

***Giornate Pediatriche Meridionali***

***Otranto 5-9 giugno 2006***

***Tiroidite autoimmune***

**Gianni Bona**

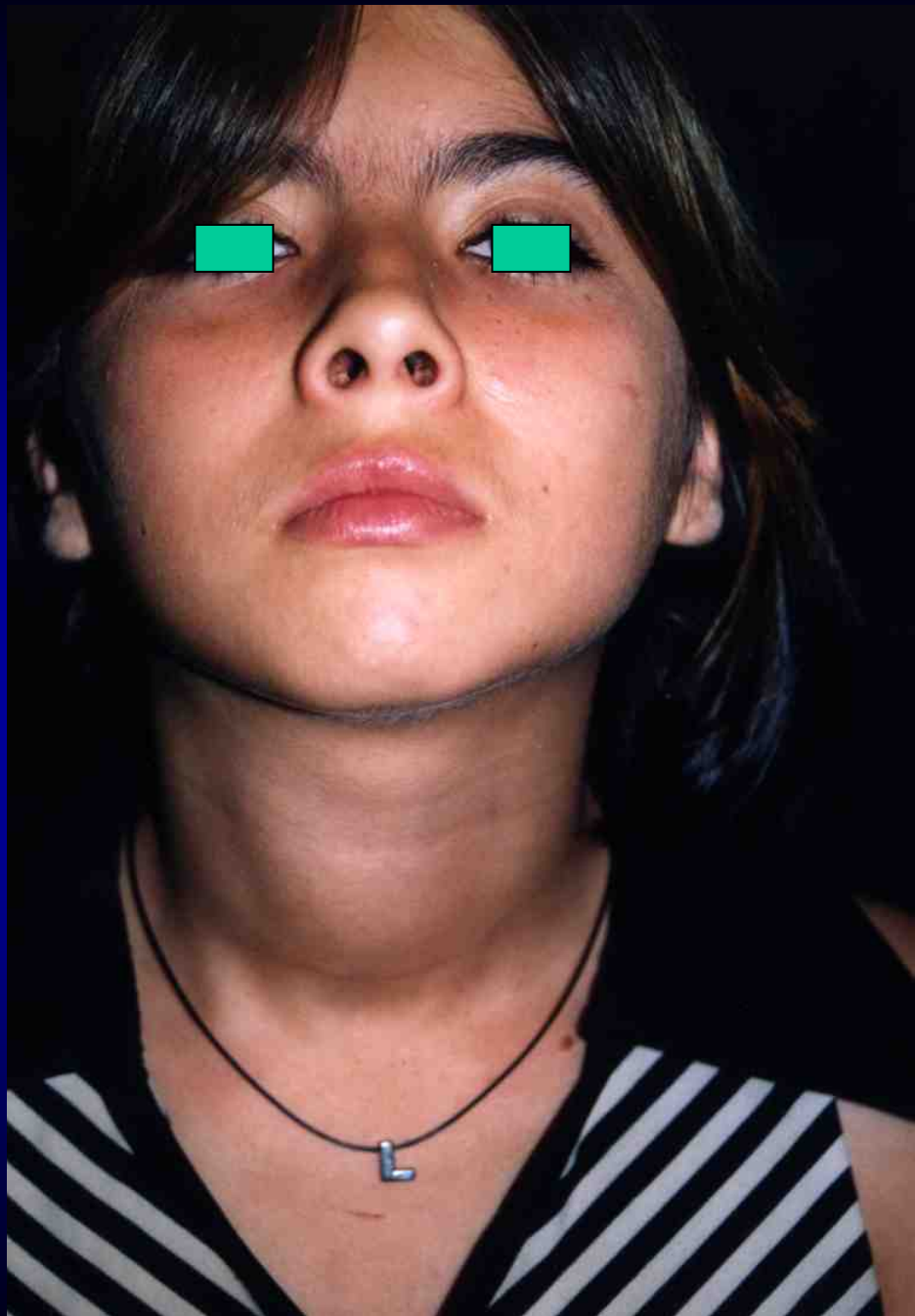


**CLINICA PEDIATRICA DI NOVARA  
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL  
PIEMONTE ORIENTALE  
"AMEDEO AVOGADRO"**



***gianni.bona@maggioreosp.novara.it***





**1T DM dell'età di 12 aa**

**Tumefazione tiroidea all'età di 14 aa**

**Ecografia: disomogeneità diffusa**

**(Grado II di Sostre)**

**TPO Ab 888**

**TG Ab 903**

**TSH 1,3  $\mu$ U/ml**

**FT4 1,07 ng/dl**

**FT3 3,4 pg/ml**



**C. Elisa**

**a 10 anni**

**gozzo**

**esoftalmo**

**bulimia**

**agitazione**

**diarrea**

**TSH 0,02  $\mu$ U/ml**

**FT4 42 ng/ml**

**FT3 28 pg/ml**

**TPO Ab 1: 409600**

**TG Ab 1: 1600**

**Eco: grado II- III° di Sostre**

**Terapia antitiroidea**



**Dopo 2 aa: normalizzazione**

**FT4 - FT3 - TSH**

**Sospesi antitiroidei**

**↑ ↑ anticorpi**

**A 14 aa FNA B: quadro di HT**

**Prosegue terapia con L - T4**

**fino a 21 aa**

**A 22 anni: FT4 9,9 ng/dl**

**FT3 3,3 pg/ml**

**TSH 2,6  $\mu$ U/ml**

**TPO Ab : > 1000**

**TG Ab: 152**

**V. Silvia: EG 38° sett. PN 3100 gr**

**A 16 mesi: poliuria, polidipsia.**

**Glicemia: 560 mg%**



**1T DM**

**A 7 anni: diarrea persistente, rallentamento v.c.**

**Sideremia: 35  $\gamma$  %**

**Biopsia intestinale: atrofia mucosa**



**M. CELIACA**

**A 8 anni: calo ponderale e tachicardia**

**FT4 3,8 ng/ml**

**FT3 11,8 pg/ml**

**TSH 0,07 mU/ml**



**IPERTIROIDISMO**

**A 18 anni:comparsa di anticorpi**

**anti-TPO: 603**

**EMA : positivi**

**Ecografia: ipoecogenicità**

**+ nodulo di 11 mm**



**HT con nodulo**



**Follow-up ecografico**



- **Esordio precoce di 1T DM (early onset diabetes)**
- **Poliautoimmunità con diagnosi di celiachia successiva a 1T DM**
- **Ipertiroidismo con successiva evoluzione in HT**
- **Sviluppo di nodulo tiroideo nel contesto di una tiroidite, attualmente in follow-up dopo un esame FNAB negativo**



**- Le tireopatie autoimmuni, in particolare la Tiroidite di Hashimoto, interessano dall'1 al 3% della popolazione pediatrica, sovente in maniera clinicamente inapparente**

# Tiroidite di Hashimoto (HT)

**Modello di patologia autoimmune tipicamente organo specifica, in cui la capacità di rigenerazione cellulare è inferiore al processo distruttivo determinato dall'apoptosi, con progressiva sostituzione dei tireociti da parte di infiltrato linfocitario e possibile evoluzione verso una fibrosi diffusa**

# HT nel bambino e nell'adolescente

- **Forme primitive**

- **Forme secondarie a:**

  - **Diabete**

  - **M. Celiaca**

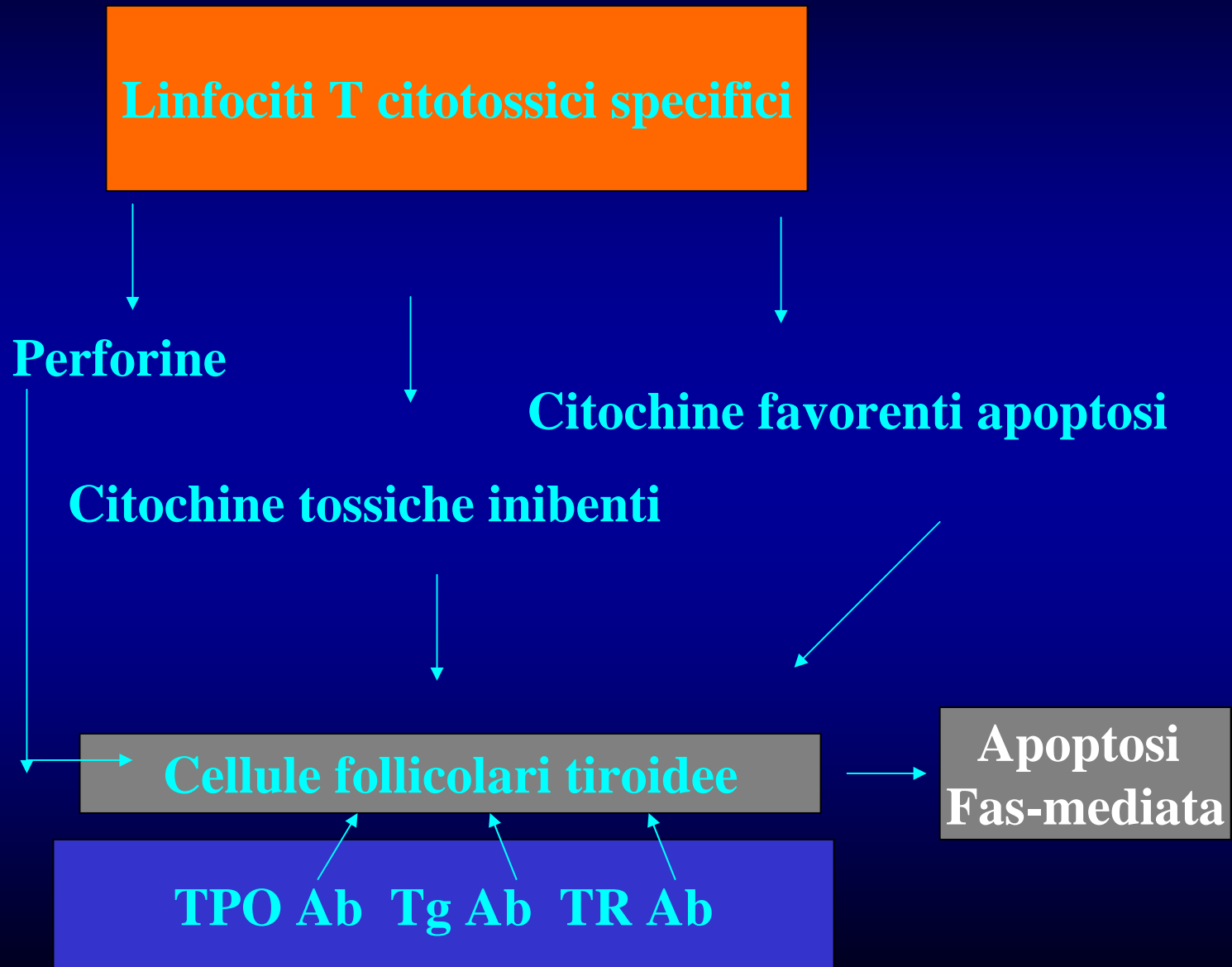
  - **Cromosomopatie (Turner - Down)**

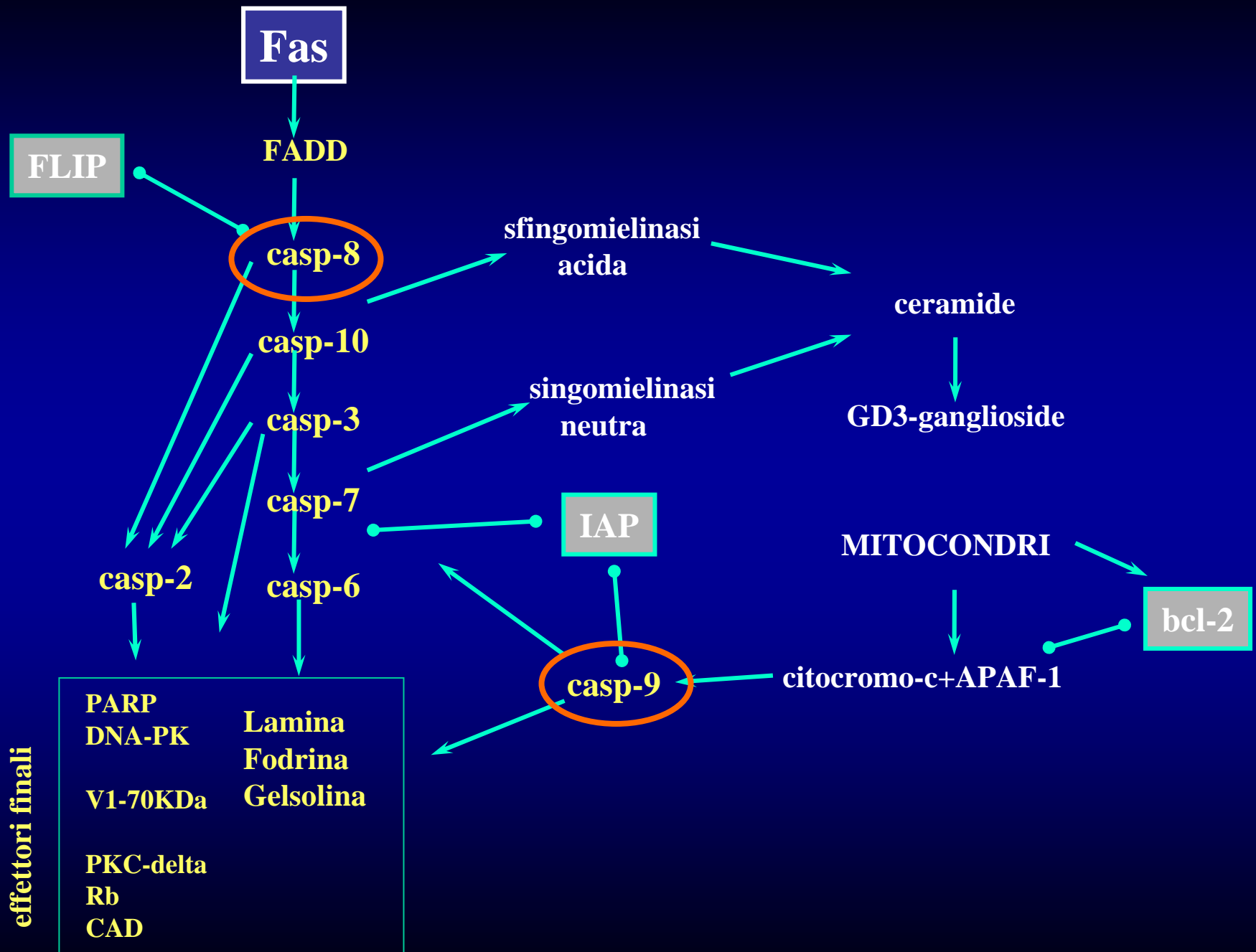
  - **APS**

# HT nel bambino e nell'adolescente

- **Manifestazioni cliniche e patologie associate:**
  - **gozzo**
  - **ipotiroidismo**
  - **ipertiroidismo (Hashitossicosi)**
  - **neuropatie**
  - **alopecia**
  - **vitiligine**
  - **GNA**
  - **piastrinopenia**
  - **gastrite atrofica**
  - **.....**

# Patogenesi della Tiroidite di Hashimoto





## ATD e FAS

**65 CONTROLLI**

**29 HT**

**26 GD**



Linfociti periferici

**TEST DI APOPTOSI  
con anticorpi Anti-FAS  
monoclonali**

**Immunofluorescenze  
per escludere  
alterazioni di  
espressione di Fas**

**Studio del gene Fas  
in 10 pazienti  
resistenti per  
escludere mutazioni**

**Valutazione  
dell'attività di caspasi  
8 e 9 su 5 HT e 4 GD  
resistenti a Fas e su 12  
controlli sensibili**

## CONCLUSIONI

- **I pazienti con ATD possono presentare alterazioni del sistema Fas.**
- **Questi difetti sono più frequenti nel GD che nella HT**
- **Il difetto di Fas nei soggetti con HT potrebbe essere responsabile di una maggior “aggressività immunitaria” della patologia, per mancato spegnimento della risposta immunitaria, e contribuire quindi allo sviluppo di un quadro di ipotiroidismo in questi soggetti.**
- **Il difetto di funzione di FAS nei pz con HT potrebbe dovuto ad alterazioni di molecole coinvolte nella trasduzione del segnale di FAS (caspasi 8, 9)**



# Prevalenza della MC nella Tiroidite e della Tiroidite nella MC

➤ **Sategna et al** (*Eur J Gastroenterol Hepatol 1998*)

**Studio prospettico** → 152 pz. **Tireopatie Autoimmuni (TA)**  
→ 185 pz. **MC** (53 = esordio, 183 GFD)  
→ 170 **Controlli**

**Risultati** → 5/152 TA → EMA pos (3,3%)  
→ 38/185 MC → Ab anti-Tiroide (20,5%)  
→ 19/170 Controlli “ “ (11,2%)

**Tiroidite autoimmune con eutiroidismo 13% in MC e 4,7% in controlli (p<.01)**

**Rischio di MC è aumentato di 10 volte nelle Tiroidite Autoimmune**

# Prevalenza delle Tireopatie nella MC nell'età pediatrica

➤ **Toscano et al** (*Am J Gastroenterol* 2000)

**Studio** → 44 bambini e adolescenti con MC (età media 15, range 11-20)

→ 25 GFD + 19 fase florida

→ 40 controlli

**TPO, TG, TSH, FT3, FT4 + US Tiroide**

→ **Prevalenza di Autoimmunità Tiroidea** → 20,4% (vs. 0% nei controlli)

→ **Valori assoluti di TPO e TG più alti nei Celiaci in GFD**

→ **Alterazioni Ecografiche della tiroide in 6/44 (44% correlazioni con anticorpi)**

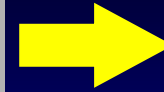
→ **TSH elevato ma FT3 e FT4 normali** → 2

→ **TSH elevato e FT4 ridotto** → 1 = Ipotiroidismo

## Ventura et al. J Pediatrics 2000

1. **La prevalenza di patologie autoimmuni correla con la durata dell'esposizione al glutine**
2. **Nei casi di coesistenza con patologie autoimmuni, la diagnosi di MC è spesso tardiva**
3. **Tali auto-anticorpi sembrano essere glutine-dipendenti → scompaiono dopo la dieta senza glutine**
4. **Una dieta senza glutine iniziata precocemente potrebbe prevenire i disordini autoimmuni associati alla MC**

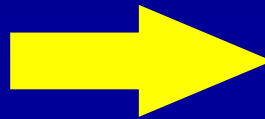
**41 fase florida:** - 6 Ab antitiroide positivi  
- 35 Ab antitiroide negativi



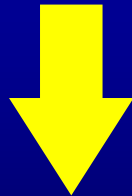
**30 ri-testati durante GFD**  
- 4 Ab positivi  
- 26 Ab negativi



**66 celiaci**



**19 GFD : Ab antitiroide negativi**



**6 testati dopo carico di glutine**  
**6 Ab antitiroide negativi**

# Risultati

- **Bambini con Ab antitiroide positivi = 14,6%**
- **L'età di diagnosi di MC nei bambini con Ab antitiroide positivi è maggiore di quelli con anticorpi negativi (età mediana 7.5 aa vs 2.0,  $p=0.03$ , Mann-Whitney U test)**
- **Tra i bambini con Ab antitiroide positivi**
  - **i 3 con età minore (età 2,6 - 7)**
    - a) **Titoli anticorpali più bassi, che in 2 negativizzano dopo dieta**
    - b) **Ecografia → tiroide normale**
  - **i 3 con età maggiore (età 7,9 11,5)**
    - a) **hanno titoli anticorpali più alti,**
    - b) **Ecografia → tiroide con danno strutturale**
    - c) **I livelli anticorpali aumentano dopo dieta senza glutine**
    - d) **2 hanno sviluppato un ipotiroidismo subclinico**

# Conclusioni

## I nostri dati:

- sono in accordo con quelli di altri studi che riportano una correlazione tra una diagnosi tardiva di MC e una più alta prevalenza di anticorpi antitiroide
- suggeriscono che
  - 1) la dieta senza glutine non è sufficiente da sola a prevenire lo sviluppo di tireopatie autoimmuni,
  - 2) né è utile per far regredire un eventuale danno strutturale tiroideo ormai instauratosi e
  - 3) che solo una diagnosi precoce sia preventiva

# Tiroidite autoimmune e IDDM 1

- In bambini e adolescenti con IDDM1 la prevalenza di disordini autoimmuni tiroidei è compresa tra 4 e 50% con comparsa di ipotiroidismo subclinico nel 11% e di ipotiroidismo conclamato nel 3% dei casi.
- La compresenza di altri disordini autoimmuni può essere causa di un inadeguato controllo metabolico nei pz con IDDM 1

# Tiroidite autoimmune e IDDM 1

- In età pediatrica l'ipotiroidismo subclinico quando associato a diabete mellito può essere responsabile di ipoglicemie sintomatiche prontamente riducibili in termini di frequenza con l'inizio di un'adeguata terapia sostitutiva.
- La malattia autoimmune tiroidea sembra invece non influenzare i livelli di HbA1c né le richieste di insulina



# S. di Turner e ATD

145 pazienti con ST

41% positività per TPO e TG Ab:

83% con isocromosoma X

41% con 45 XO

14% altri cariotipi

15% trattate per ipotiroidismo:

37% con isocromosoma X

14% con 45 XO

6% altri cariotipi



Un gene localizzato su Xq può giocare un ruolo sullo sviluppo di ATD



Tutti i pazienti con ST devono essere controllati per ATD annualmente a partire di 10 aa

# Patologia nodulare in soggetti con HT

# soggetti esaminati	225
# casi con patologia nodulare	49 (22%)

## Funzionalità tiroidea alla diagnosi di HT

eutiroidismo	106
ipertiroidismo	5
ipotiroidismo	
subclinico	83
conclamato	32

# Noduli sottoposti a FNAB

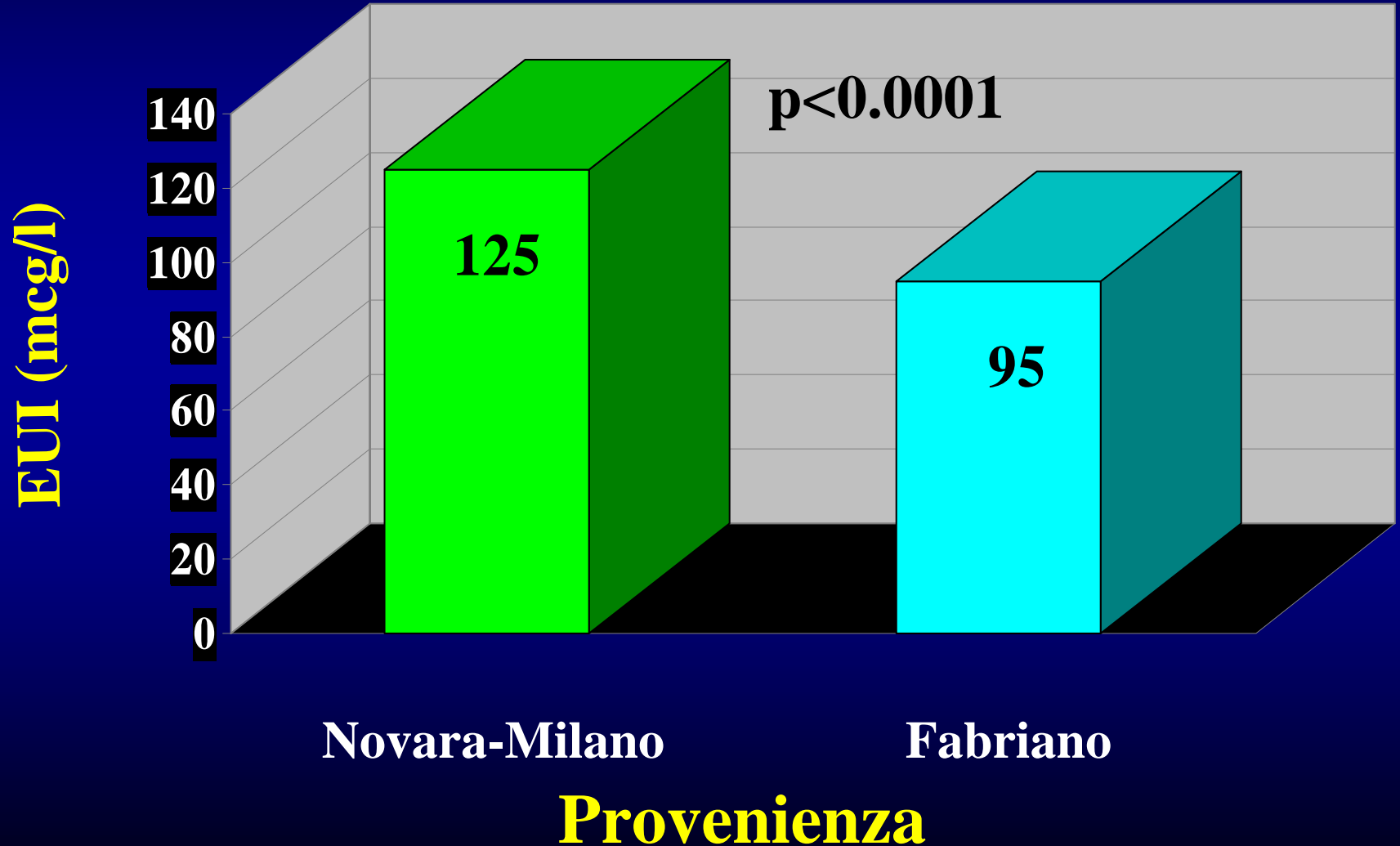


# Urinary Iodine excretion in Italy

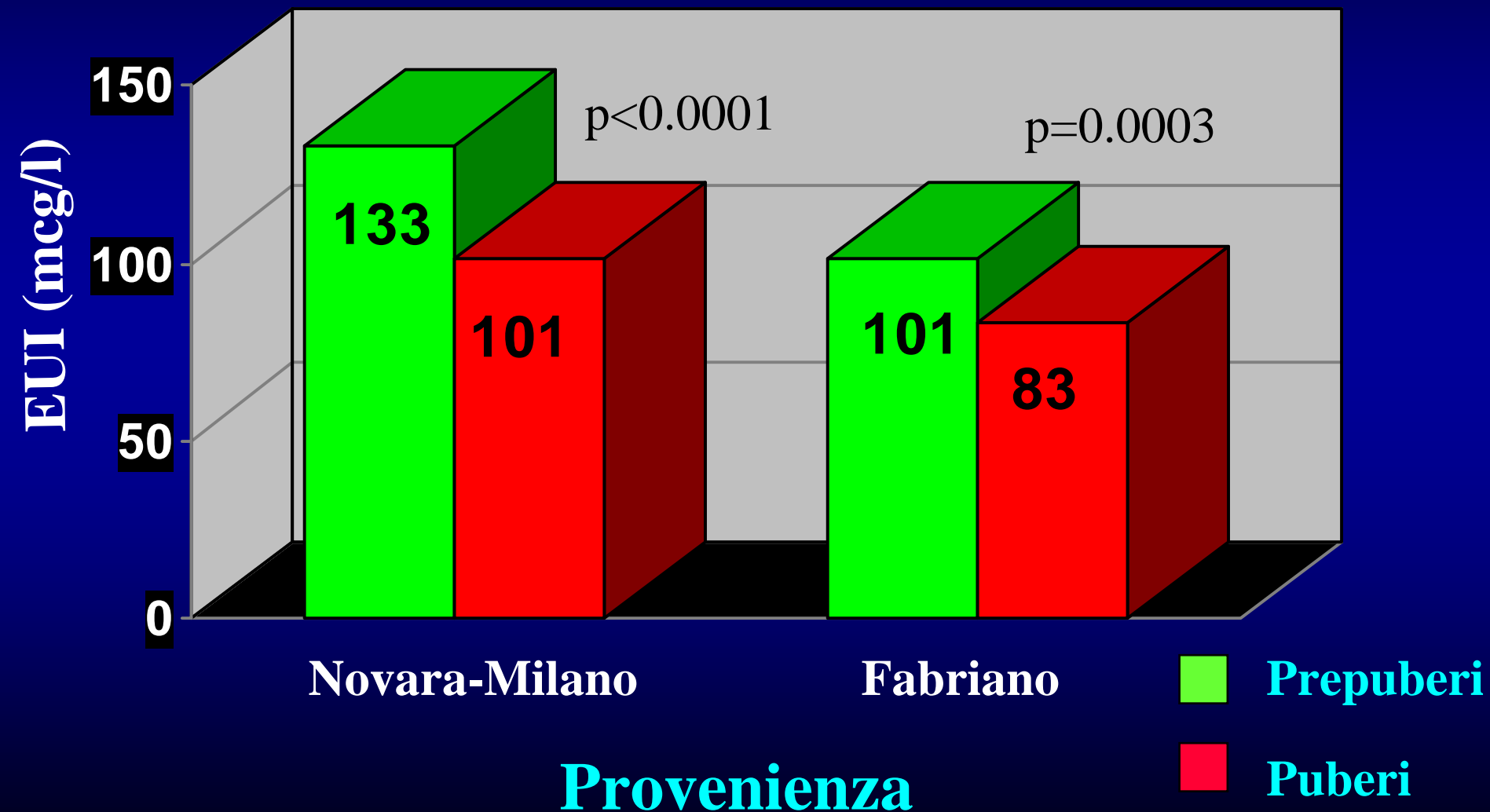
	n	sex (M/F)	Urinary Iodine ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )		
			median (10 <sup>th</sup> -90 <sup>th</sup> )	% with >10 $\mu\text{g}/100$ ml	% with <5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
<i>Perinatal period</i>					
Mothers after delivery	343		5.5(1-20)	30.2	45
Newborn babies	384	208/176	6.8(1.0-19.2)	32.3	35.9
Infants	241	132/109	6.9(1.2-21)	37	34.4
<i>Schoolchildren</i>	847	438/409	12.1(3.9-24.4)	52.2	13.9

*Rapa, Lancet 1999*

# EUI in epoca peripuberale



# Prepuberi/ Puberi



- **L'EUI in epoca peripuberale è più alta nei soggetti residenti a Novara-Milano rispetto a coloro che vivono a Fabriano (125  $\mu\text{g/l}$  vs 95  $\mu\text{g/l}$ );**
- **è comune ad entrambi i gruppi una riduzione dell'EUI nel passaggio dall'epoca prepuberale a quella puberale, che appare però più grave nelle fasi centrali della pubertà;**
- **è evidente un più precoce decremento dei valori di EUI nella popolazione femminile di entrambi i gruppi ( più grave a Fabriano).**

# **In quali casi è corretto attuare trattamento con L-T4 ?**

- **ipotiroidismo conclamato**
- **struma voluminoso**
- **ipotiroidismo subclinico (compensato):**
  - TSH > 5 mcU/ml < 10 mcU/ml ?**
  - TSH > 10 mcU/ml**
- **eutiroidismo in presenza di fattori di rischio ?**
  - forme secondarie**
  - gradi elevati di ipoecogenicità alla diagnosi**



**Tiroidite autoimmune giovanile: dati alla diagnosi,  
storia naturale della malattia e possibile ruolo  
della terapia con L-Tiroxina in soggetti con  
normale funzionalità tiroidea alla diagnosi**

**Centri partecipanti:**

**Torino (de Sanctis)**

**Roma (Crinò)**

**Novara (Bona)**

**Studio retrospettivo su 99 pazienti in età pediatrica affetti da tiroidite autoimmune con normale funzionalità tiroidea al momento della diagnosi con lo scopo di valutare:**

- i dati alla diagnosi**
- la storia naturale della malattia**
- il possibile ruolo della terapia con L-tiroxina**

**99 pazienti**

**A**

**B**

**n = 76**  
**no terapia**  
**controlli semestrali**  
**per 1-11 anni**

**n = 23**  
**terapia con L-T4 alla**  
**diagnosi**  
**e per 0,8-4,5 anni**

**A<sub>1</sub>**

**A<sub>2</sub>**

**n= 45 (60%)**  
**eutiroidismo**

**n= 31 (40%)**  
**ipotiroidismo**

**diagnosi**

**termine**  
**terapia**

**dopo**  
**terapia**

**diagnosi**

**ultimo**  
**controllo**

**diagnosi**

**ultimo**  
**controllo**

**Il confronto alla diagnosi dei dati clinici, di laboratorio e strumentali tra i soggetti del gruppo A e quelli del gruppo B ha rilevato una differenza solo per:**

- l'età (mediana gruppo A = 11,1aa, gruppo B= 12,1aa)**
- il grado di struma che è maggiormente rappresentato nel gruppo B (struma II-III grado nel 78% dei casi del gruppo B vs 53% del gruppo A)**

## **Al termine dell'osservazione:**

- l'ipotiroidismo è risultato più frequente nei soggetti non trattati (40,7%) che nei soggetti trattati (21,7%), ma questa differenza non è significativa ad un'analisi multivariata.

-la probabilità di sviluppare ipotiroidismo, confrontando i soggetti del gruppo A dopo 2 anni dalla diagnosi con i soggetti del gruppo B a 2 anni dalla fine della terapia, è risultata sostanzialmente sovrapponibile a 2 anni (soggetti non trattati 0,2593; soggetti trattati : 0,1916).

**L'analisi multivariata (eseguita su 82 soggetti di cui erano disponibili tutti i dati) ha mostrato che alla diagnosi i fattori prognostici che aumentano il rischio di ipotiroidismo sono:**

- l'età inferiore a 11,6 anni
- un alto titolo di anticorpi anti-TPO
- un pattern ecografico maggiormente alterato

<b>95% CI for Exp (B)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	<b>P</b>
<b>Age</b>	<b>3,9551</b>	<b>1,3119</b>	<b>11,9237</b>	<b>0,0146</b>
<b>Sostre</b>	<b>2,5861</b>	<b>1,2272</b>	<b>5,4496</b>	<b>0,0125</b>
<b>Therapy</b>	<b>3,0806</b>	<b>0,7679</b>	<b>12,3591</b>	<b>0,1124</b>
<b>Ab antiTPO titre</b>	<b>2,8489</b>	<b>1,1352</b>	<b>7,1493</b>	<b>0,0257</b>

# Conclusioni (1)

## Alla diagnosi :

- lo struma tiroideo è costante,
- il titolo anticorpale presenta un'ampia variazione ed è talora negativo,
- l'ecostruttura è molto frequentemente alterata.

## Nel flollow-up:

- il 40% dei soggetti eutiroidei diventa ipotiroideo in pochi anni,
- i soggetti che alla diagnosi presentano un'età inferiore, un titolo anticorpale più elevato e un pattern ecostrutturale più alterato hanno in rischio maggiore di ipotiroidismo
- il titolo anticorpale peggiora solo nei soggetti che diventano ipotiroidei, mentre lo struma e l'ecostruttura della tiroide non presentano modificazioni significative

## Conclusioni (2)

La terapia con LT4 determina una riduzione del grado di struma tiroideo, ma non modifica né il titolo anticorpale né l'ecostruttura tiroidea.

Si segnala inoltre una prevalenza dell'ipotiroidismo che però non è significativa nei soggetti trattati con L- T4.



# Storia naturale della Tiroidite di Hashimoto eutiroidea

185 soggetti (135 F e 50 M) con JAT

età media  $9,1 \pm 3,6$  anni

gruppo 0

**TSH** nella norma  
n=102

gruppo 1

**TSH** entro il doppio dei  
livelli di normalità  
n= 83

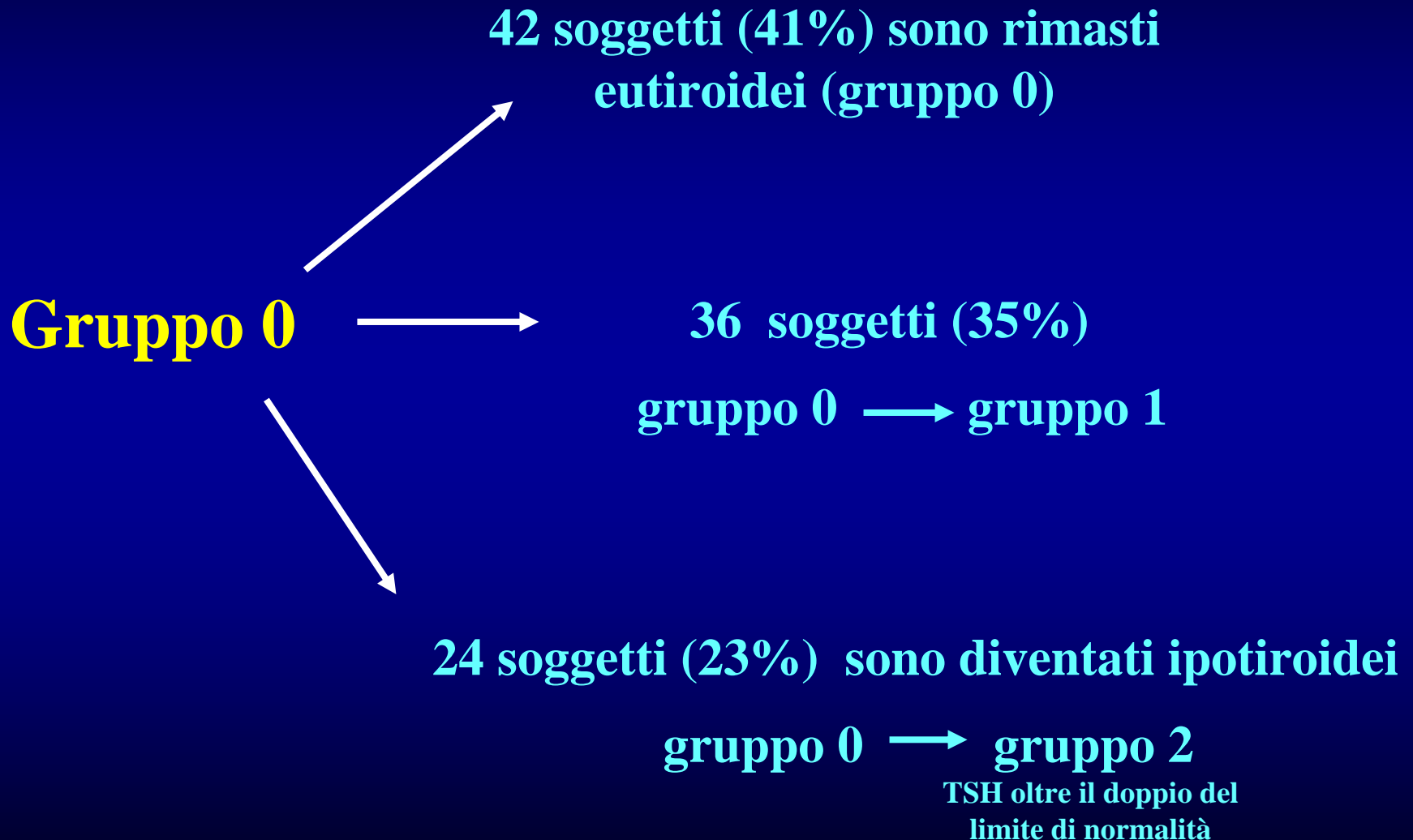
47 (25%) avevano diabete mellito tipo 1

15 (8%) erano bambine con S. di Turner

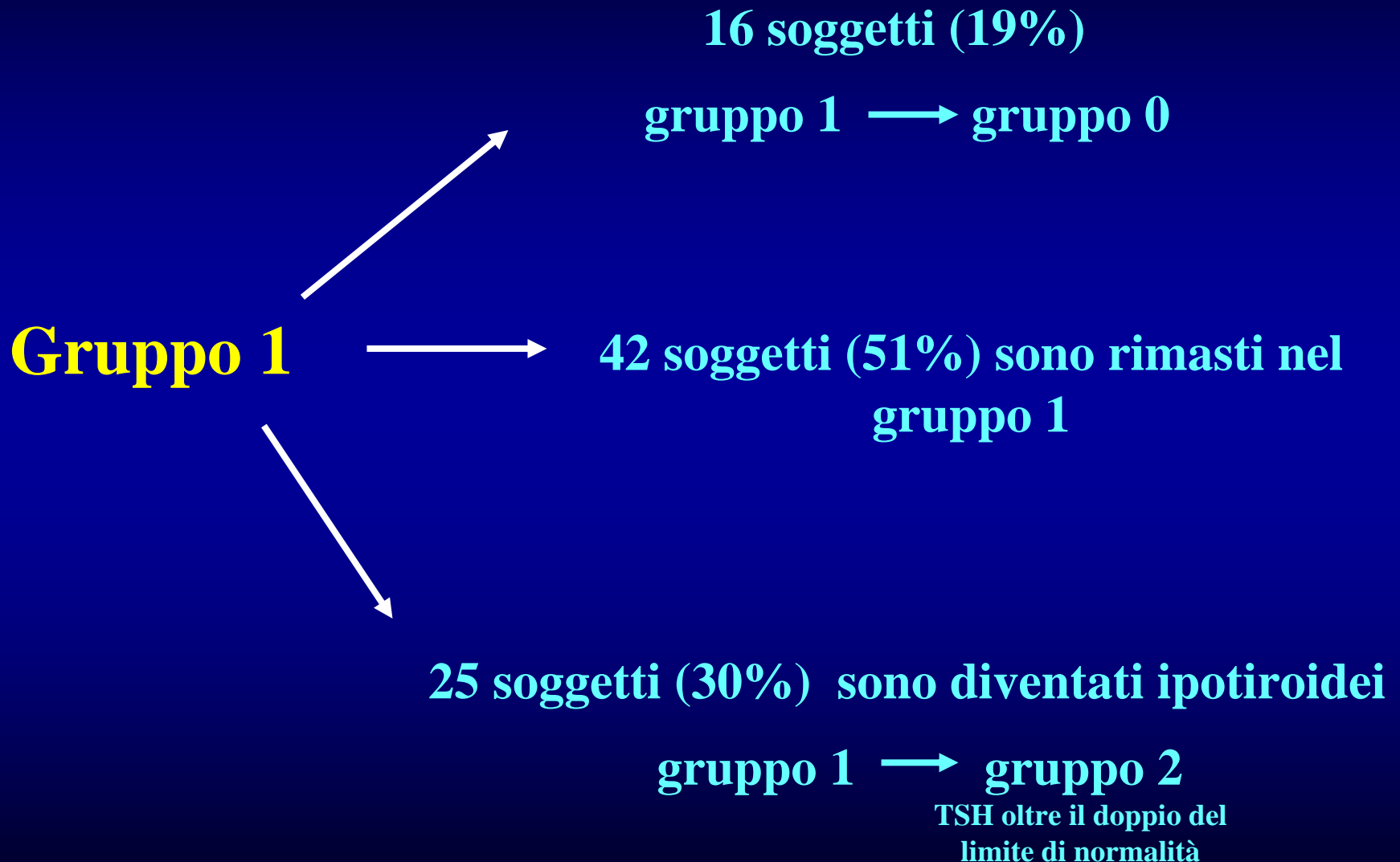
60% aveva una familiarità positiva per p. autoimmuni

**follow-up medio:  $3,3 \pm 4,8$  anni**

## Durante il follow-up:



## Durante il follow-up:



**I soggetti che sono peggiorati, passando dal gruppo 0 ai gruppi 1 o 2 e dal gruppo 1 al gruppo 2, hanno presentato all'ultima visita valori significativamente più elevati di:**

- Ab anti-TPO (p=0,009)**
- Ab anti-TG (p=0,04)**
- volume tiroideo (p > 0,0001)**
- maggiore incremento di Ab anti-TPO vs Ab anti-TG (p<0,001)**

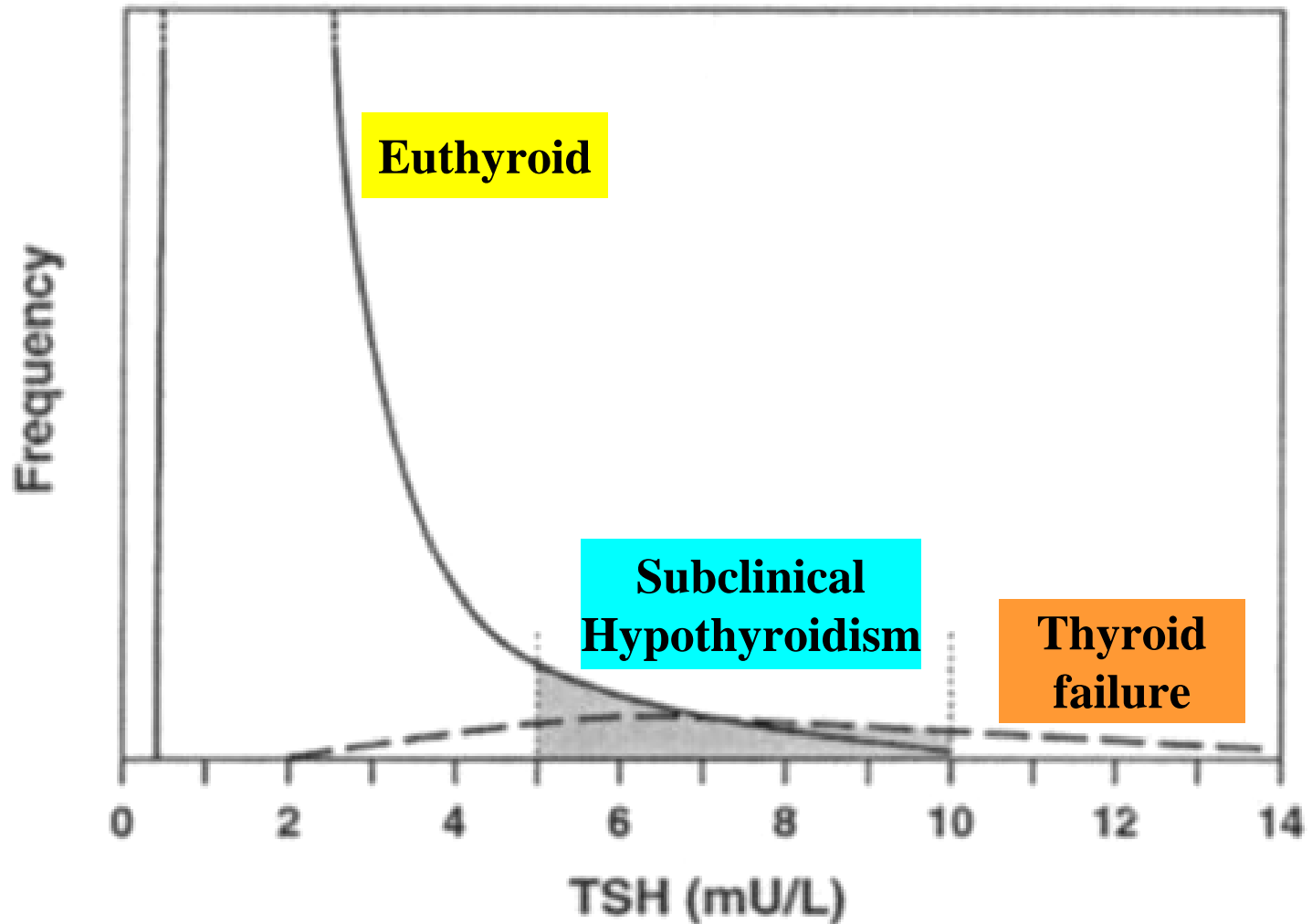
**Alla prima visita avevano un volume tiroideo maggiore (p=0,013) rispetto a coloro che sono rimasti stabili.**

**Il volume tiroideo è rimasto invariato nel follow-up.**

# Conclusioni

La presenza di gozzo alla prima visita e l'aumento progressivo dei livelli di anticorpi anti-tiroide potrebbero essere fattori predittivi di una possibile evoluzione verso uno stato di ipotiroidismo conclamato nei soggetti con tiroidite autoimmune eutiroidea alla diagnosi

# Distribution of TSH values



# **Trattare l'ipotiroidismo subclinico per prevenire la futura morbilità associata allo sviluppo di un quadro di ipotiroidismo conclamato?**

- **Non esistono ad oggi studi longitudinali che dimostrino che la terapia precoce con L-T4 migliori l'outcome clinico dei pz. con ipotiroidismo subclinico**
- **La tiroidite autoimmune, prima causa di ipotiroidismo subclinico, ha un decorso fluttuante caratterizzato da modificazioni dei parametri biochimici, della sierologia anticorpale e del quadro morfologico non sempre dipendenti dalla terapia**

## *Take home message*

- **E' fondamentale avere dati sull'outcome clinico a lungo termine**
- **Non iniziare una terapia sulla base del singolo dato di laboratorio**
- **Valutare attentamente l'eventuale presenza di patologie associate**
- **Informare i genitori sui rischi di un eventuale "overtrattamento" inappropriato**
- **Monitorare nel tempo il paziente per identificare un'evoluzione verso un ipotiroidismo conclamato o la comparsa di anomalie dell'ecostruttura.**