

Protocollo assistenziale: tiroidite (infiammazione della ghiandola tiroidea)

Valutazione

Osservazione:

- Appare indisposto?
- Cambiamenti di peso dall'ultima visita?
 - o Appare più pesante? Più magro?
- Cambiamenti nella struttura/spessore dei capelli?
- Appare caldo/freddo?
- Sembra affaticato?
- Sudorazione?
- Iperattivo o letargico?
- Respirazione difficoltosa?
- Collo gonfio?

Ascolto:

- Variazioni di appetito/peso?
- Intolleranza al caldo o al freddo?
- Cambiamenti di energia, umore o comportamento?
- Palpitazioni?
- Maggiore spossatezza?
- Cambiamenti relativi all'intestino?
 - o Costipazione/diarrea
- Mancanza di respiro/edema?
- Cambiamenti relativi alla pelle?

Riconoscimento:

- Altra tossicità immunocorrelata?
- Disfunzione tiroidea pregressa?
- Anamnesi pregressa di radioterapia?
- Segni di crisi tireotossica (febbre, tachicardia, sudorazione, disidratazione, scompenso cardiaco, delirio/psicosi, insufficienza epatica, dolore addominale, nausea/vomito, diarrea)
- Segni di compressione delle vie aeree
- Presentazione clinica: Occasionalmente la tiroidite con ipertiroidismo transitorio (TSH basso e T4 libero alto) può essere seguita da ipotiroidismo di lunga durata (TSH alto e T4 libero basso)
- Diagnosi differenziale - Ipotiroidismo primario: TSH alto con T4 libero basso; ipotiroidismo secondario (centrale) dovuto all'ipofisite: sia il TSH che il T4 libero sono bassi (si veda di seguito la valutazione HCP per maggiori dettagli sui test)

Classificazione della tossicità

IPOTIROIDISMO

Definizione: Un disturbo caratterizzato dalla produzione inferiore di ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroidea

Ipotiroidismo asintomatico, subclinico, TSH lievemente elevato

TSH da 4 a <10 mIU/L, T4 libero normale

Ipotiroidismo asintomatico, subclinico, TSH lievemente elevato

TSH >10, normale T4 libero

Ipotiroidismo clinico sintomatico, primario

TSH elevato, T4 libero basso in paziente sintomatico*

Ipotiroidismo clinico primario gravemente sintomatico (mixedema)

TSH elevato, T4 libero basso in paziente gravemente sintomatico*

Ipotiroidismo clinico primario potenzialmente letale (coma mixedematoso)

Morte

* Per TSH normale o basso con T4 libero basso in un paziente sintomatico, vedere ipofisite CSP (ipotiroidismo [centrale] secondario)

IPERTIROIDISMO

Definizione: Un disturbo caratterizzato da livelli eccessivi dell'ormone tiroideo nell'organismo

Iperitiroidismo asintomatico; solo osservazioni cliniche o diagnostiche

OR

TSH basso (o <0,01 mIU / L), con T4 normale

Iperitiroidismo sintomatico; limitazione delle ADL strumentali

OR

TSH basso (o <0,01 mIU/L) con T4 libero elevato

Grave ipertiroidismo sintomatico in aggiunta a TSH basso o <0,01 mIU/L con T4 libero elevato o T3

Iperitiroidismo sintomatico potenzialmente letale in aggiunta a TSH basso o <0,01 mIU/L con T4 libero elevato; indicato un intervento urgente

Livello 5 (Morte)

Gestione

IPOTIROIDISMO

Ipotiroidismo asintomatico, subclinico, TSH lievemente elevato

- Continuare pembrolizumab, nivolumab, o ipilimumab
- Ripetere test di funzione tiroidea tra 4-6 settimane

Ipotiroidismo asintomatico, subclinico, TSH lievemente elevato

- Continuare pembrolizumab, nivolumab, o ipilimumab
- Si può considerare il monitoraggio senza intervento e la ripetizione dei livelli in 2-4 settimane se asintomatico
- Considerare la terapia sostitutiva
 - o Dose di levotiroxina 1,6 mcg per peso (kg) o 75-100 mcg al giorno
 - o Ripetere il TSH in 4-6 settimane e titolare la dose nell'intervallo di riferimento TSH

Ipotiroidismo clinico sintomatico, primario

- Continuare pembrolizumab, nivolumab, o ipilimumab
- Prendere in considerazione una gestione congiunta con l'endocrinologo
- Iniziare la terapia sostitutiva
 - o Dosaggio di levotiroxina 1,6 mcg per peso (kg) o 75-100 mcg al giorno
 - o Ripetere il TSH in 4-6 settimane e titolare la dose nell'intervallo di riferimento TSH
- Monitorare il livello di cortisolo mattutino per escludere l'insufficienza surrenalica concomitante

Ipotiroidismo clinico primario grave o pericoloso per la vita (mixedema)

- Continuare pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab
- Ottenere consulto endocrinologico e/o l'assistenza in regime di ricovero in ospedale (se necessario per cambiamenti di stato mentale e/o in caso di coma del paziente)
- Esami di laboratorio: emocromo, elettroliti, glucosio, funzionalità tiroidea, test di funzionalità epatica, cortisolo, emogasanalisi, enzimi cardiaci
- L'assistenza può includere supporto emodinamico, coperte riscaldanti, terapia sostitutiva con ormoni tiroidei endovena, integrazione di glucosio, antibiotici se necessario
- Dopo le terapie in acuto, il TSH sarà monitorato con la titolazione della dose; educare i pazienti su come assumere correttamente il farmaco e sui fattori scatenanti per il coma mixedematoso

IPERTIROIDISMO

Iperitiroidismo asintomatico; solo osservazioni cliniche o diagnostiche

- Continuare pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab
- Terapia standard per ipertiroidismo (trattamento con metimazolo)

Iperitiroidismo sintomatico e gravemente sintomatico

- Per ipertiroidismo sintomatico: continuare con pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab
- Per ipertiroidismo sintomatico grave: interrompere pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab
- Prendere in considerazione una gestione collaborativa con endocrinologo
- Prendere in considerazione la misurazione di anticorpi anti-tiroidei e/o autoanticorpi del recettore del TSH (TRAB) per stabilire l'eziologia autoimmune
- Se il paziente non ha ricevuto il contrasto iodato endovena nei 2 mesi precedenti, si può prendere in considerazione una scintigrafia tiroidea per determinare se il paziente è veramente ipertiroidico con eziologia simile a Graves
- La tiroidite acuta di solito si risolve o evolve in ipotiroidismo; quindi, può ripetere i dosaggi ormonali in 4-6 settimane. Se TRAB è alto, ottenere una scintigrafia tiroidea e collaborare con l'endocrinologo
- Un breve periodo di 1 mg/kg di prednisone* o equivalente può essere utile nella tiroidite acuta
- Prendere in considerazione la terapia con radioiodio o il trattamento con metimazolo
- Prendere in considerazione l'uso di beta-bloccanti e di immunoterapia per pazienti sintomatici (ad es. beta-bloccanti per tachicardia/soffio e immunoterapia per pazienti con tiroidite acuta che minaccia una via aerea)
- La terapia viene spesso riavviata quando i sintomi sono lievi/tollerabili

Iperitiroidismo sintomatico potenzialmente letale (crisi tireotossica)

- Interrompere nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab
- Ricovero ospedaliero, terapia intensiva
- Fornire terapia antitiroidea
- Prevedere le misure di raffreddamento, idratazione e riempimento volêmico, la correzione degli squilibri elettrolitici, il supporto nutrizionale
- Antipiretici, gestione della tachiaritmia
- Supporto ventilatorio, se necessario: agitazione da gestire con cura per evitare la depressione respiratoria

*Somministrazione di corticosteroidi:

Istruzioni/calendario di decalage degli steroidi sono un riferimento ma non una regola assoluta

- Il decalage dovrebbe considerare l'attuale profilo dei sintomi del paziente
- Attento follow-up di persona o per telefono, in base alle esigenze e alla sintomatologia individuale
- Gli steroidi causano eventi avversi gastrointestinali (ipercloridria); fornire quotidianamente una terapia antiacido come prevenzione dell'ulcera gastrica durante la somministrazione di steroidi (ad es. inibitore della pompa protonica o antagonista dell'H2 se il dosaggio di prednisone è >20 mg/giorno)
- Riesaminare gli effetti collaterali dei farmaci contenenti steroidi: cambiamenti dell'umore (rabbia, reattività, iperattività, euforia, maniacalità), aumento dell'appetito, insonnia, mughetto orale, ritenzione idrica
- Prestare attenzione ai sintomi ricorrenti durante il decalage e segnalarli (potrebbe essere necessario un decalage graduale)

Steroidi ad alto dosaggio a lungo termine:

- Prendere in considerazione la profilassi antimicrobica (sulfametossazolo/trimetoprim doppia dose tre volte a settimana (lun-mer-ven); singola dose se usata quotidianamente) o alternativa in caso di allergia (ad es. Atovaquone [Mepro®] 1500 mg PO al giorno)
- Prendere in considerazione un'ulteriore copertura antivirale e antimicotica
- Evitare l'alcool/il paracetamolo o altri farmaci epatotossici
- In caso di uso prolungato di steroidi, rischio di osteoporosi; avviare integratori di calcio e vitamina D

Esecuzione:

- Assicurarsi che il paziente sia sottoposto a test della funzionalità tiroidea prima della prima dose, ogni 12 settimane durante la terapia PD-1, ogni 3 settimane durante la terapia con ipilimumab e periodicamente nel follow-up
- Informare il paziente che l'ipotiroidismo è generalmente non reversibile
 - o Valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle raccomandazioni e delle motivazioni
 - o Discutere della tecnica corretta per l'assunzione della terapia sostitutiva tiroidea (senza cibo, separati da altri farmaci che interagiscono con terapia sostitutiva)
- Valutare l'aderenza al protocollo farmacologico con la terapia sostitutiva o con i farmaci antitiroidei
- Spiegare che l'anamnesi dei disturbi della tiroide non aumenta o diminuisce il rischio di tiroidite
- Prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose iniziale di integrazione dell'ormone tiroideo per evitare ipertiroidismo in pazienti sensibili (ad esempio, pazienti anziani, pazienti con comorbidità)
- È importante distinguere tra ipotiroidismo primario e secondario (centrale), poiché quest'ultimo è gestito come ipofisite. Dovrebbero essere testati ACTH, cortisolo mattutino, FSH, LH, TSH, T4 libero e DHEA-S, nonché estradiolo (donne) e testosterone (uomini). Una risonanza magnetica dell'ipofisi deve essere presa in considerazione in caso di insufficienza tiroidea/surrenale centrale confermata

ALLARME ROSSO:

- **Gonfiore della ghiandola tiroidea che causa la compromissione delle vie respiratorie**
- **Crisi tireotossica (fine grave della tireotossicosi: cambiamenti nello stato mentale; frequenza cardiaca, pressione sanguigna, temperatura corporea estremamente elevate; funzione degli organi compromessa)**



ACTH = ormone adrenocorticotropo; ADL = attività della vita quotidiana; DHEA-S = deidroepiandrosterone solfato; FSH = ormone follicolo-stimolante; LH = ormone luteinizzante; RM = risonanza magnetica; PD-1 = proteina di morte cellulare programmata 1; po = per bocca; TSH = ormone tireostimolante