilità, sui tempi e sulle dosi è molto vivace e le conclusioni sono tutt'altro che univoche; chi è contrario sostiene che dosi elevate di ormone tiroideo possono dare osteoporosi ed aritmie cardiache; il dato più controverso attualmente è se trattare o meno chi è stato sottoposto ad emitiroidectomia per nodulo singolo benigno.

Recenti studi indicano che la terapia soppressiva è prescritta dal 40% degli Endocrinologi Europei e dal 47% dei Nord Americani. E' quindi difficile dare indicazioni univoche; se si dovesse decidere di dare, in assenza di controindicazioni, una terapia con levotiroxina, il dosaggio sarà generalmente 2 mcg/Kg/die. Nel soggetto ultrasessantenne, per la scarsa risposta alla soppressione del TSH e la scarsa tendenza all'aumento volumetrico dei noduli non neoplastici, la terapia non è consigliabile. Ressa:

I risultati quali sono?

Dalla Via:

La metà dei pazienti, con la soppressione farmacologica del TSH, mostra una riduzione delle dimensioni del nodulo già dopo tre mesi; continuando per altri 3 o 4 mesi in un ulteriore 30% si ottiene un risultato analogo. In caso di completa scomparsa, la terapia, secondo alcuni Autori, va proseguita indefinitamente.

Stucchi:

Ho notato che alcuni endocrinologi prescrivono, a questo scopo, dosi di tiroxina molto basse, per esempio 25mcg/die. Ha senso un comportamento simile?

Dalla Via

OMEOPATIA non dannosa che tiene legato il Paziente allo Specialista; dubito che 25 mcg. agiscano sul TSH

Ressa:

E se il nodulo non si riduce?

Dalla Via:

I non responders richiedono attenzione particolare nel follow-up. Se si nota un aumento di dimensioni del nodulo in un paziente in trattamento soppressivo, si dovrà intraprendere celermente l'iter diagnostico per sospetta neoplasia tiroidea; è opportuno ripetere che anche in questo caso l'agoaspirato deve essere eseguito da un medico esperto nella metodica ed il preparato citologico deve essere letto da un anatomo-patologo con preparazione specifica poiché a seconda dei Centri dove viene eseguita la FNAB, la specificità è compresa tra il 72% ed il 100% e la sensibilità tra il 68% ed il 97%. Se il risultato citologico della FNAB fosse di benignità, ma l'aspetto clinico suggerisse invece la natura maligna del nodulo, sarà opportuno ripetere dopo 6 mesi l'esame; nel caso non ci fossero stati cambiamenti, sarà la clinica a guidare i successivi provvedimenti terapeutici.

Nel caso invece l'esito dell'esame citologico fosse "adenoma", "neoplasia", "neoformazione follicolare", per la complessità della materia, oggetto di dibattito e di studi di popolazione, converrà indirizzare il paziente allo Specialista per le successive decisioni diagnostiche e terapeutiche.

Infine la diffusione dell'ecocolordoppler nella diagnostica vascolare dei tronchi sovra-aortici ha sollevato il problema degli "incidentalomi tiroidei" del paziente anziano; la maggior parte sono non palpabili, di un centimetro o meno, spesso cistici. La possibilità che siano maligni è molto bassa e quindi possono essere seguiti clinicamente nel tempo; nel caso però le caratteristiche ecografiche fossero sospette, è giustificato il ricorso alla FNAB. APPENDICE.

CLASSIFICAZIONE DEI NODULI TIROIDEI ISOLATI

1) Noduli non neoplastici

- Iperplastici : spontanei oppure compensatori dopo tiroidectomia parziale
- Degenerativi
- Infiammatori: tiroidite di Hashimoto e tiroidite subacuta di De Quervain

2) Noduli neoplastici benigni

- Non funzionanti: solidi oppure cistici (questi ultimi rappresentano dal 7 al 20% dei noduli isolati).
- Funzionanti autonomi
- Adenoma tiroideo

3) Noduli neoplastici maligni

- Carcinoma follicolare
- Carcinoma papillifero
- Carcinoma midollare
- Carcinoma anaplastico
- Linfoma
- Metastasi da altre neoplasie

BIBLIOGRAFIA



- 1) Keston Jones M. " Management of nodular thyroid disease " BMJ, 2001; 323, 293-4
- 2) Bennedbaeck FN, Perrild H, Hegedus L. " Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey " Clin. Endocrinol., 1999; 50, 357-363
- 3) Bennedbaeck FN, Hegedus L. " Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a North American survey " J. Clin. Endocrinol. Met., 2000; 85, 2493-8
- 4) Feld S. and Thyroid Nodule Task Force "AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules" Endocrine Practice, 1996; 2, 78-84
- 5) Fabbrini A., Angeli G. " La tiroide ", Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1994, 98-105.
- 6) Monaco F. " Terapia endocrina e metabolica ", Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1994, 119
- 7) Burrow G. " Noduli tiroidei solitari " in " Endocrinologia e Metabolismo " McGraw-Hill, Milano, 1997, 477-483.
- 8) Andreoli M. " Nodulo tiroideo " in " Manuale Medico di Endocrinologia e Metabolismo ", Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2000, 145-9
- 9) Chiovato L., Pinchera A. " Nodulo tiroideo " in " Endocrinologia e Metabolismo ", Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1991, 396-400
- 10) Pinchera A., Salvatore G., Faglia G., Vigneri R. " Carezza iodica e gozzo endemico in Italia ", Mediserve, Milano, 1998
- 11) Vitti P., Rago T. "Ecografia tiroidea" l'Endocrinologo, 2000; 1, 1, 31-43
- 12) Burguera B., Gharib H. "Thyroid incidentalomas" Endocrinology and Metabolism Clinics, 2000; 29, 1