



Casi clinici memorabili di patologia tiroidea



PROF. FILIPPO DE LUCA

UOC PEDIATRIA

Dipartimento di Scienze Pediatriche

Università di Messina



REGOLE ESSENZIALI PER L'INTERPRETAZIONE DEI TEST DI FUNZIONALITA' TIROIDEA

- ✓ TSH, FT4 ed FT3 vanno interpretati sempre nel loro complesso, mai uno per uno
- ✓ Nell'ipotiroidismo primario si ha sempre un innalzamento del TSH, non necessariamente accompagnato da abbassamento patologico dell'FT4
- ✓ Nell'ipotiroidismo centrale si ha solitamente un modesto abbassamento dell'FT4 , non controbilanciato da un aumento del TSH
- ✓ Nell'ipertiroidismo si ha una soppressione del TSH, con FT4 sopranormale o ai limiti alti della norma

Generalità sui test di funzionalità tiroidea

- Il **TSH** costituisce il test più sensibile e specifico ai fini della diagnosi di **IPOTIROIDISMO PRIMARIO** (cioè da patologia primitiva della tiroide) ed è anche utile per la diagnosi di **IPERTIROIDISMO**
- L'**FT4** è molto importante ai fini della diagnosi di **IPERTIROIDISMO** ed **IPOTIROIDISMO** in genere e costituisce l'unico test suggestivo di **IPOTIROIDISMO CENTRALE** (cioè da patologia ipotalamo- ipofisaria)
- L'**FT3** riveste poco valore ai fini della diagnosi di **IPOTIROIDISMO**

Perché la T3 ha poco valore ai fini della diagnosi di ipotiroidismo?

- I livelli circolanti di T3 sono preferenzialmente (90%) di origine periferica (desalogenazione della T4 a livello epatico)
- Quindi solo in minima parte riflettono la capacità secretiva ghiandolare
- Pur con una tiroide poco funzionante si possono trovare livelli di T3 normali, come espressione di una desalogenazione preferenziale della T4, nell'ambito di un tentativo di compenso funzionale.

I casi col punto interrogativo

- TSH alto, FT4 bassa
→ **ipotiroidismo primario**
- TSH normale, FT4 bassa
→ **ipotiroidismo centrale**
- TSH soppresso, FT4 alta
→ **ipertiroidismo**
- TSH soppresso, FT4 alto-normale
→ **ipertiroidismo subclinico**
- TSH alto, FT4 normale
→ **ipotiroidismo subclinico**

Ipotiroidismo sub-clinico (o latente o compensato)

Definizione e Fisiopatologia

- Condizione biochimica caratterizzata da livelli sierici di TSH marginalmente elevati (fra 5 e 10 o anche fra 10 e 20 $\mu\text{U/ml}$), associati a livelli normali di FT_4
- Esprime sempre uno stato di “disagio” della tiroide, con diminuita riserva funzionale e necessità di farvi fronte attraverso una iperstimolazione tireotropinica
- I livelli sierici normali degli ormoni tiroidei mascherano a lungo questo stato di disagio garantendo per lo più l'eutiroidismo clinico
- Può regredire spontaneamente nel tempo senza necessità di terapia, ma può, invece, aggravarsi nel tempo

Ipotiroidismo subclinico

Epidemiologia

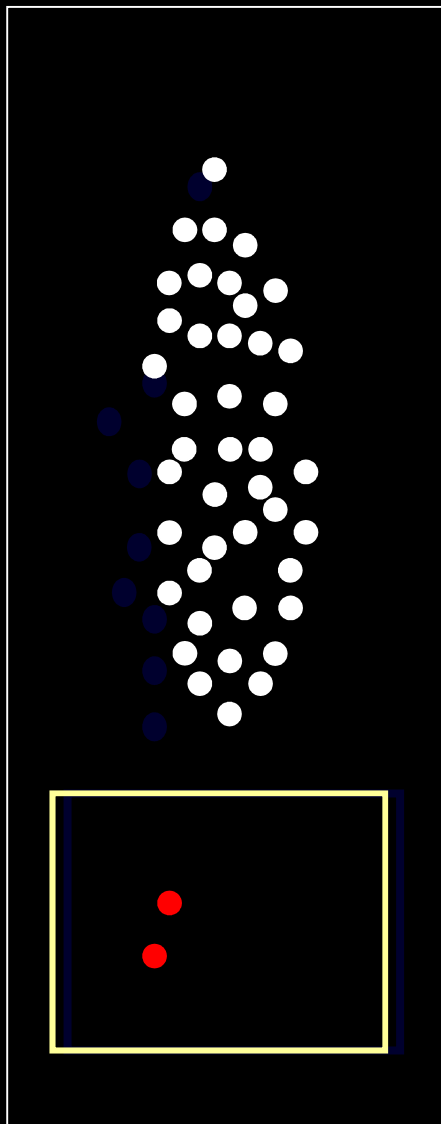
- Prevalenza nella popolazione generale 5-15 %
- Prevalenza 4-5 volte più alta nelle femmine rispetto ai maschi
- Prevalenza crescente con l'età, con un picco di incidenza dopo i 70 anni (21 % nelle donne dopo i 74 anni)
- Prevalenza nettamente più alta negli obesi, con tendenza alla risoluzione concomitante alla perdita di peso

RUOLO DIAGNOSTICO DEGLI ANTICORPI ANTI- TIROIDE

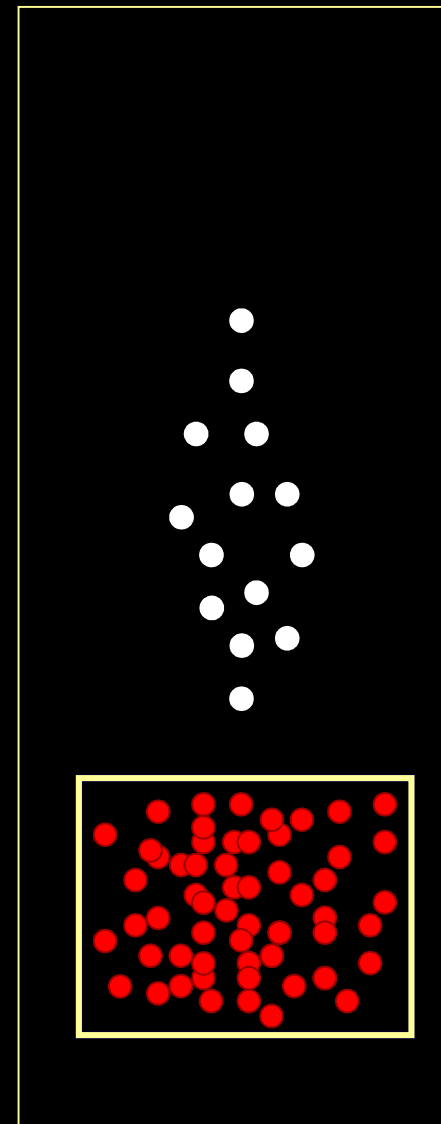
- ❑ La positività degli anticorpi anti-tireoglobulina (TGA) ed **antiperossidasi (TPO)** costituisce un indice molto sensibile ma poco specifico di tireopatia autoimmune (sia Hashimoto che Graves- Basedow)
- ❑ I **TPO** sono molto più sensibili dei TGA per l'Hashimoto
- ❑ I **TRAB** costituiscono invece un test assai specifico per la diagnosi di Graves- Basedow

POSITIVITA' ANTICORPI anti-RECETTORE del TSH (TrAb)

MORBO DI BASEDOW



TIROIDITE DI HASHIMOTO



Rapporti fra Hashimoto (HT) e Graves (GD)

- In coppie di gemelli monozigoti uno può sviluppare l'HT e l'altro la GD
- Possono aggregare nelle stesse famiglie
- Possono coesistere nelle stesse ghiandole
- Possono succedersi nella storia clinica degli stessi pazienti
- L'aplotipo HLA predisponente è lo stesso (DR3)

Precedenti di HT nella storia clinica di bambini ed adolescenti con GD

- In 106 bambini ed adolescenti con GD, abbiamo riscontrato precedenti remoti di HT nel 4% dei casi
- Questa sequenza di eventi è ancora più frequente in una popolazione Down (20%)
- Nell'ampio spettro delle malattie tiroidee autoimmuni esiste probabilmente un continuum fra HT e GD

De Luca F et al, Horm Res Paediatr 2010, 73: 473-6

De Luca F et al, Eur J Endocrinol 2010, 162: 591-5.

Malattie incluse nelle Sindromi polighiandolari di tipo 2 e 3

TIPO 2	TIPO 3
Insufficienza surrenalica (100 %)	Tireopatie (100 %)
Tireopatie (70 %)	DMT1
DMT1 (50 %)	Anemia perniciosa
Insufficienza ovarica (50 %)	Vitiligine o Alopecia
Celiachia, Gastrite atrofica, Epatite cronica, Vitiligine, Miastenia, Dermatomiosite, Piastrinopenia	
Prematuro incanutimento (30%)	

ASSOCIATION OF FIVE AUTOIMMUNE DISEASES IN A
YOUNG WOMAN WITH DOWN'S SYNDROME

- A 10 anni Artrite reumatoide (sali d'oro + metotrexate + fisioterapia)
- A 12 anni DMT1 (insulino-terapia)
- A 16 anni Malattia celiaca (dieta priva di glutine)
- A 21 anni Tiroidite di Hashimoto (L-tiroxina)
- A 28 anni (luglio 2007) Malattia di Graves (sospende L-tiroxina e inizia Tapazole)
- HLA: A2 B8 CW6-DR1 DQ2-DR3 DQ5

Autoimmune diseases	Age (yrs)	Clinical symptoms	Autoantibodies (U/ml)	Initial therapy	Current therapy
Arthropathy	10.3	Morning stiffness, knee swelling	ANA -	Gold Salts Methotrexate	FANS
T1DM					
CD					free
HT					
GD					azole
			TGA +		

Sulla base del follow-up di 19 anni di questa paziente, con l'eccezionale contemporanea presenza di **5 malattie autoimmunitarie**, abbiamo concluso che i pazienti con SD che ne sviluppano 2 durante l'infanzia dovrebbero essere seguiti attentamente nel tempo, anche quando non ci sono segnali riferibili a malattie autoimmunitarie

GD in età pediatrica

Manifestazioni cliniche maggiori (%)

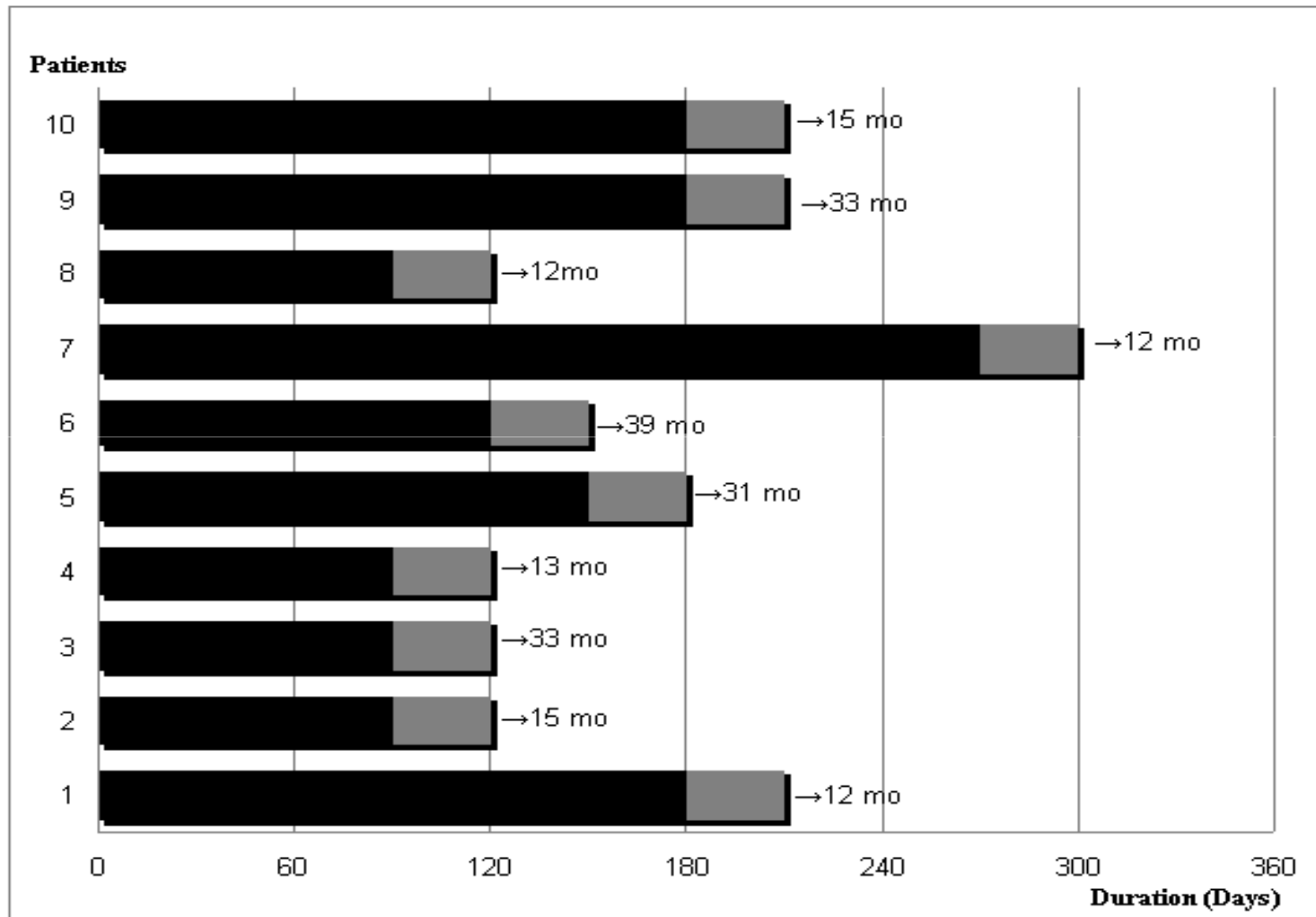
- Gozzo 100%
- Nervosismo ed irritabilità 100%
- Tachicardia 90%
- Iperreflessia ed Iperensione 80%
- Tremori 75%
- Aumentata sudorazione 70%
- Perdita di peso ed aumento appetito 65%
- Ipercinesia e disturbi comportamento 60%

Esordio del quadro clinico

- Spesso insidioso, in particolare nei più piccoli
- Sono rari inizialmente i sintomi più tipici (gozzo ed oftalmopatia)
- Prevalgono quelli più aspecifici ed in particolare i disturbi del comportamento, il peggioramento del rendimento scolastico e la sindrome di iperattività

Hashitossicosi

- Non è una malattia a sé stante ma costituisce la fase ipertiroidea della HT
- Rilevabile nel 10-15% di tutti i casi di HT all'esordio
- E' di breve durata (solitamente < 6 mesi ma anche > 12 mesi)
- Si accompagna ad un innalzamento dei TPOA e solo raramente dei TRAB
- Tende ad autorisoluzione con evoluzione in eutiroidismo o ipotiroidismo



Frequenza relativa delle varie forme di tiroidite in età pediatrica

■ Tiroidite di Hashimoto	98.2%
■ Tiroidite suppurativa acuta	1.6%
■ Tiroidite subacuta	0.2%

Wasniewska et al, J Endocrinol Invest 30:346, 2007

ALESSANDRO 6 ANNI 2 /12

- Tumefazione del collo riscontrata qualche giorno prima
- Dolore alla palpazione del collo e ai movimenti attivi e passivi
- Febbre
- Aumento degli indici di flogosi (GB 15400 mmc, PCR 13 mg/dl) e ipertiroidismo (TSH 0,02 uUI/ml e FT4 2,70 pg/ml)

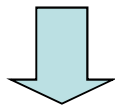
ANAMNESI

Anamnesi familiare e perinatale non contributiva.

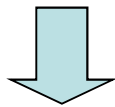
20 giorni prima comparsa di temperatura febbrile, associata a faringodinia, riduzione spontanea delle assunzioni caloriche, decremento ponderale di 3Kg. Tale sintomatologia si era risolta spontaneamente nell'arco di una settimana.

5 giorni prima del ricovero, ricomparsa di temperatura febbrile, associata a tumefazione della regione anteriore sinistra del collo, dolore alla mobilizzazione del collo e alla palpazione della tumefazione.

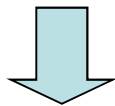
Diagnosi ecografica di tiroidite suppurativa acuta, con formazione di ascesso.



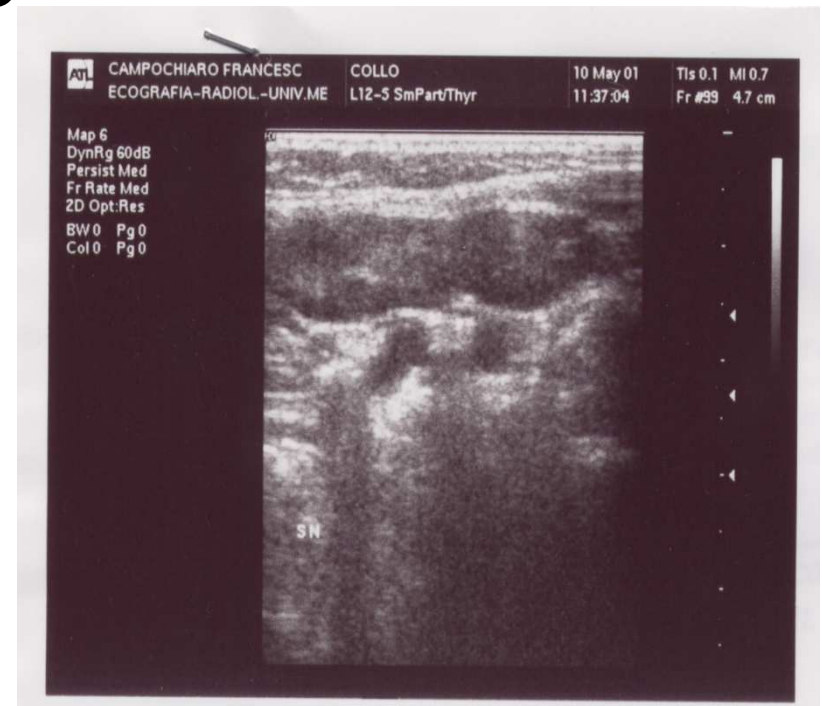
ceftriaxone



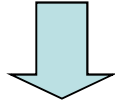
Non evidente miglioramento



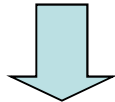
**clindamicina
ceftazidime**



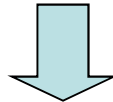
Nonostante la comprovata sensibilità dell'isolato microbico (Streptococcus sanguinis) a tutte le molecole utilizzate, non c'è stato un miglioramento clinico...



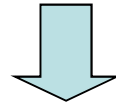
drenaggio ecoguidato



Peggioramento del bambino.



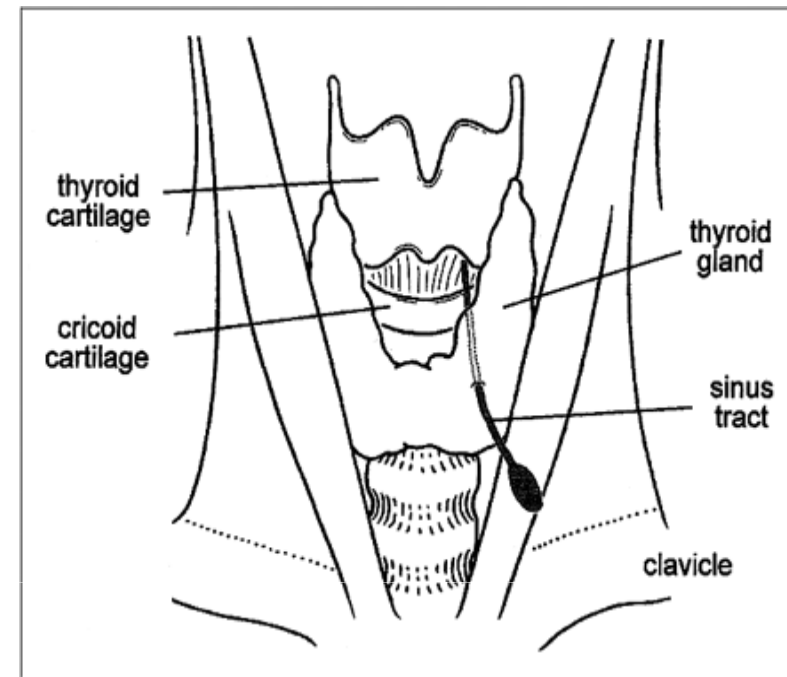
drenaggio chirurgico a cielo aperto



Ipotiroidismo subclinico transitorio

RFLS, eseguita sia in corso di fatto acuto, che dopo non evidenziava in alcun caso un grossolano tramite fistoloso;
RMN collo, anche questa eseguita sia durante che dopo il fatto acuto, non ha messo in evidenza malformazioni predisponenti
Pasto baritato, anch'esso negativo

La tiroidite acuta suppurativa (AST) è una patologia rara spesso a carattere recidivante correlata generalmente alla presenza di una **fistola** congenita del **seno piriforme**. La diagnosi può essere effettuata attraverso l'esofagografia con pasto baritato che permette la visualizzazione del tragitto fistoloso. Ulteriori conferme possono essere ottenute con la laringoscopia diretta o con la RMN che permette di definire la diffusione della flogosi. Comunemente l'escissione chirurgica della fistola viene riconosciuta come terapia definitiva della sintomatologia suppurativa ricorrente in pazienti con AST, il primo Myauchi et al. (1990) ha documentato all'esame anatomico la possibilità di chiusura spontanea di fistole sottili.



Schema di un tratto fistoloso del seno piriforme la fistola originava dall'apice del seno piriforme, passava attraverso la ghiandola tiroide, e formava un ascesso nel tessuto peritiroideo.

Dati di uno studio multicentrico italiano sulla Tiroidite acuta suppurativa

- Età media alla diagnosi 5 anni (range 2.5-11.5)
- M = F
- Esordio acuto con dolore e gonfiore
- Indici di flogosi aumentati
- Antibiotico terapia efficace
- Frequente tendenza alle recidive
- Fistola del seno piriforme
- Visualizzazione fistola con RFLS, RMN o esofagografia (pasto baritato)
- Fistolectomia non sempre necessaria

Caso clinico

ANAMNESI: da 9 mesi aumento di volume della tiroide e da alcune settimane tosse stizzosa e disfagia.

ESAME CLINICO: a collo esteso tiroide visibile e di consistenza dura, con tosse stizzosa riflessa; linfadenomegalia satellite.



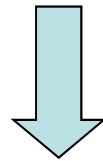
ECOGRAFIA TIROIDEA

“ L’ecostruttura del lobo sinistro e dell’istmo appare marcatamente **disomogenea** per la coesistenza di tessuto a varia ecogenicità, in parte anecogeno come per fenomeni di **colliquazione**. Nel suo contesto sono inoltre apprezzabili plurimi millimetrici **spots iperecogeni**, reperto indicativo di quadro di ascesso o flemmone.

Presenza di alcune linfadenopatie delle dimensioni massime di 10 mm.

La valutazione con color-doppler dimostra marcato incremento dei segnali vascolari intraghiandolari. Tali ultimi rilievi sono anch’essi compatibili con una condizione di flogosi diffusa, verosimilmente quale complicanza di **tiroidite**”.

Quadro ecografico e clinico compatibile con la
diagnosi di “*Tiroidite suppurativa*”



Avviata terapia ragionata con cefalosporina di III
generazione per via e.v.

ECOGRAFIA TIROIDEA DI CONTROLLO

“I due terzi inferiori del lobo appaiono occupati da voluminosa massa a contorni polilobati... costituita verosimilmente da più aree nodulari confluenti, ad ecostruttura diffusamente disomogenea. Nella regione centrale di tale formazione si identificano plurimi spots iperecogeni di probabile natura microcalcifica.

I contorni della lesione appaiono francamente irregolari e mal definiti. In sede latero-cervicale omolaterale si identificano alcune adenopatie di piccole dimensioni (max 13 mm), ma caratterizzate da ecostruttura fortemente disomogenea ...”

AGOBIOPSIA

Esame citologico indicativo di **Ca papillare della tiroide**

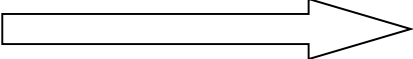
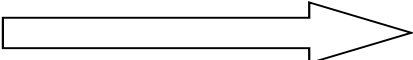
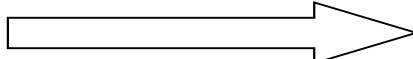
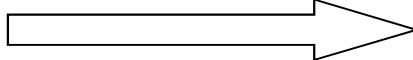
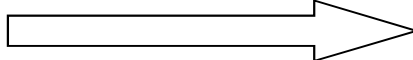
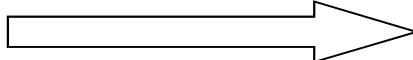

TC COLLO E TORACE

“Plurimi linfonodi con struttura alterata si rilevano lungo l’asse vascolare carotido-giugulare bilateralmente. *Al torace*, nei due lati si rileva la presenza di *numerosi elementi nodulari parenchimali a carattere ripetitivo di diametro variabile dai 2 ai 5mm*”.

Conclusione diagnostica: **CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE CON METASTASI LINFONODALI E POLMONARI in soggetto con pregressa tiroidite suppurativa .**

La diagnosi è stata confermata dall’esame istologico dopo tiroidectomia.

Evoluzione e programma

21/12/07		tiroidectomia totale
22/12/07		terapia soppressiva con tiroxina
17/03/08		ablazione con radioiodio
05/02/09		secondo ciclo con radioiodio
14/12/09		terzo ciclo con radioiodio
14/07/10		Tg indosabile anche dopo test di stimolazione con TSH
		Remissione completa 

Prima di ogni ciclo, scintigrafia total-body con assenza di cellule captanti

Tireoglobulina sempre soppressa

Messaggio pratico

- Il Ca della tiroide può avere una prognosi buona !
- Perfino in presenza di metastasi !!
- Fondamentale il monitoraggio della tireoglobulina

Determinazione tireoglobulina sierica: indicazioni

- Sospetto di agenesia tiroidea
- Post- tiroidectomia
- Follow-up carcinoma tiroideo

RUOLO DIAGNOSTICO DELL'ECOGRAFIA

- Costituisce un test di fondamentale importanza nella diagnostica dei noduli ed in genere in tutte le malattie tiroidee che si accompagnano ad aumento volumetrico della ghiandola (tiroiditi, malattia di Basedow- Graves, gozzo semplice, cancro)
- Ha un ruolo meno importante nella diagnostica dell'ipotiroidismo congenito

Tiroidite di Hashimoto: diagnosi ecografica

- **Grado 1:** tiroide diffusamente ingrandita, normoecogena
- **Grado 2:** ghiandola normoecogena, con multipli focolai ipoecogeni
- **Grado 3:** ghiandola ingrandita con diffusa, ma moderata ipoecogenicità
- **Grado 4:** ghiandola ingrandita con diffusa e marcata ipoecogenicità

Tiroidite di Hashimoto: criteri per la diagnosi

Almeno 2 dei seguenti 3 criteri:

1. Alterazioni ecografiche specifiche
2. Aumento degli anticorpi anti-perossidasi
3. Aumento di volume della tiroide

N.B. La funzione tiroidea può essere normale o variamente alterata (ipotiroidismo conclamato o subclinico, perfino ipertiroidismo transitorio)

RUOLO DIAGNOSTICO DELLA SCINTIGRAFIA

- Ha perso molta dell'importanza che aveva in era pre-ecografica
- Rimane l'indagine di I scelta nell'inquadramento diagnostico dell'ipotiroidismo congenito (Agenesia? Ectopia? Ipoplasia? Disormonogenesi?)
- Rimane l'indagine di I scelta nel sospetto di nodulo tiroideo iperfunzionante
- Ha scarsa importanza nella diagnostica di Graves-Basedow

CASO CLINICO

- Et : 5 anni
- Et  ossea: 2 anni
- Grave deficit staturale (-3.8 DS)
- Sovrappeso 90%
- Grave ritardo psico - motorio (QI 52)
- TSH > 80
- T3 totale 28 ng/dl, T4 totale 1.4 µg/dl

Caso clinico del 1996 in era di screening neonatale









Grazie per l'attenzione!

