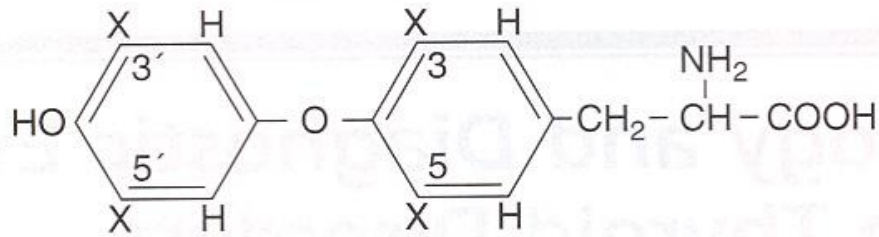
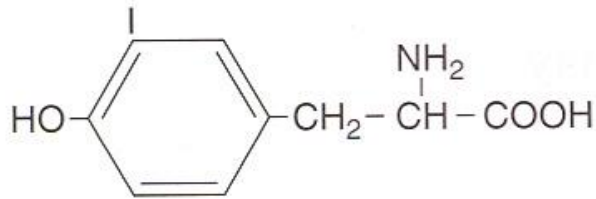


Thyronine Nucleus



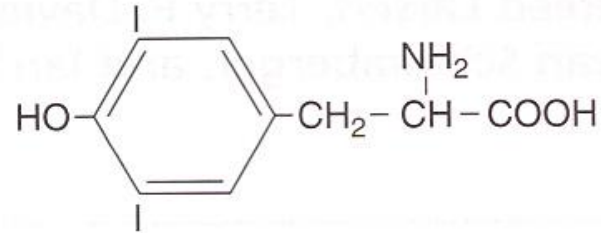
Precursors

"MIT"



3-Monoiodotyrosine

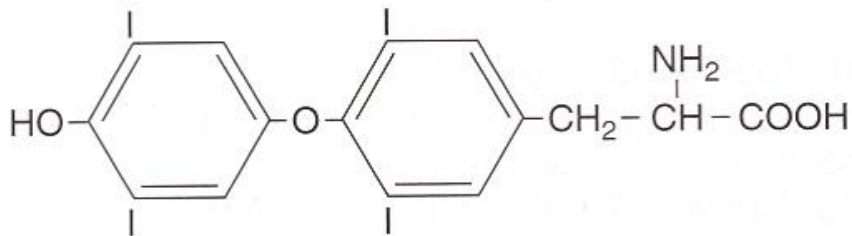
"DIT"



3,5-Diiodotyrosine

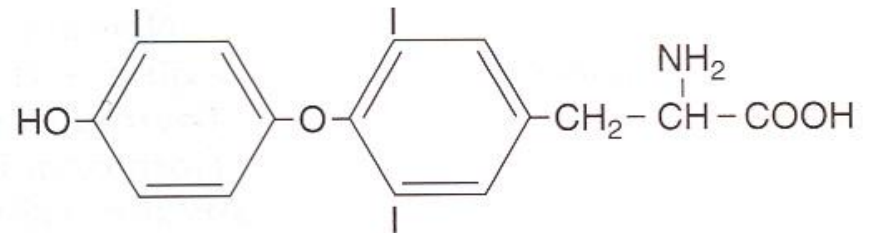
Secreted Hormones

"T<sub>4</sub>"

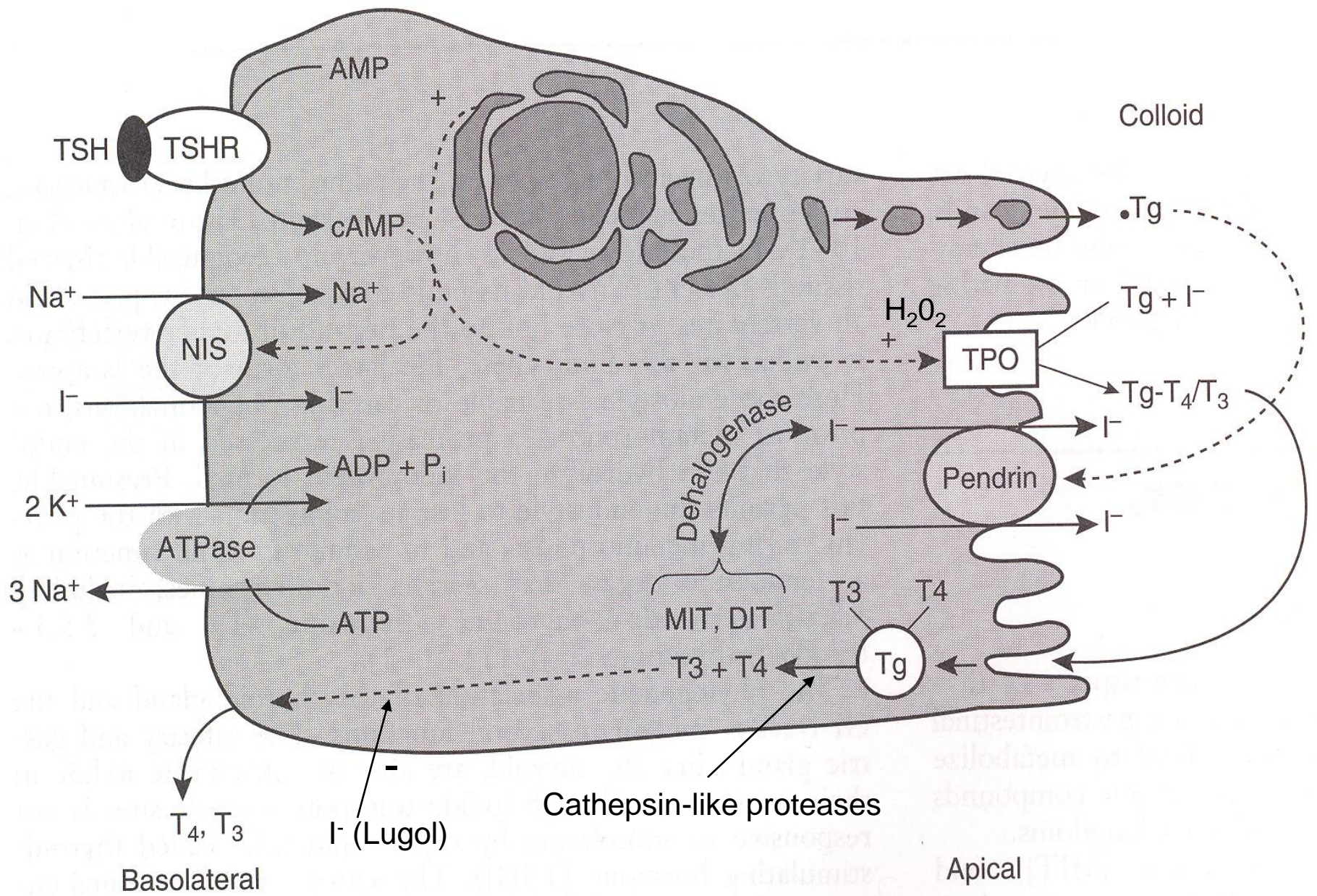


L-Thyroxine

"T<sub>3</sub>"

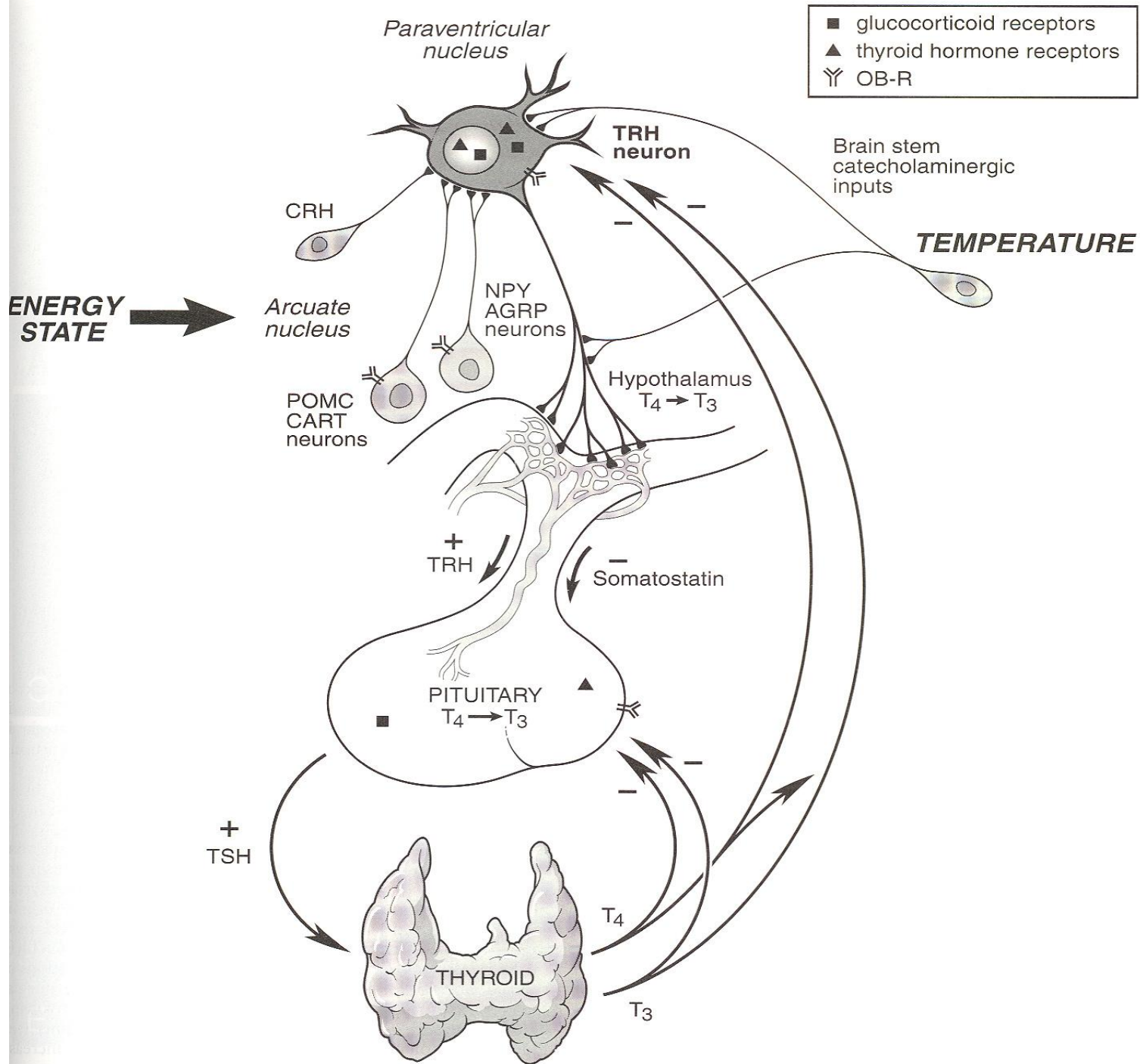


3,5,3'-L-Triiodothyronine



**Table 10-1.** Recommended and Typical Values for Dietary Iodine Intake

	$\mu\text{g I/day}$
<i>Recommended Daily Intake</i>	
Adults	150
During pregnancy	200
Children	90–120
<i>Typical iodine intakes</i>	
North America (1992)	75–300
Chile (1981)	<50–150
Belgium (1993)	50–60
Germany (1993)	20–70
Switzerland (1993)	130–160



# **GLI ORMONI TIROIDEI CIRCOLANO NEL SANGUE LEGATI A PROTEINE**

**Total T3 = Free T3 (FT3) + T3 legato a proteine (TBG, albumina)**

**Total T4 = Free T4 (FT4) + T4 legato a proteine (TBG, albumina)**

**Table 10-5.** Comparison of Triiodothyroxine ( $T_3$ ) and Thyroxine ( $T_4$ ) in Humans

	$T_3$	$T_4$
Production rate (nmol/day)	50	110
Fraction from thyroid	0.2	1.0
Relative metabolic potency	1.0	0.3
Serum concentration		
Total (nmol/L)	1.8	100
Free (pmol/L)	5	20
Fraction of total hormone in free form ( $\times 10^{-2}$ )	0.3	0.02
Distribution volume (L)	40	10
Fraction intracellular	0.64	0.15
Half-life (days)	0.75	6.7

To convert  $T_4$  from nmol/L to  $\mu\text{g/dL}$  (total) or pmol/L to ng/dL (free), divide by 12.87. To convert  $T_3$  from nmol/L to ng/dL (total) or pmol/L to pg/dL (free), multiply by 65.1.

# **CONDIZIONI ASSOCIATE AD ALTERATO LEGAME DELLA TIROXINA ALLA TBG**

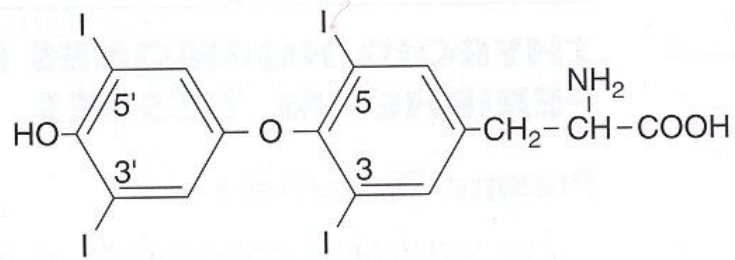
## **Aumentato legame**

**Gravidanza  
Età neonatale  
Estrogeni  
Tamoxifene  
Contraccettivi orali  
Porfiria acuta intermittente  
Epatite cronica attiva  
Cirrosi biliare  
Fattori genetici  
Infezione da HIV**

## **Ridotto legame**

**Androgeni  
Glucocorticoidi  
Acromegalia attiva  
Sindrome nefrosica  
Malattie sistemiche  
Fattori genetici**





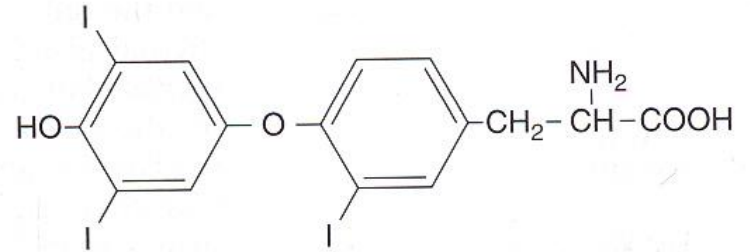
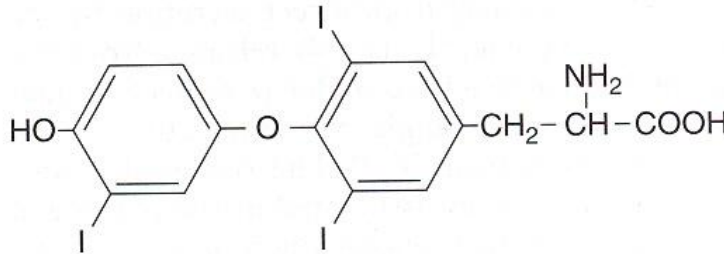
**3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (thyroxine, T<sub>4</sub>)**

D2, D1 -I(5')

D3, (D1) -I(5)

**Activation**

**Inactivation**



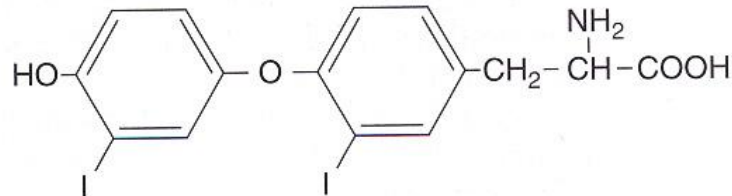
**3,5,3'-Triiodothyronine (T<sub>3</sub>)**

**3,3',5'-Triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>)**

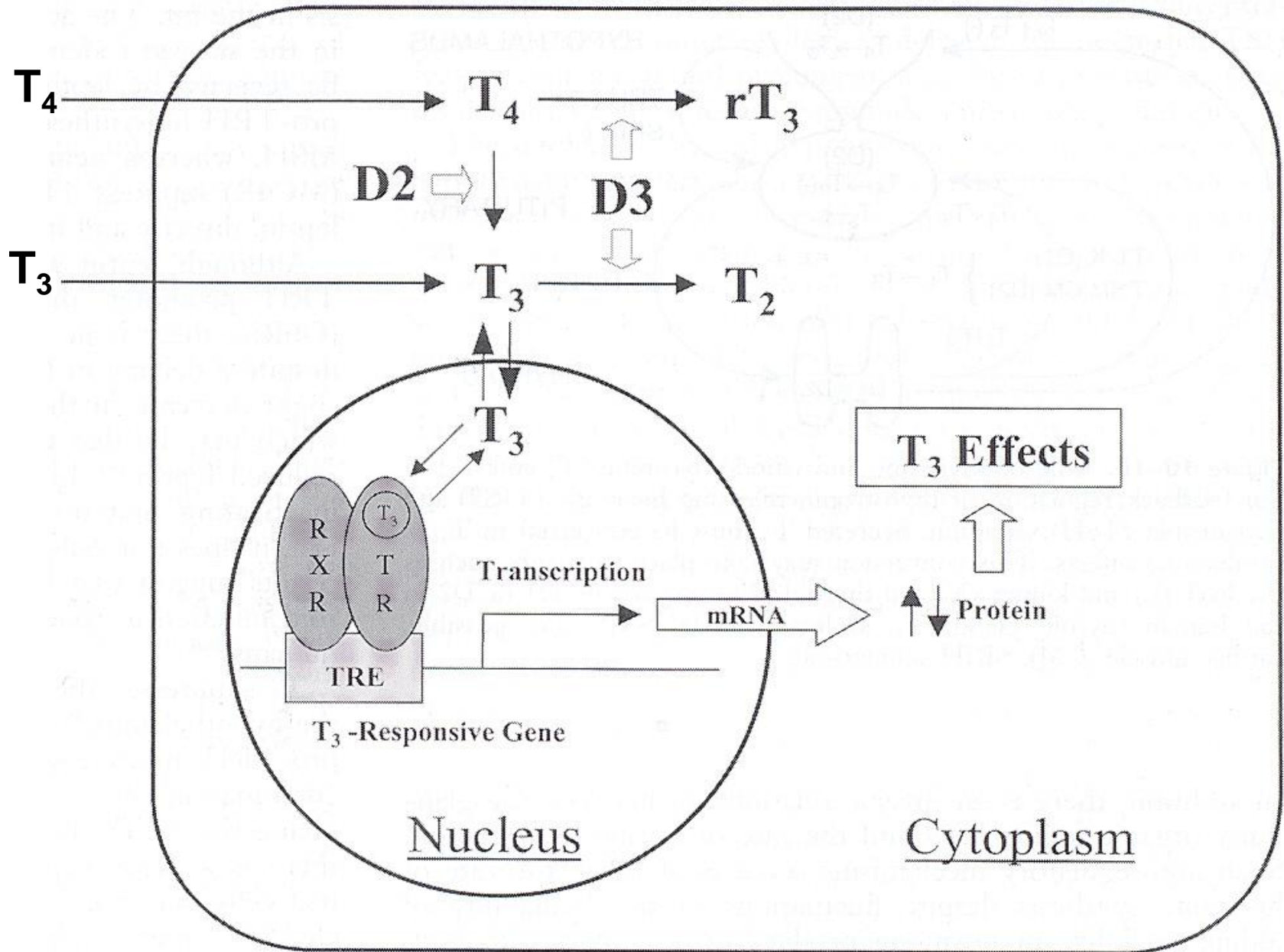
D3, (D1) -I(5)

-I(5') / D1, D2

**Inactivation**



**3,3'-Diiodothyronine**



**TSH**

**FT3**

**FT4**

**IPOTIROIDISMO CLINICO**

Aumentato

Ridotto

Ridotto

**IPOTIROIDISMO SUBCLINICO**

Aumentato

Normale

Normale

**EUTIROIDISMO**

Normale

Normale

Normale

**IPERTIROIDISMO SUBCLINICO**

Ridotto

Normale

Normale

**IPERTIROIDISMO CLINICO**

Ridotto

Aumentato

Aumentato

# TSH REFLEX

Il laboratorio dosa solo il TSH. Se normale interrompe l'analisi, se alterato effettua anche dosaggio di FT4 e FT3, ma....

	<b>TSH</b>	<b>FT3</b>	<b>FT4</b>
IPOTIROIDISMO SECONDARIO	Normale/ridotto	Ridotto	Ridotto
TSHoma/Resistenza agli ormoni tiroidei	Normale/aumentato	Aumentato	Aumentato

Da non utilizzare in gravidanza, dosare sempre TSH e FT4

Da non utilizzare in pz. con ipertiroidismo in terapia tireostatica

# TIREOTOSSICOSI

- Una qualunque condizione associata ad aumento dei livelli circolanti di ormoni tiroidei (in forma clinica o subclinica) eventualmente associata a segni clinici e sintomi di eccesso ormonale

# IPERTIROIDISMO

- Una qualunque condizione associata ad aumentata produzione di ormoni tiroidei (in forma clinica o subclinica) eventualmente associata a segni clinici e sintomi di eccesso ormonale

# CLASSIFICAZIONE DELLE TIROIDITI

## Tiroiditi con dolore:

Tiroiditi acute

Batteriche-suppurative  
**RARISSIME**

Tiroiditi sub-acute

Virali  
**FREQUENTI**

*Associate a febbre, aumento degli indici di flogosi*

## Tiroiditi senza dolore:

Tiroiditi croniche

**FREQUENTISSIME**

*Senza febbre, indici di flogosi nella norma o solo marginalmente alterati*

# CLASSIFICAZIONE DELLE TIROIDITI

**Tiroiditi acute:**

**Suppurative**

**Non-suppurative**

**Parassitarie**

**Tiroiditi subacute virali**

**(Tiroidite di De Quervain)**

**Tiroiditi croniche**

**Tiroidite di Hashimoto**

**Mixedema idiopatico**

**Tiroidite asintomatica**

**Hashitossicosi**

**Tiroidite post-partum**

**Tiroidite silente**

**Tiroidite di Riedel**

**Malattia di Graves-Basedow**

**Altre tiroiditi**

**Radianti**

**Da farmaci**



# Tiroiditi subacute virali

**Caratterizzate da dolore al collo che si accentua con la palpazione e si irradia verso le orecchie lungo i fasci dello sternocleidomastoideo**

**Per la diagnosi è obbligatorio incremento di VES e indici di flogosi (proteina C reattiva). Indici aspecifici, ma in loro assenza la diagnosi viene esclusa**

**Si può associare febbre**

**Andamento subacuto con risoluzione spontanea entro due-tre mesi, ma alto rischio di recidive se non si effettua adeguata terapia anti-infiammatoria**

**Spesso caratterizzata da rilascio di ormoni preformati con tireotossicosi clinica o subclinica**

**Bassa captazione alla scintigrafia tiroidea**

**Terapia antiinfiammatoria (prednisone prima scelta)**

# Tiroiditi croniche

**Le tiroiditi croniche sono caratterizzate da una cronica infiltrazione linfocitaria che spesso porta ad una progressiva ed irreversibile ipofunzione ghiandolare**

**Meno frequentemente la produzione di autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH causa un quadro di ipertiroidismo (M.Basedow)**

**L'aspetto ecografico permette di confermare l'esistenza di una tiroidite cronica, in assenza di segni clinici di una forma acuta o subacuta (dolore alla regione anteriore del collo, febbre)**

**La presenza di autoanticorpi dimostra inequivocabilmente la natura autoimmune della tiroidite**

# Classificazione basata sulla funzione tiroidea

- Tiroidite autoimmune di tipo 1
  - 1A: gozzigena eutiroidea
  - 1B: non gozzigena eutiroidea
- Tiroidite autoimmune di tipo 2
  - 2A: gozzigena (Hashimoto classica)
  - 2B: non gozzigena (Mixedema idiop. o t. atrofica)
  - 2C: aggravamento di tiroidite tipo1 (t. asintomatica)
- Tiroidite autoimmune di tipo 3
  - 3A: m. di Graves-Basedow tipico
  - 3B: m. di Graves eutiroideo
  - 3C: m. di Graves ipotiroideo



Hakaru Hashimoto

**Hashimoto H:**  
**Zur Kenntniss der**  
**lymphömatischen Veränderung**  
**der Schilddrüse (Struma**  
**lymphomatosa)**  
*Arch Klin Chir 97:219, 1912*

**Graham A, McCullagh EP:**  
**Atrophy and fibrosis with**  
**lymphoid tissue in the**  
**thyroid. Struma**  
**lymphomatosa (Hashimoto).**  
*Arch Surg 22:548, 1931*

# Classificazione delle tiroiditi croniche

Con gozzo

## TIROIDITE DI HASHIMOTO

**Varianti:**

- Ipercellulare
- Fibrosa
- Tiroidite diffusa o multifocale
- Fibrosi con scarsa flogosi

# Classificazione delle tiroiditi croniche

Senza gozzo

**TIROIDITE ASINTOMATICA**  
**MIXEDEMA IDIOPATICO**

**Varianti cliniche**

**Del giovane**

**Dell'adulto**

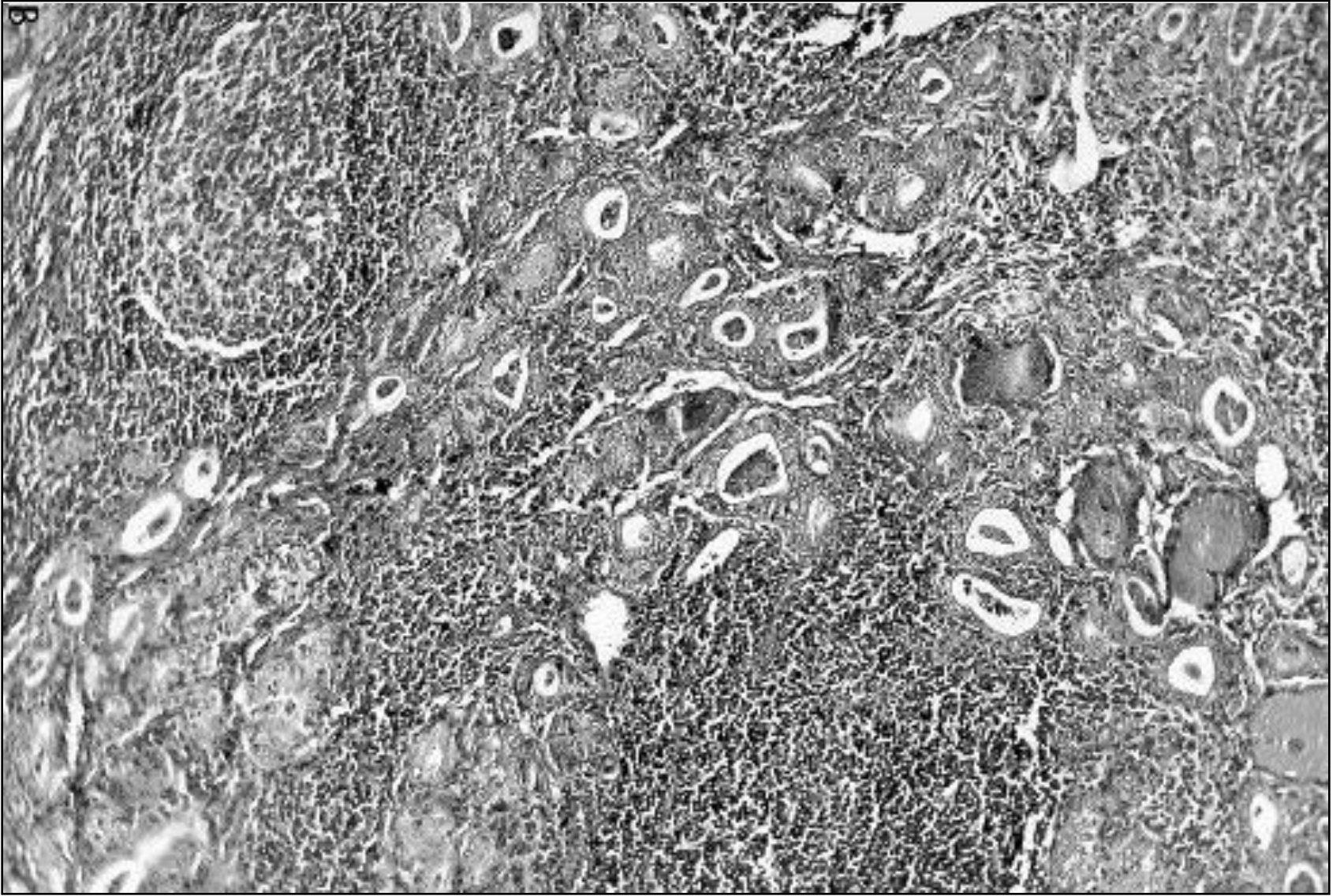
**Tiroidite silente**

**Tiroidite post-partum**

**Hashitossicosi**

# Prevalenza delle tiroiditi croniche

	<b>Femmine</b>	<b>Maschi</b>
<b>Tiroidite di Hashimoto</b>	2%	0.2%
<b>Mixedema idiopatico</b>	1.4-2%	0.1-0.2%
<b>Tiroidite asintomatica</b>		
< 45 anni	8%	2%
> 45 anni	12-15%	2%





# Autoanticorpi nelle tiroiditi croniche autoimmuni

(Anti-microsomi tiroidei) non più utili

**Anti-tireoperossidasi**

**Anti-tireoglobulina**

**Anti-recettore del TSH**

*Stimolanti o bloccanti*

**Anti- co-trasportatore sodio-iodio**

**Anti-T3, anti-T4**

**Anti-TSH**

# Gli autoanticorpi non sono la causa delle malattie autoimmuni endocrine (eccetto il Morbo di Basedow!)

---

- Circa l'1-5% della popolazione generale senza segni clinici di malattia endocrina autoimmune è positiva per autoanticorpi organo-specifici
- Il passaggio transplacentare di autoanticorpi organo-specifici non determina la malattia nel neonato (eccetto il Basedow!)
- Esperimenti di plasmaferesi in pazienti diabetici non hanno modificato sostanzialmente il quadro clinico o la storia naturale della malattia
- Il diabete di tipo 1 si può manifestare anche in soggetti con agammaglobulinemia congenita

# Freuenza degli autoanticorpi anti-tiroide nelle tiroiditi croniche

	TPOAb e/oTGAb	Anti-T3 Anti-T4	Anti-recettore del TSH		
			Legante	Bloccante	Stimolante
<b>T.Hashimoto</b>	<b>92-99%</b>	<b>9%</b>	<b>7-15%</b>	<b>12%</b>	<b>+/-</b>
<b>Mixedema idiop.</b>	<b>85-90%</b>	<b>3.3%</b>	<b>26</b>	<b>38%</b>	<b>-</b>
<b>Tiroidite asint.</b>	<b>95%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Ipotiroidismo congenito</b>	<b>+*</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+*</b>	<b>-</b>
<b>M.Basedow</b>	<b>80-85%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>80-85%</b>

# Prevalenza di altri autoanticorpi

## *Organo-specifici*

<b>Anti-cellule parietali gastriche</b>		<b>10-20%</b>
<b>Anti-fattore intrinseco</b>		<b>1-2%</b>
<b>Anti-insula pancreatica (ICA)</b>		<b>2-3%</b>
<b>Anti-GAD65</b>	<b>(Hashimoto)</b>	<b>3-5%</b>
	<b>(Basedow)</b>	<b>10-12%</b>
<b>Anti-surrene</b>		<b>1-2%</b>
<b>Anti-transglutaminasi</b>		<b>2-3%</b>

## *Non-organo-specifici*

<b>ANA</b>		<b>34-75%</b>
<b>Anti-DNA nativo</b>		<b>13%</b>
<b>Reuma-test</b>		<b>1-2%</b>
<b>Anti-mitocondrio</b>		<b>1-2%</b>

# Frequenza di autoanticorpi anti-tiroide in popolazioni a diverso rischio

	%
Familiari di soggetti con tiroiditi autoimmuni	40-60
Pz. con malattie autoimmuni organo-specifiche	20-40
T1DM	20-25
LADA	25
Addison	50-60
Pz. con malattie autoimmuni non-organo specif.	10-20
Anomalie cromosomiche (Turner, Down etc..)	16-50
Orticaria cronica	10-15
Depressione endogena	20-30
Abortività singola o multipla	25-36
Soggetti sani	7
Femmine	12
Maschi	2

# Tiroidite di Hashimoto

## Forma classica

# Aspetti clinici

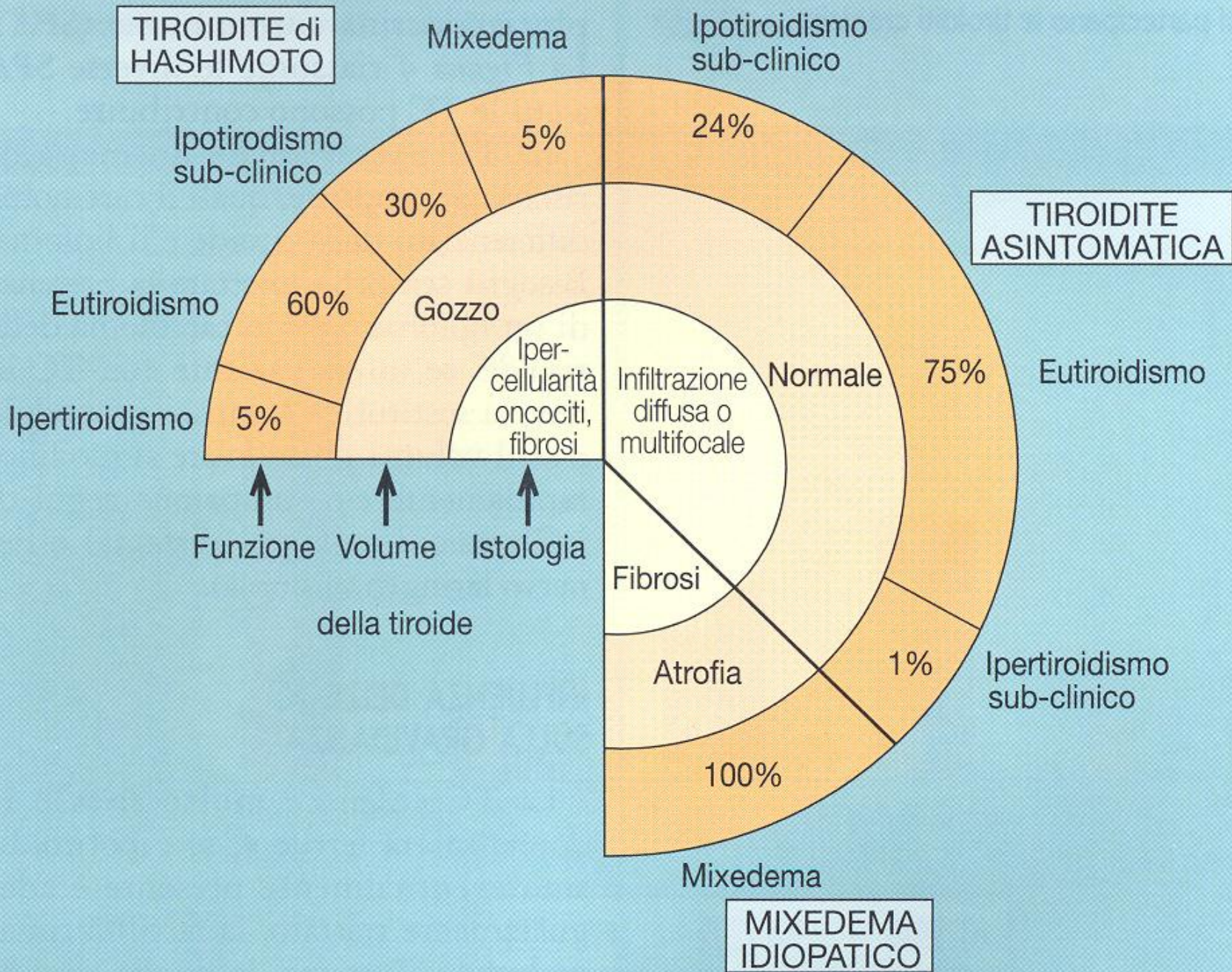
---

- Gozzo (100%): simmetrico, di consistenza aumentata, lobulare, mobile
- Decorso clinico *cronico* con peggioramento della funzione tiroidea in mesi o anni
- Funzione tiroidea: presentazione
  - Eutiroidismo
  - Ipotiroidismo franco o subclinico
  - Talora transitoria tireotossicosi (fase iniziale)

# Epidemiologia

- Incidenza: 0,3-1,5 casi/1000/anno
- 8-10 volte più frequente nelle donne
- Picco di incidenza per età=30-50 D, 40-65 U
- Presenza di autoanticorpi circolanti anti-TPO (90%) ed anti TG (20-50%), raramente TRAb bloccanti
- Progressione verso ipotiroidismo=5%/anno in donne Abs positive e con TSH elevato
- Nella popolazione generale femminile:
  - Prevalenza per Abs +  $\geq 10\%$  e per malattia  $\geq 2\%$   
(Negli uomini prevalenza pari ad 1/10)





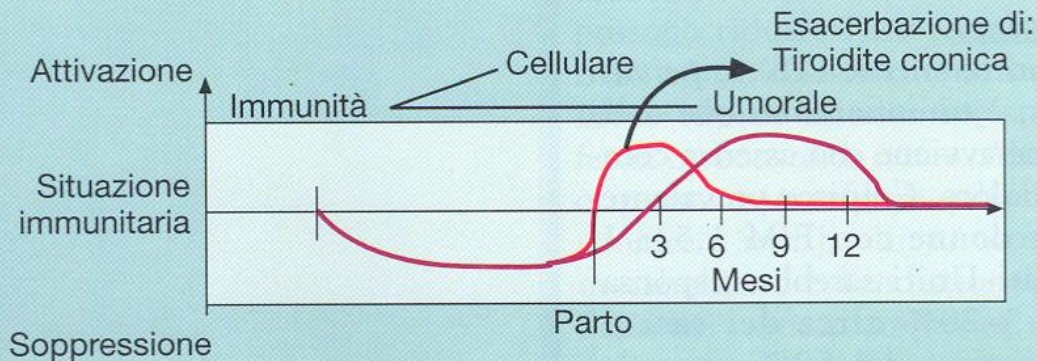
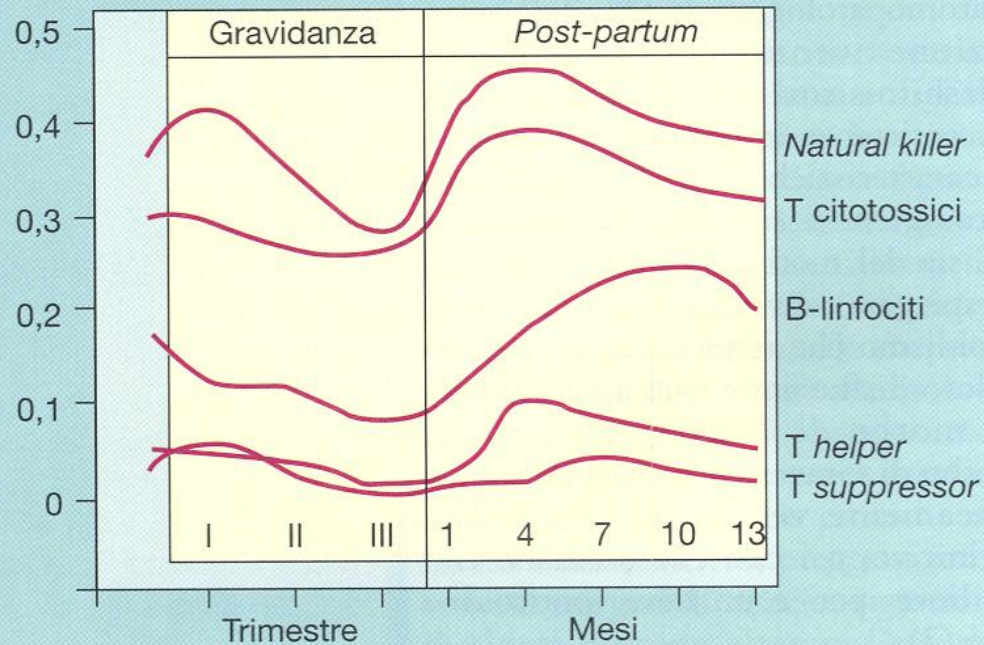
# Tiroidite asintomatica post-partum

# TIROIDITE POST-PARTUM

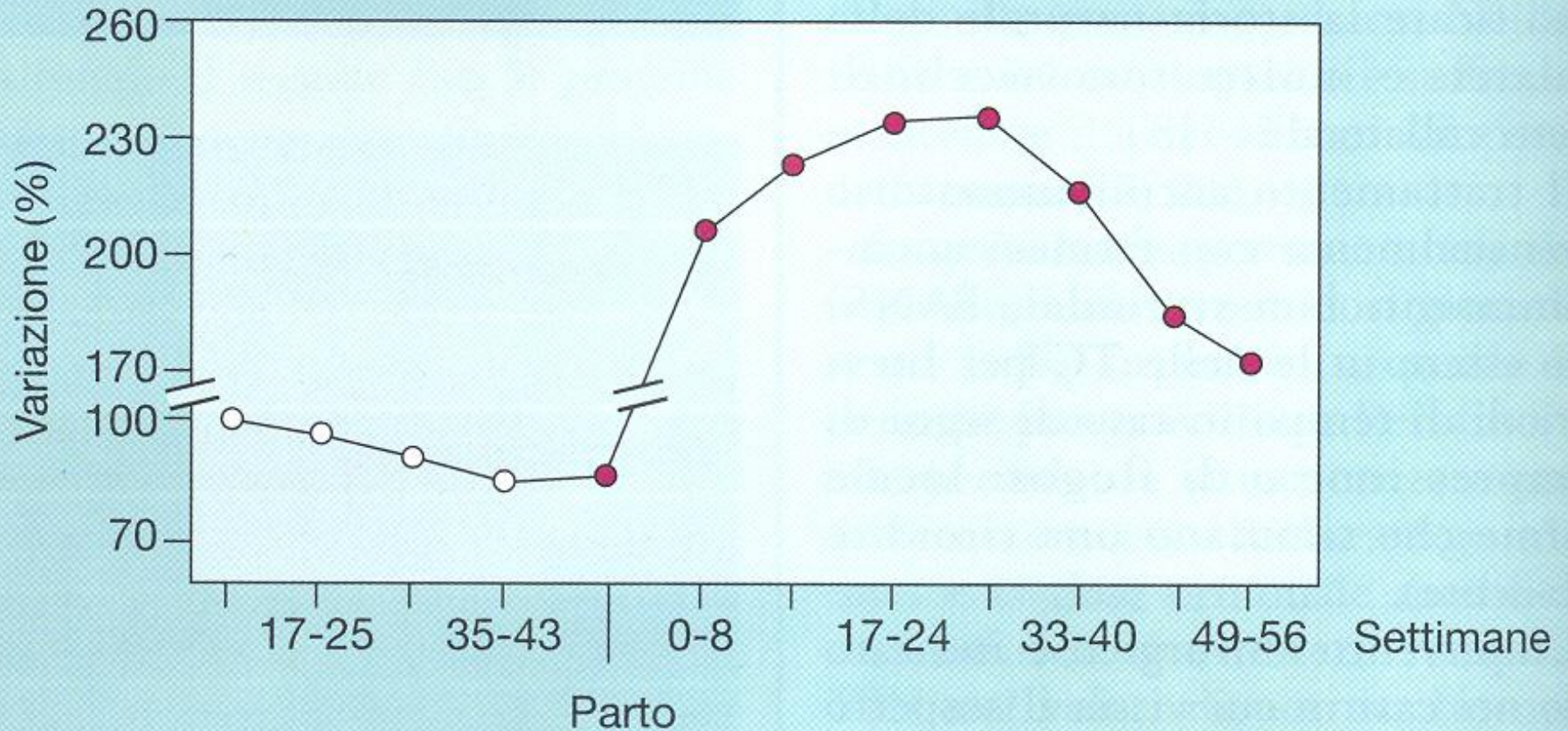
- Occorre nel 5-9% dei post-partum entro 6 mesi dalla fine della gravidanza
- Incidenza è 3 volte più alta nelle diabetiche di tipo 1
- Ha un decorso clinico subacuto
- In più del 50% dei casi positività per Ab anti-TPO
- Associata ai fenotipi HLA-DR3, DR4 e DR5
- Associata spesso a depressione e ad altri sintomi di ipotiroidismo
- Tendenza a ripresentarsi nelle gravidanze successive

# Variazioni delle sottopopolazioni linfocitarie in corso di gravidanza

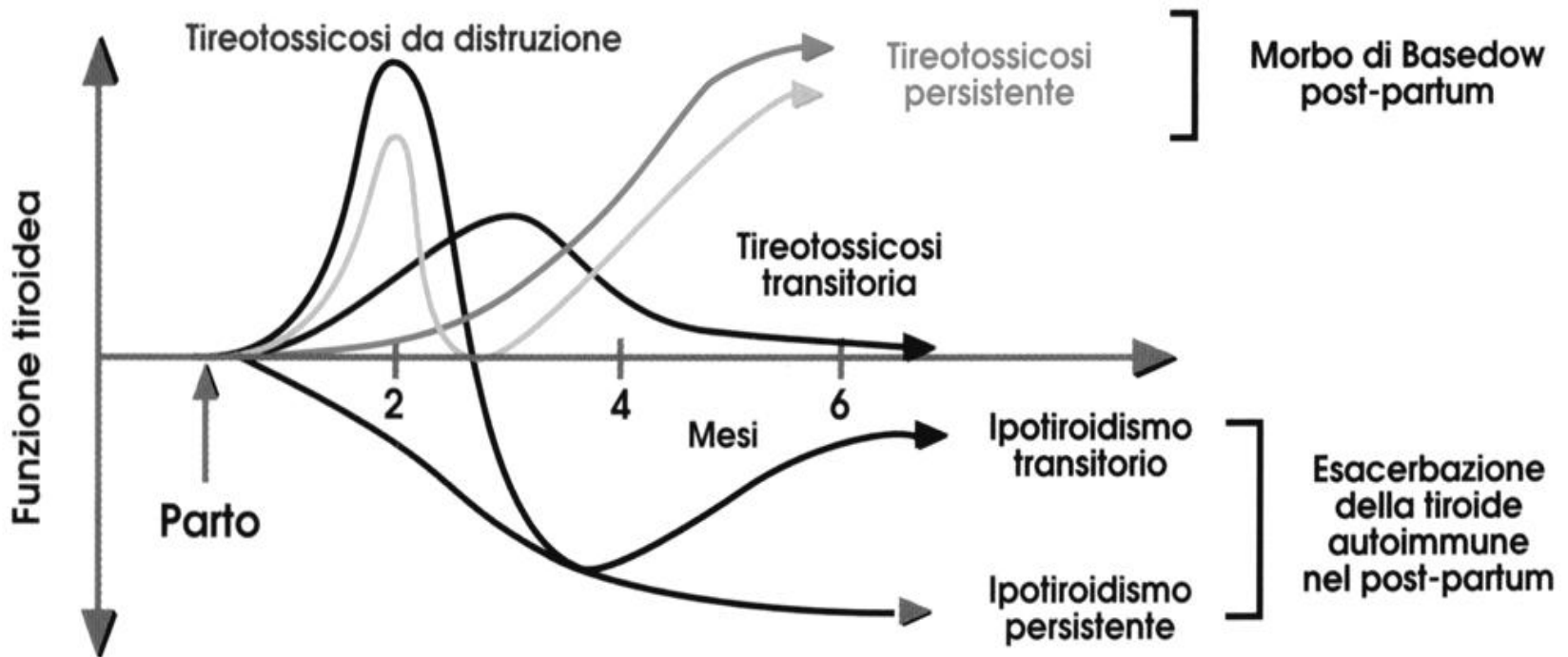
N° linfociti ( $10^9/L$ )



# ANDAMENTO DEL TITOLO ANTICORPALE ANTI-TIROIDE IN GRAVIDANZA



# SPETTRO DELLE MALATTIE TIROIDEE NEL POST-PARTUM



**Tabella 16.4 – PRINCIPALI MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPOTIROIDISMO**

**Alterazioni dell'apparato tegumentario, degli annessi cutanei e della mucosa orofaringo-laringea**

- Cute secca con desquamazione discheratosica, di colorito pallido, con tonalità giallo-cera, fredda ed anelastica, di aspetto pachidermico, edema mucoso del derma e del cellulare sottocutaneo, di aspetto lardaceo; turgore duro del volto e delle mani, ridotta secrezione sudoripara e sebacea, labbra ispessite
- Capelli fragili, radi, secchi; regressione dell'impianto fronto-temporale, perdita dei peli
- Unghie scagliate, fragili, con fissurazioni
- Ghiandole sudoripare distrofiche
- Alopecia diradante, rarefazione delle sopracciglia (terzo esterno)
- Ispessimento della mucosa orofaringea, glossite, ipomobilità delle corde vocali (disfonia)

**Manifestazioni neuropsichiche**

- Disturbi della sensibilità da polineuropatia
- Rallentamento delle reazioni psichiche e compromissione delle attività sensoriali
- Bradipsichismo, bradipragia
- Sonnolenza, ipotermia, iporeflexia

**Disordini muscolari**

- Astenia, adinamia, crampi muscolari, disordini motori, movimenti lenti e brevi, deambulazione difficoltosa

**Disturbi dell'apparato digerente**

- Macroglossia con inceppo della motilità linguale
- Riduzione della secrezione salivare
- Dispepsia, acloridia, stipsi, ipocinesia colecistica, gastrite atrofica

**Modificazioni del sistema emopoietico**

- Ipoplasia del midollo osseo
- Anemia ipocromica del tipo sideropenico da difettoso assorbimento del ferro
- Rara anemia macrocitica ipercromica che può simulare l'anemia perniziosa

**Alterazioni dell'apparato cardiovascolare e respiratorio**

- Depressa contrattilità del miocardio
- Riduzione della gittata sistolica, della frequenza cardiaca, del volume plasmatico
- Aumento delle resistenze periferiche
- Cardiomegalia, coronaropatia aterosclerotica
- Cardiopatia mixedematosa
- Dispnea, crisi stenocardiche

---

**Tabella 16.1 – PREVALENZA  
DELL'IPOTIROIDISMO NELLE TIREOPATIE**

---

<b>ETIOLOGIA</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Chirurgica	343	42,9
Tiroidite di Hashimoto	312	38,0
Iatrogenica (non chirurgica)	54	6,0
Congenita	48	5,6
Tiroidite acuta (transitoria)	32	4,0
Tiroidite cronica (non autoimmune)	17	2,0
Centrale (ipotalamo-ipofisaria)	9	1,0
Periferica (refrattarietà)	5	0,6
Totale	820	100,0
Frequenza	820/7540 = 10,8	

---



# Terapia dell'ipotiroidismo

- Terapia ormono-sostitutiva con L-T4 per os:  $1,6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ , iniziando con metà dose ed aumentando progressivamente fino a raggiungimento del target (TSH compreso tra 0,5 e 2,0 mcUI/ml)
- Maggiore attenzione negli anziani o pazienti con altre patologie (CV)
- Escludere una concomitante insufficienza cortico-surrenalica se sospettata
- Considerare potenziali interferenze farmacologiche e/o di assorbimento
- Quando iniziare?  $\text{TSH} > \text{valore massimo del range di normalità}$  in modo stabile (Ipotiroidismo subclinico)

# TIREOTOSSICOSI

- Una qualunque condizione associata ad aumento dei livelli circolanti di ormoni tiroidei (in forma clinica o subclinica) eventualmente associata a segni clinici e sintomi di eccesso ormonale

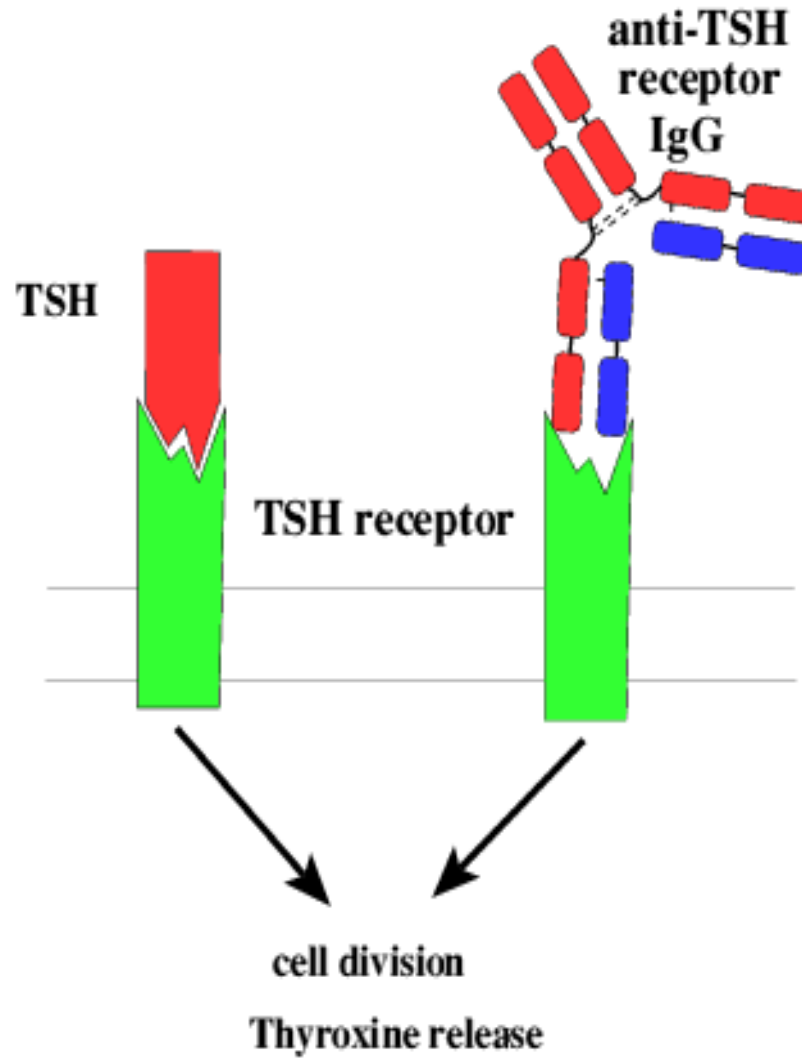
# IPERTIROIDISMO

- Una qualunque condizione associata ad aumentata produzione di ormoni tiroidei (in forma clinica o subclinica) eventualmente associata a segni clinici e sintomi di eccesso ormonale

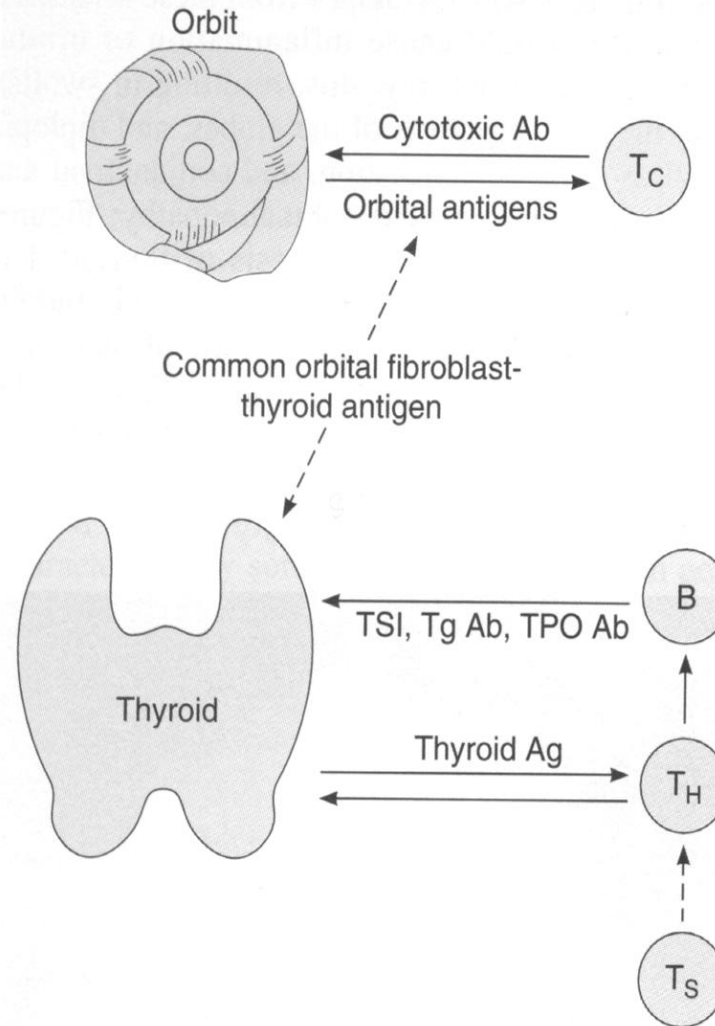
Tipo di tireotossicosi	Meccanismo patogenetico
<b>Frequenti</b>	
<i>Tireotossicosi associata a ipertiroidismo</i>	
Gozzo diffuso tossico (morbo di Basedow-Graves)	Anticorpi tireostimolanti (TASb)
Gozzo multinodulare tossico	Focolai di autonomia funzionale (mutazioni attivanti il TSH-R)
Adenoma tossico	Tumore benigno (mutazioni attivanti il TSH-R)
Ipertiroidismo iodio indotto	Eccesso di iodio su pre-esistente autonomia funzionale tiroidea o morbo di Basedow subclinico
Farmaci contenenti iodio	
Mezzi di contrasto radiografico iodati	
<i>Tireotossicosi non associata ad ipertiroidismo</i>	
Malattie infiammatorie	
Tiroidite silente	Rilascio di OT preformati
Tiroidite subacuta	Rilascio di OT preformati
Tiroidite farmaco-indotta (amiodarone, $\alpha$ e $\beta$ -interferone)	Rilascio di OT preformati
Assunzione di ormoni tiroidei esogeni	
Tireotossicosi fattizia	OT in farmaci assunti surrettizialmente
Tireotossicosi mediterranea	Dose eccessiva di farmaci contenenti OT
Hamburger tireotossicosi	OT contenuti nel cibo (frode alimentare)
<b>Rare</b>	
<i>Tireotossicosi associata a ipertiroidismo</i>	
Da agenti stimolanti la funzione tiroidea	
Adenoma ipofisario TSH-secerente	Ipersecrezione di TSH
Resistenza (ipofisaria) parziale agli ormoni tiroidei	Ipersecrezione di TSH per resistenza al <i>feed-back</i> negativo degli OT
Mola idatiforme	Ipersecrezione di $\beta$ -HCG
Ipertiroidismo familiare non autoimmune in gravidanza	Mutazione germinale del TSH-R con iperresponsività a beta-HCG
Autonomia tiroidea primitiva	
Carcinoma tiroideo	Foci di autonomia funzionale
Ipertiroidismo non autoimmune familiare	Mutazioni germinali attivanti il TSH-R
Produzione ectopica di OT	
<i>Struma ovarii</i>	Adenoma tossico in un tumore dermoide dell'ovaio
<i>Tireotossicosi non associata a ipertiroidismo</i>	
Malattie infiammatorie	
Tiroidite da radiazioni	Rilascio di OT preformati
Emorragia in adenoma tiroideo	Rilascio di OT preformati

OT: ormoni tiroidei; TSH-R: recettore del TSH.

# PATOGENESI DEL MORBO DI BASEDOW



# PATOGENESI DEL M. DI BASEDOW



# IPERTIROIDISMO

## SINTOMI GUIDA DI SOSPETTO CLINICO

	<u>Frequenza (%)</u>
Nervosismo	60-99
Cardiopalmo	63-89
Dispnea	66-81
Dimagrimento	52-85
Astenia e adinamia	44-88
Intolleranza al caldo	41-89
Aumento dell'appetito	11-65
Sintomi oculari	55
Aumento della frequenza dell'alvo	8-33
Fragilità capelli e unghie	20-40

# BASEDOW-ECOGRAFIA

- Volume tiroide lievemente o significativamente aumentato

- Ecostruttura disomogenea

- Ipoeccogenicità:

(Ipoeccogenicità presente in circa 100% all'esordio, in oltre 50% in remissione)

- Presenza di uno o più noduli

Più frequenti in aree a carenza iodica e nelle fasi avanzate della malattia (metimazolo, immunoglobuline stili crescita)

a) a trama fitta

b) a trama media

c) a trama larga





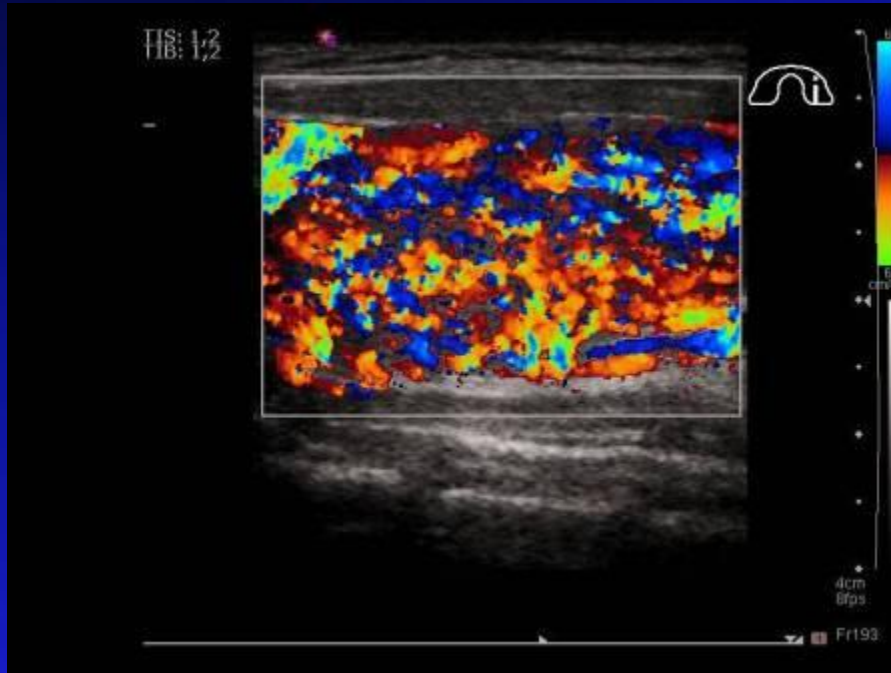
# BASEDOW-ECOCOLOR DOPPLER

- Ipervascularizzazione parenchimale diffusa (inferno tiroideo)

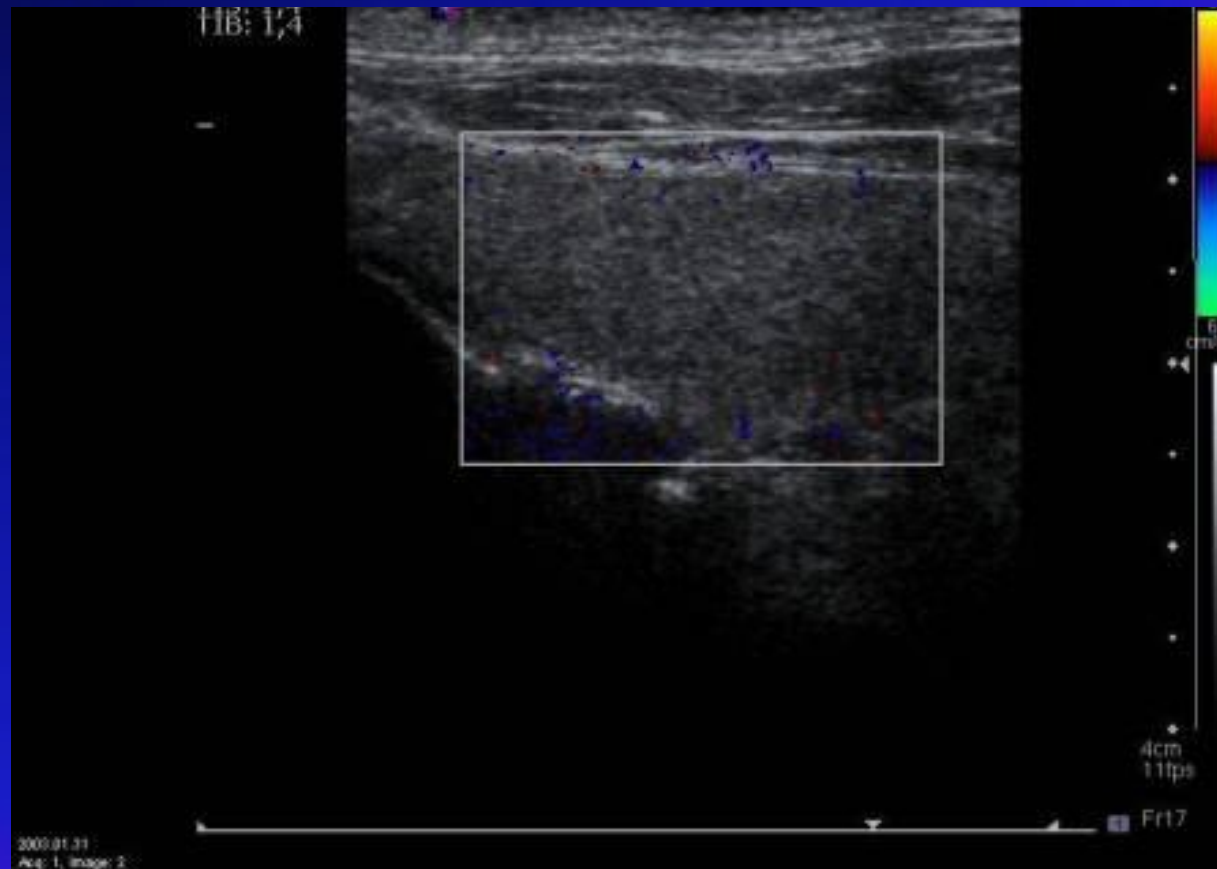
Può essere presente anche nella tiroidite di Hashimoto, ma solo in fase di ipotiroidismo (TSH elevato), inoltre, il Picco Sistolico della Tiroidea inferiore non è elevato e l'ipervascularizzazione regredisce dopo terapia con Tiroxina.

Non presente ipervascularizzazione nella fase tireotossica della tiroidite di Hashimoto (distruttiva)

# BASEDOW-COLOR DOPPLER PRIMA E DOPO TERAPIA



# TIREOTOSSICOSI DA TIROIDITE di HASHIMOTO



# ESEMPIO DI OFTALMOPATIA BASEDOWIANA



# ESEMPIO DI OFTALMOPATIA BASEDOWIANA



# **IPERTIROIDISMO**

## **INDAGINI DI LABORATORIO E STRUMENTALI**

- **Indagini di I livello**

FT4, FT3 e TSH

- **Indagini II livello**

Anticorpi anti-recettore del TSH

Anticorpi anti-tireoglobulina e anti-perossidasi tiroidea

Tireoscintigrafia con curva di captazione dello I

Ecografia tiroidea

- **Indagini di III livello**

RMN della regione ipofisaria

# TERAPIA DEL MORBO DI BASEDOW

- Blocco della sintesi ormonale per mezzo di farmaci antitiroidei (Tionamidi)
- Distruzione della tiroide per mezzo dello  $^{131}\text{I}$
- Ablazione chirurgica (parziale o “quasi totale” ?) della ghiandola

# MECCANISMO D'AZIONE DELLE TIONAMIDI

- Inibizione della perossidasi tiroidea (↓ organificazione dello iodio e accoppiamento delle iodotirosine)
- Riduzione della conversione periferica della T4 a T3 (PTU)
- Effetto immunosoppressivo diretto
  - ↓ titolo anticorpi circolanti (MacGregor AM et al., Br Med J 1980)
  - ↑ linfociti T suppressor attivati (Ludgate ME et al., Br Med J 1984)



# TIONAMIDI (1)

- **Trattamento di prima scelta del m. di Basedow**
- **Posologia d'attacco:**
  - Metimazolo 20-30 mg/die
  - Propiltiouracile (PTU) 200-300 mg/die
- **Durata della terapia: 12-18 mesi.**

# EFFETTI COLLATERALI DELLE TIONAMIDI

## MINORI

- **Comuni (1-5%)**
  - Rash
  - Orticaria
  - Artralgie
  - Febbre
  - Leucopenia transitoria
- **Rari**
  - Gastrointestinali
  - Anormalità del gusto e dell'olfatto
  - Artrite

## MAGGIORI

- **Rari (0.2-0.5%)**
  - Agranulocitosi
- **Molto rari**
  - Anemia aplastica
  - Trombocitopenia
  - Epatite (PTU)
  - Epatite colestatica (MET)
  - Vasculiti, tipo lupus sistemico
  - Ipoprotrombinemia
  - Ipoglicemia (Ab anti-I)

# IPERTIROIDISMO FETALE-NEONATALE

**Morbo di Basedow (0,6-9,5%)  
Tiroidite autoimmune (raro)**



**Passaggio transplacentare  
di TRAb**



## Manifestazioni cliniche

- **Gozzo**
- **Esoftalmo**
- **Tachicardia**
- **Ipereccitabilità**
- **Magrezza**
- **Epato-splenomegalia**
- **Ittero**
- **Diarrea**
- **Craniosinostosi precoce**
- **Scompenso Cardiaco**

# RADIOIODIO

- **Trattamento definitivo del m. di Basedow non responsivo alla terapia medica.**
- **Indicazioni: soggetti adulti anche in età fertile (> 20 anni)**
- **Controindicazioni: infanzia, gravidanza e allattamento.**  
Donne in età fertile dovrebbero aspettare almeno 4 mesi dopo il trattamento prima di iniziare una gravidanza.
- **Obiettivo della terapia: ristabilire una condizione di eutiroidismo**

# INDICAZIONI ALLA TERAPIA CHIRURGICA

- Presenza di gozzi molto voluminosi, causa di fenomeni compressivi
- Presenza di noduli sospetti
- Terapia nei bambini, negli adolescenti e nei soggetti adulti che rifiutano lo <sup>TSH</sup> <sup>FT3 FT4</sup>  $^{131}\text{I}$
- Molto importante: il paziente deve arrivare all'intervento in eutiroidismo per ridurre al minimo il rischio anestesilogico

# IPERTIROIDISMO DA AMIODARONE

L'**ecocolor Doppler** è utile nel differenziare l'ipertiroidismo da Amiodarone di tipo 1 dal tipo 2:

- **Tipo1** (eccesso di iodio in p. con preesistente tireopatia): ***tiroide con vascolarizzazione normale o aumentata*** (sospensione dell'Amiodarone, antitiroidei)
- **Tipo2** (tiroidite distruttiva in p. senza tireopatie preesistenti): ***vascolarizzazione ridotta*** (corticosteroidi)

# Hashitossicosi

# HASHITOSSICOSI

Caratterizzata dalla coesistenza in uno stesso paziente di caratteristiche cliniche, anatomo-patologiche e sierologiche sia della tiroidite cronica che del M. Basedow

## Esempi:

Ipotiroidismo che si risolve spontaneamente virando ad un chiaro ipertiroidismo tipo Basedow

Basedow che va spontaneamente o molto rapidamente a remissione con successivo ipotiroidismo

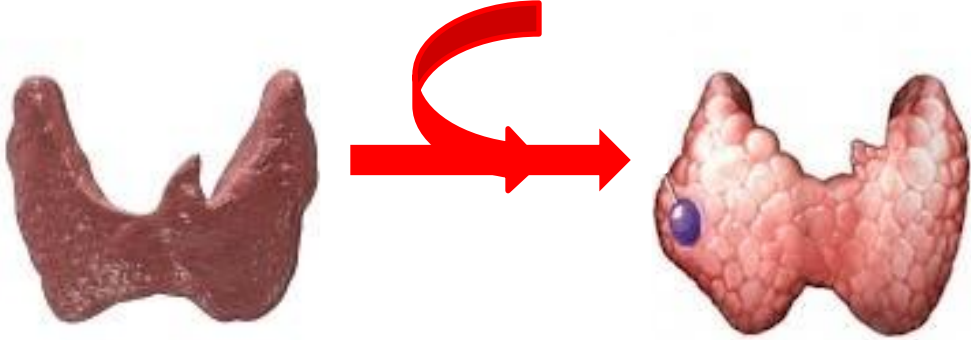
Alternarsi di fasi di lieve ipotiroidismo e lieve ipertiroidismo (Tiroide a yo-yo)



# Diagnosi differenziale tra tiroidite silente (con fase di tireotossicosi) e morbo di Basedow

	<b>Tiroidite silente</b>	<b>Basedow</b>
<b>Esordio</b>	Acuto	Cronico
<b>Severità sintomi</b>	Lieve-moderata	Intensa
<b>Durata</b>	< 2 mesi	>2 mesi
<b>Esoftalmo</b>	Assente	Presente
<b>Captazione 131I</b>	Ridotta	Aumentata
<b>Vascularizzazione all'eco-color-Doppler</b>	Normale	Aumentata
<b>Anticorpi anti-recettore del TSH</b>	Assenti	Presenti
<b>Altro</b>		Forte incremento dell'FT3

Deficit di iodio ← ↑ Clearance dello iodio



Deficit di iodio



Aumento TBG  
Riduzione albumina

↑ aumento  
bisogno di  
iodio

↑ Ft4

↓ TSH

Deficit di iodio

Durante la  
gravidanza

Imprecisione  
nella determinazione

Deficit di tipo III

↓ Ft4

↑ TSH

placentare

Ridotto apporto di ormoni al feto



**TIREOPATIE  
AUTOIMMUNI**

# COMPLICANZE DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

Complicanze	Ipotiroidismo franco	Ipotiroidismo subclinico
Ipertensione gravidica (con o senza preeclampsia)	21%	15%
Distacco placentare	5%	0%
Basso peso alla nascita	16,6%	8,7%
Nascita di feto morto	6,6%	1,7%
Malformazioni congenite	3,3%	0%
Emorragia post-partum	6,6%	3,5%

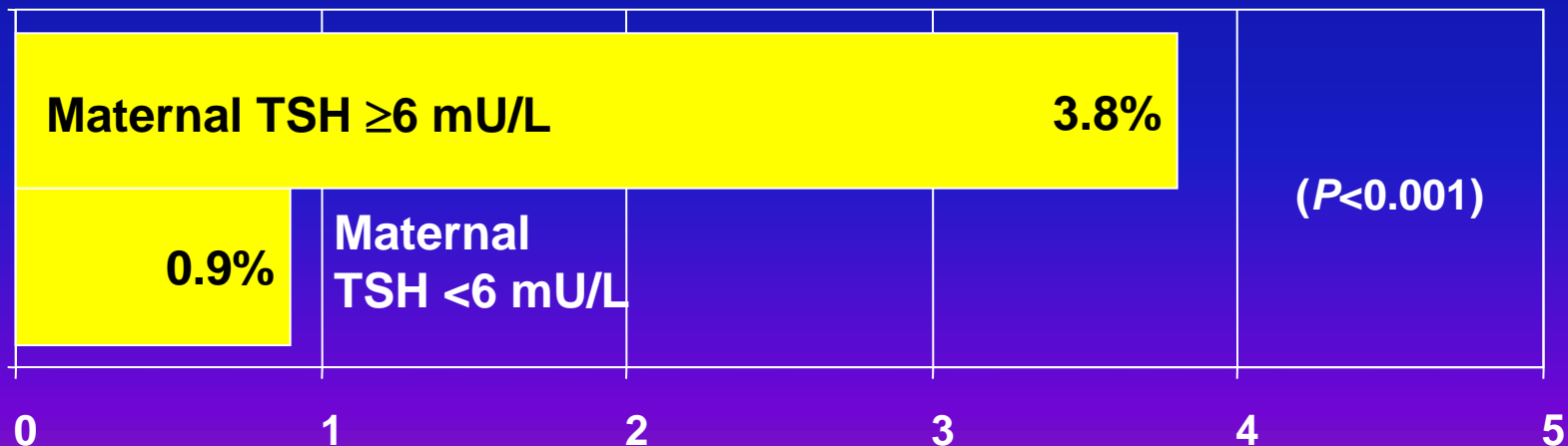
(Dati tratti da: Davis LE et al. Obstetrics and Gynecology 1988; Leung AS et al., Obstetrics and Gynecology 1993; Montoro M et al., Annals Internal Medicine 1981 )

# Consequences of Mild Hypothyroidism

## Fetal Death

- TSH  $\geq 6$  mU/L in 2.2% of mothers with singleton pregnancies (n = 9403)
- Fetal death rate 4x greater with high TSH
- Other pregnancy complications were equivalent

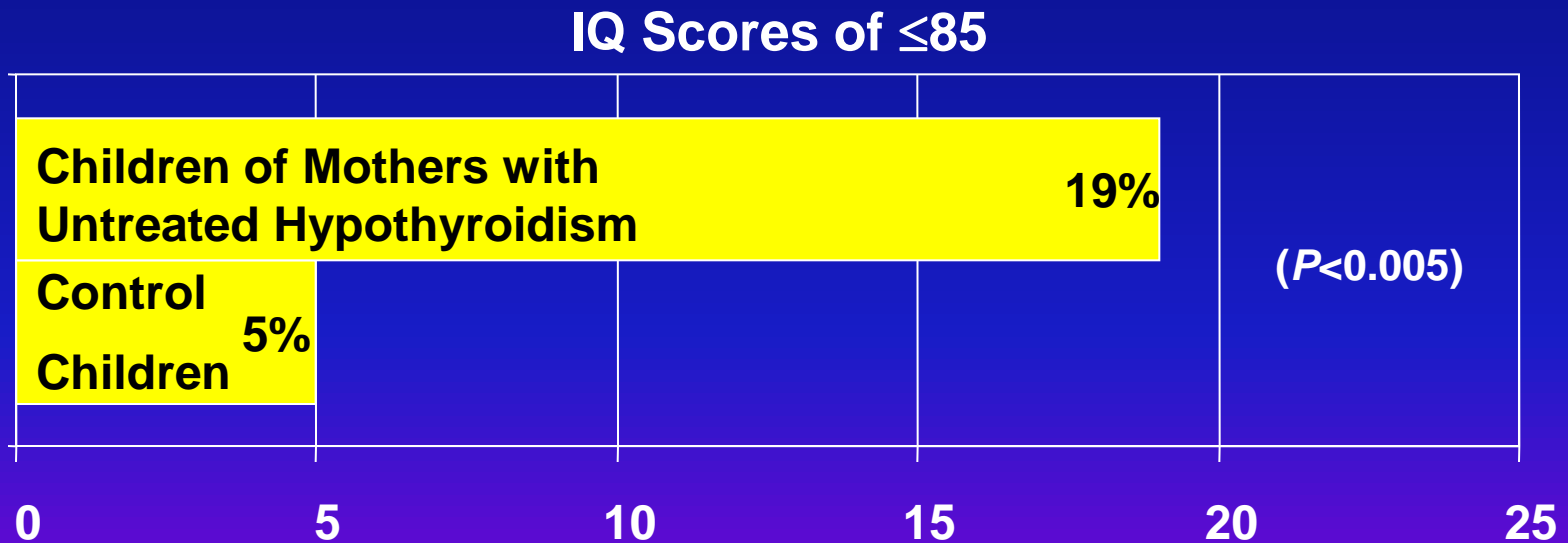
Rate of Fetal Death and Thyroid Deficiency



# Consequences of Mild Hypothyroidism

## Fetal Brain Development

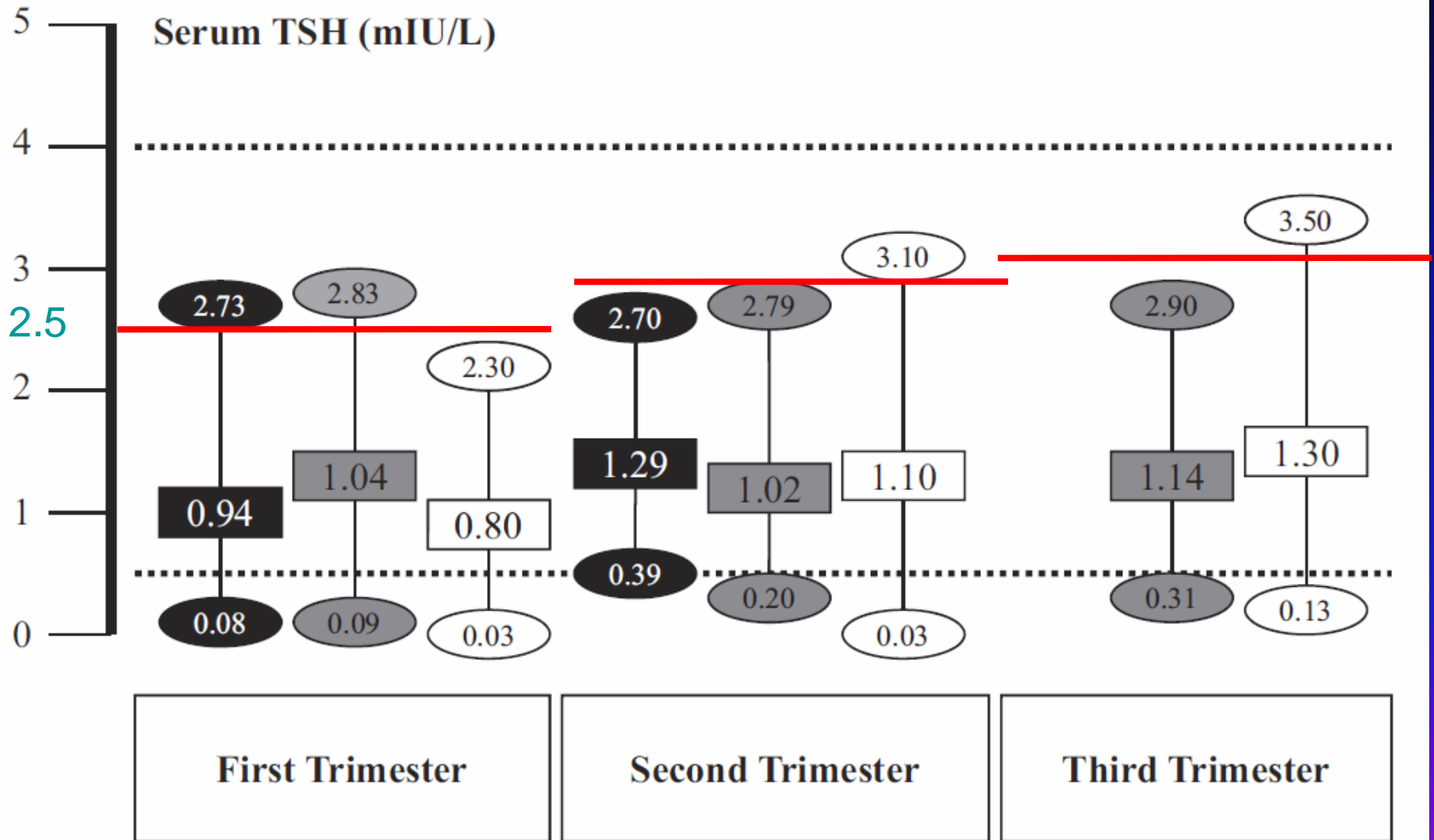
- Children of women with untreated hypothyroidism during pregnancy:
  - Averaged 7 points lower on IQ testing\*
  - Had a significant percentage (19%) of IQ  $\leq 85$



\*Full-scale Wechsler Intelligence Scale for Children.

Haddow JE, et al. *N Engl J Med.* 1999;341:549-555.

# TSH range in pregnancy



## Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

Alex Stagnaro-Green (Chair),<sup>1</sup> Marcos Abalovich,<sup>2</sup> Erik Alexander,<sup>3</sup> Fereidoun Azizi,<sup>4</sup> Jorge Mestman,<sup>5</sup>  
Roberto Negro,<sup>6</sup> Angelita Nixon,<sup>7</sup> Elizabeth N. Pearce,<sup>8</sup> Offie P. Soldin,<sup>9</sup>  
Scott Sullivan,<sup>10</sup> and Wilmar Wiersinga<sup>11</sup>

***In treated hypothyroid women (receiving LT4) who are planning pregnancy, how should the LT4 dose be adjusted?***

### RECOMMENDATION 13

Treated hypothyroid patients (receiving LT4) who are newly pregnant should independently increase their dose of LT4 by \*25%–30% upon a missed menstrual cycle or positive home pregnancy test and notify their caregiver promptly. One means of accomplishing this adjustment is to increase LT4 from once daily dosing to a total of nine doses per week (29% increase). **Level B-USPSTF**

## Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

Alex Stagnaro-Green (Chair),<sup>1</sup> Marcos Abalovich,<sup>2</sup> Erik Alexander,<sup>3</sup> Fereidoun Azizi,<sup>4</sup> Jorge Mestman,<sup>5</sup>  
Roberto Negro,<sup>6</sup> Angelita Nixon,<sup>7</sup> Elizabeth N. Pearce,<sup>8</sup> Offie P. Soldin,<sup>9</sup>  
Scott Sullivan,<sup>10</sup> and Wilmar Wiersinga<sup>11</sup>

*In treated hypothyroid women (receiving LT4) who are newly pregnant, what factors influence thyroid status and LT4 requirements during gestation?*

It is recommended that all treated hypothyroid women (currently receiving LT4) optimize thyroid status preconception. Maternal serum TSH concentration of <2.5 mIU/L is a reasonable goal for all such women. Ideally, lower TSH values (<1.5 mIU/L) will likely further reduce the risk of mild hypothyroidism in early pregnancy, though no difference in pregnancy outcomes has been demonstrated by this approach.



# NODULO TIROIDEO

ENTITA' ANATOMO-CLINICA COSTITUITA DA ACCRESCIMENTO VOLUMETRICO CIRCOSCRITTO DEL PARENCHIMA TIROIDEO

INFREQUENTEMENTE SOLITARIA, SPESSO ASINTOMATICA E CHE PUO' ESSERE PALPATORIAMENTE APPREZZABILE

**BENIGNO** 4-10% DELLA POPOLAZIONE ADULTA  
F/M 4.3:1

NEI PAESI A CARENZA IODICA COME L' ITALIA LA PREVALENZA E' DEL 20-25%

**MALIGNO (CARCINOMA TIROIDEO)**  
2-3% DEI NODULI F/M 1,8:1  
0,5-1% DEI CASI DI CARCINOMA



# **PROBLEMATICHE CLINICHE ASSOCIATE AL NODULO TIROIDEO**

---

**NATURA BENIGNA O MALIGNA DEL NODULO**

**MODIFICAZIONE DELLA FUNZIONE TIROIDEA  
(Gozzo uninodulare o multinodulare tossico)**

**EFFETTO MASSA CON COMPRESSIONE E/O  
DISLOCAZIONE DI ORGANI VICINI  
(trachea ed esofago)**

**CONSEGUENZE ESTETICHE E/O PSICOLOGICHE**

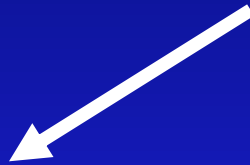
# APPROCCIO AL NODULO TIROIDEO

---

**Riscontro palpatorio o accidentale in corso di altri esami (incidentaloma tiroideo)**



**Ecografia tiroidea + determinazione TSH**



**Agoaspirato ecoguidato (FNAB)**



**Follow-up**

**(Ogni 12-18 mesi)  
Talora un primo controllo  
dopo 6-8 mesi**



**Intervento chirurgico**

# CLASSIFICAZIONE ECOGRAFICA DEL NODULO TIROIDEO

---

## In base alla struttura

**Nodulo solido**

**Nodulo liquido (cistico)**

**Nodulo misto**

## In base all'ecogenicità (*gradazione di grigio*)

**Nodulo anecogeno**

**Nodulo ipoecogeno**

**Nodulo isoecogeno**

**Nodulo iperecogeno**

# CLASSIFICAZIONE ECOGRAFICA DEL NODULO TIROIDEO

---

## In base alle caratteristiche

Con alone (nodulo capsulato)

Senza alone (nodulo non capsulato)

Con o senza calcificazioni interne

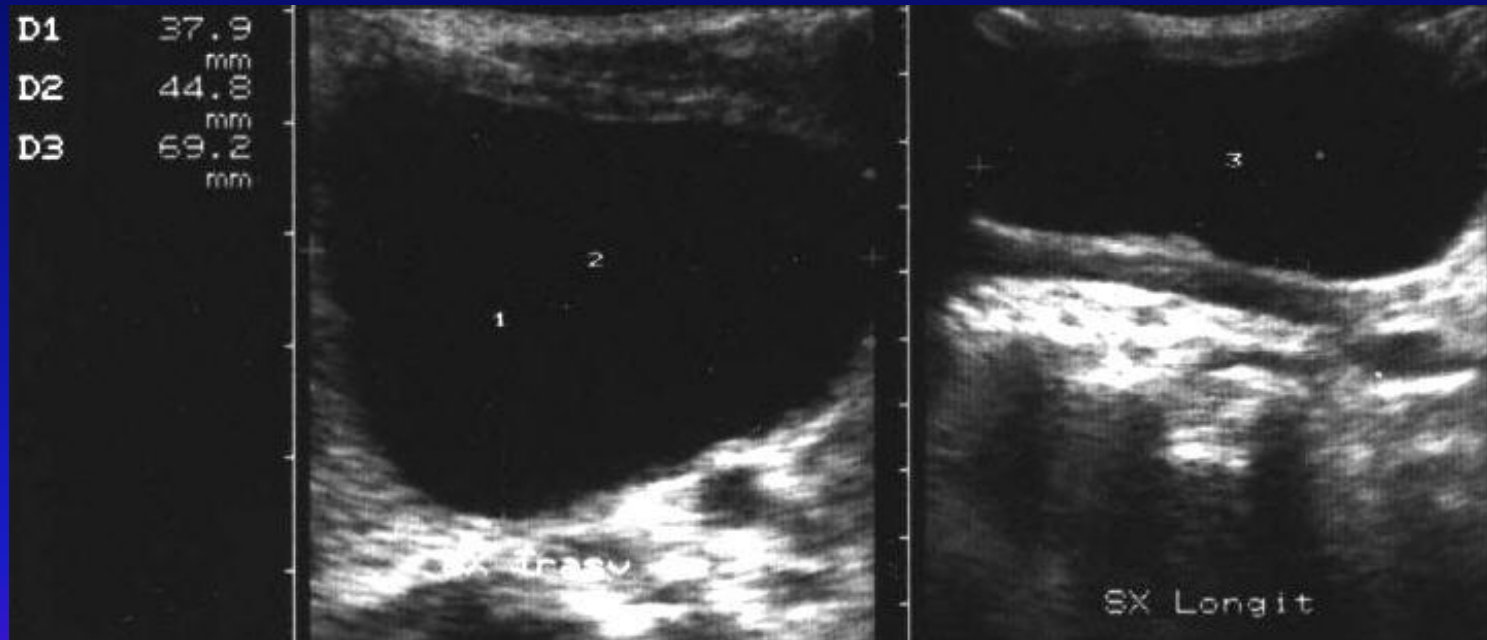
## In base alla vascolarizzazione

Vascolarizzazione assente (tipo I)

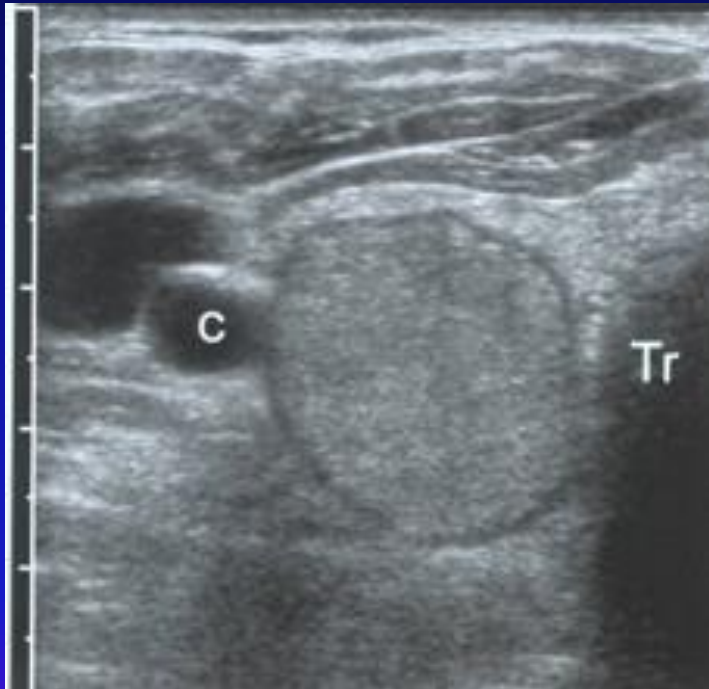
Vascolarizzazione solo periferica al nodulo (tipo II)

Vascolarizzazione sia intra- che peri-nodulare (tipo III)

# CISTI TIROIDEA



# NODULO SOLIDO ISOECOGENO CON ALONE

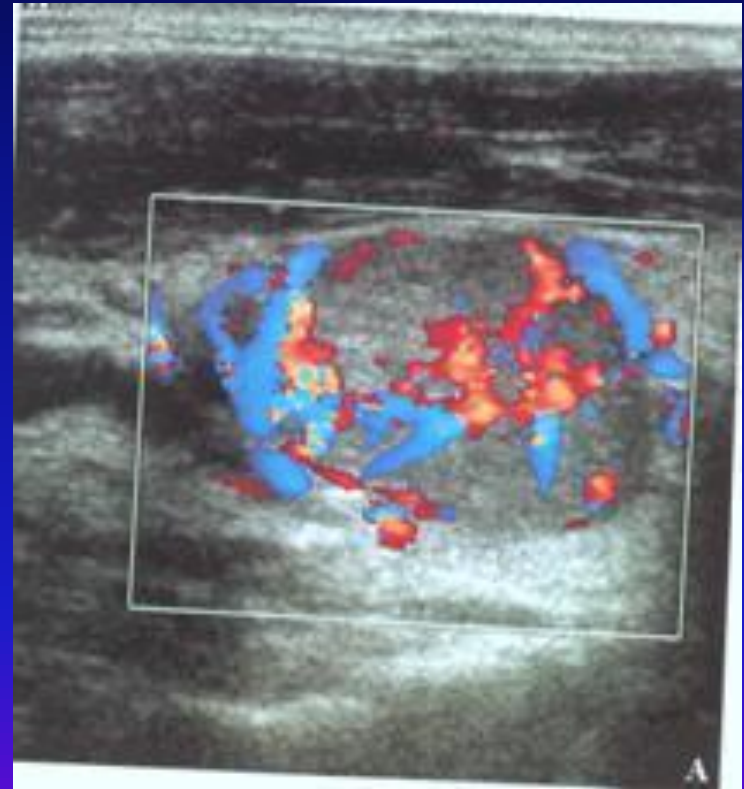
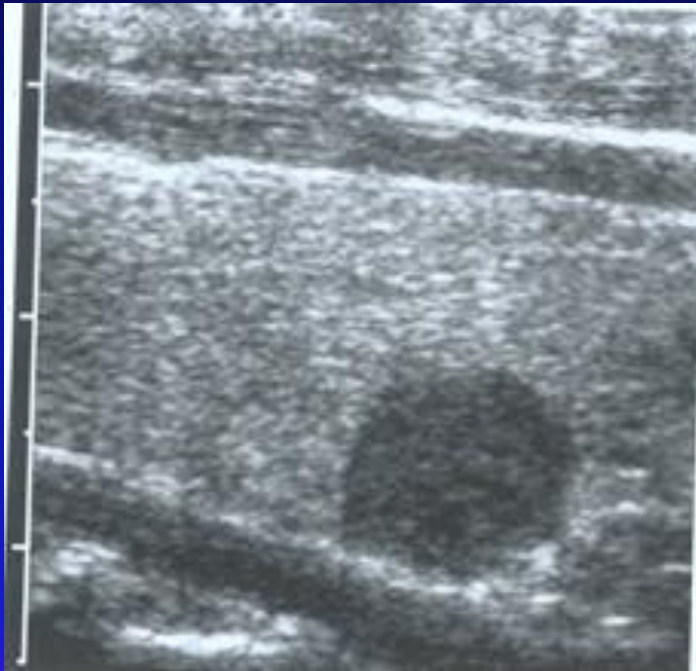


# NODULO MISTO

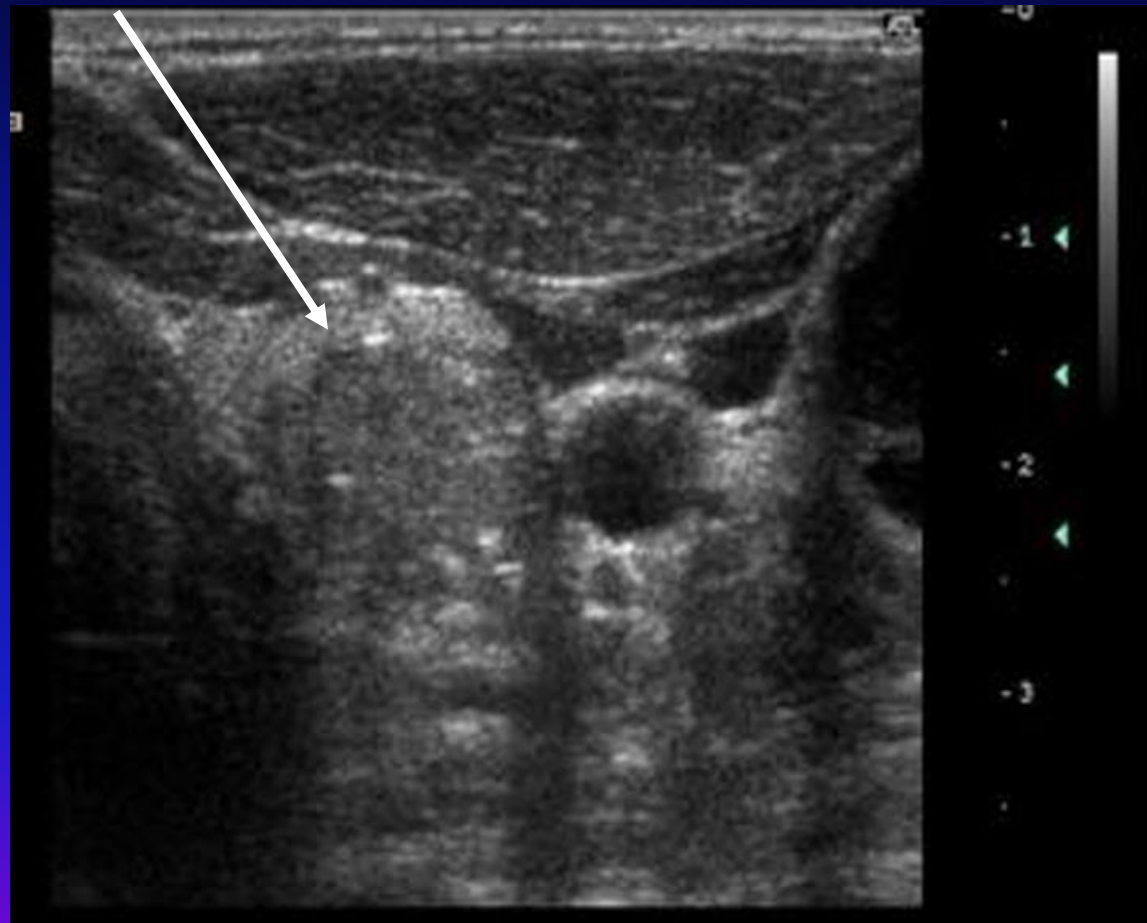




# NODULO IPOECOGENO



# CARCINOMA PAPILLARE



# LIMITI DELL'ECOGRAFIA

---

**PER QUANTO L'ECOGRAFIA TIROIDEA RAPPRESENTI L'ESAME DI  
PRIMA SCELTA PER LO STUDIO DEI NODULI TIROIDEI, NON  
PERMETTE IN GENERE DI PORRE CON CERTEZZA UNA DIAGNOSI DI  
NATURA**



# AGOASPIRATO ECOGUIDATO

---

**ESAME CONDOTTO INSERENDO UN AGO SOTTILE (22-25 G)**

**ATTRAVERSO UN ADATTATORE DELLA SONDA ECOGRAFICA**

**CHE PERMETTE DI PREVEDERE E SEGUIRE IL PERCORSO**

**DELL'AGO STESSO ATTRAVERSO I TESSUTI.**

**PERMETTE IL PRELIEVO DI MATERIALE DI NODULI ANCHE DI**

**RIDOTTE DIMENSIONI PER UN ESAME CITOLOGICO**

**(Fine-Needle Ago-Biopsy – FNAB)**



# AGOASPIRATO ECOGUIDATO

---

**ESAME MINIMAMENTE INVASIVO, GENERALMENTE NON PIU'**

**DOLOROSO DI UN SEMPLICE PRELIEVO DI SANGUE**

**ESEGUIBILE AMBULATORIALMENTE IN POCHI MINUTI SENZA**

**ANESTESIA LOCALE, NE' PARTICOLARE PREPARAZIONE**

**I RISCHI DELLA MANOVRA SONO BASSISSIMI, CON**

**EVENTI MAGGIORI (IPOTENSIONE, SVENIMENTO,**

**EMORRAGIA) STIMABILI A MENO DI 1/2000**

**AGOASPIRATI**



# AGOASPIRATO ECOGUIDATO

---

## QUANDO EFFETTUARE L'ESAME?

Noduli superiori a 0.35-0.4 ml di volume (ca. 9x9x9 mm)

### Caratteristiche di maggiore rischio:

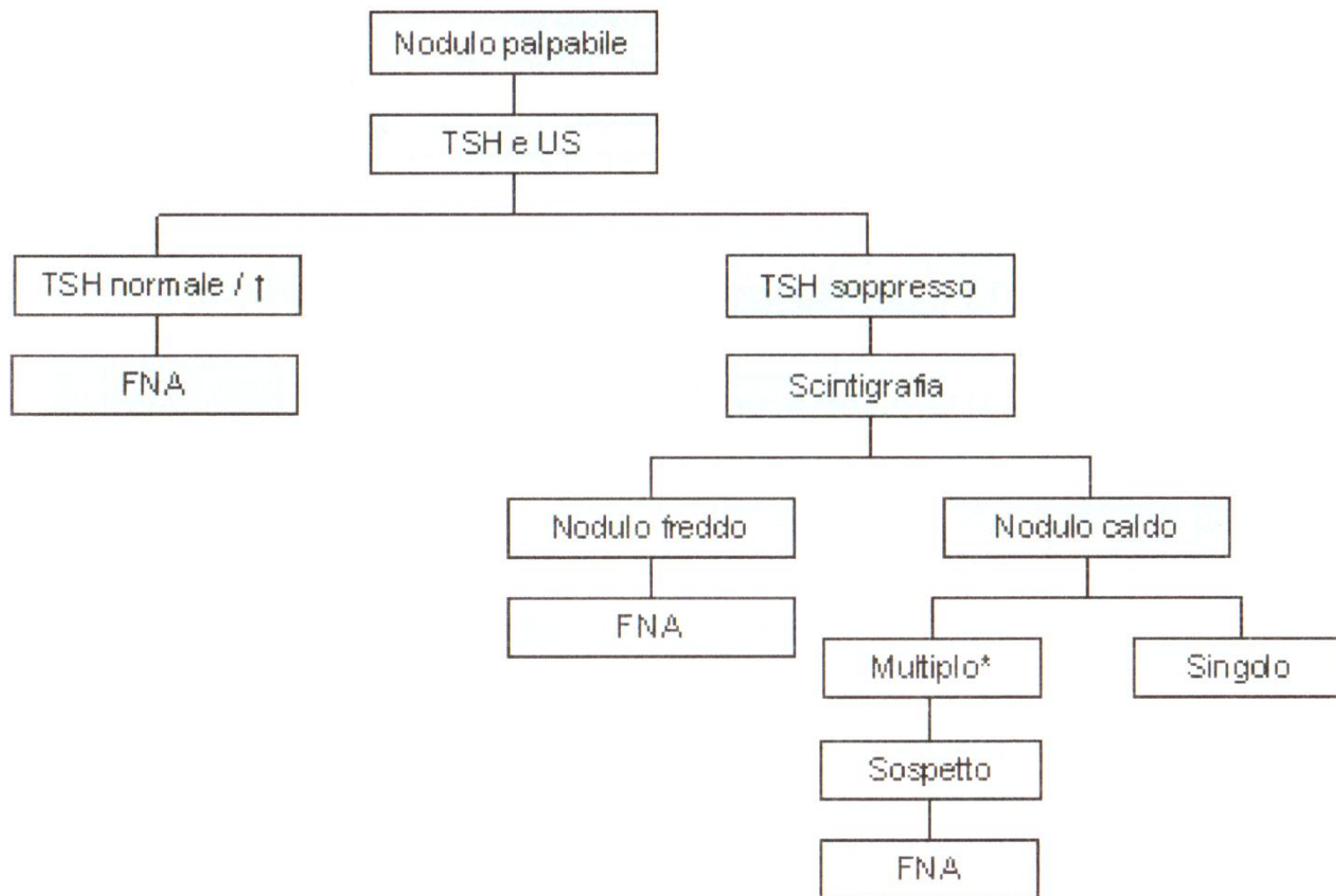
Noduli solidi

Noduli singoli

Noduli ipoecogeni

Assenza di alone

Presenza di microcalcificazioni



# AGOASPIRATO ECOGUIDATO

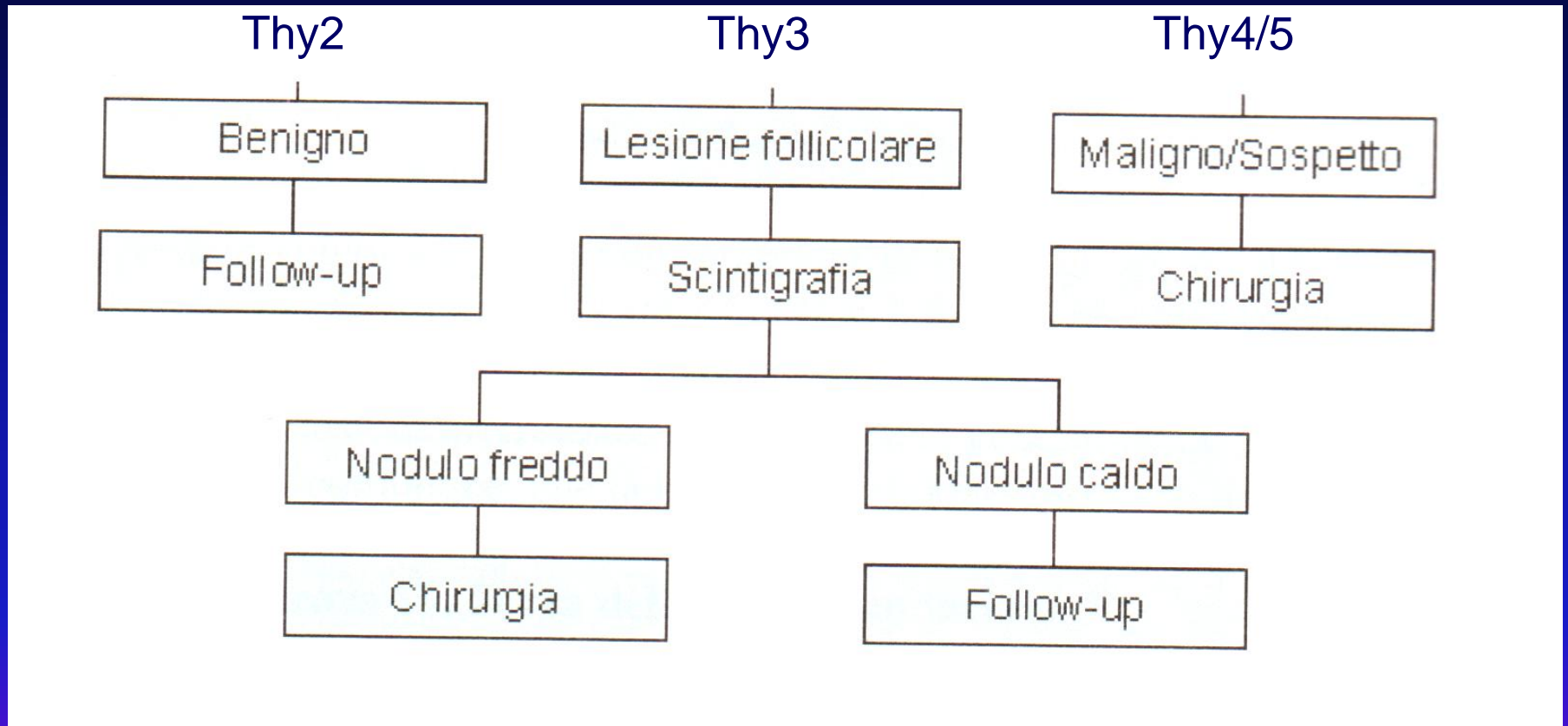
---

## INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO

- Thy1: Non diagnostico – meno di 6 gruppi di cellule epiteliali ben conservate composti da meno di 10 cellule)  
(10-20% degli agospirati)**
- Thy2: Benigno**
- Thy3: Indeterminato, lesione follicolare proliferativa**
- Thy4: Fortemente sospetto per lesione maligna**
- Thy5: Sicuramente maligno**

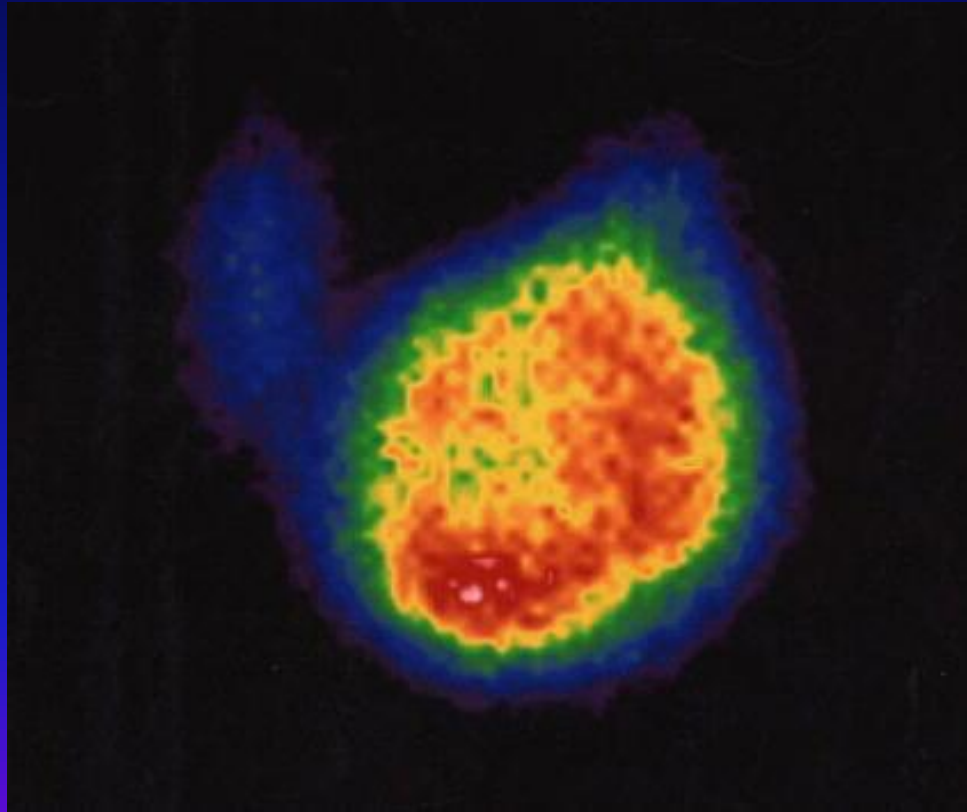


# GESTIONE CLINICA DEL NODULO TIROIDEO SOTTOPOSTO AD AGOASPIRATO



**Linee Guida per la gestione dei pazienti affetti da noduli tiroidei  
e carcinoma della tiroide**

# QUADRO SCINTIGRAFICO DI NODULO CALDO



# OPZIONI TERAPEUTICHE

---

## INTERVENTO CHIRURGICO

- **Gozzi voluminosi con effetti compressivi**
- **Lesioni maligne o sospette all'agospirato**
- **Grosse formazioni nodulari scintigraficamente "fredde" che tendono a crescere**
- **Formazioni nodulari scintigraficamente "calde" di grandi dimensioni (superiori a 3-3.5 cm)**

# OPZIONI TERAPEUTICHE

---

## RADIOIODIOTERAPIA METABOLICA

- **Adenoma di Plummer (nodulo singolo “caldo” di dimensioni inferiori a 3.5 cm)**
- **Gozzi multinodulari tossici in cui l'intervento chirurgico non sia un'opzione per età del paziente e/o gravi patologie croniche associate**
- **Morbo di Basedow senza noduli**
- **Ablazione di tessuto tiroideo residuo post-intervento in pazienti con carcinoma tiroideo**

# ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

---

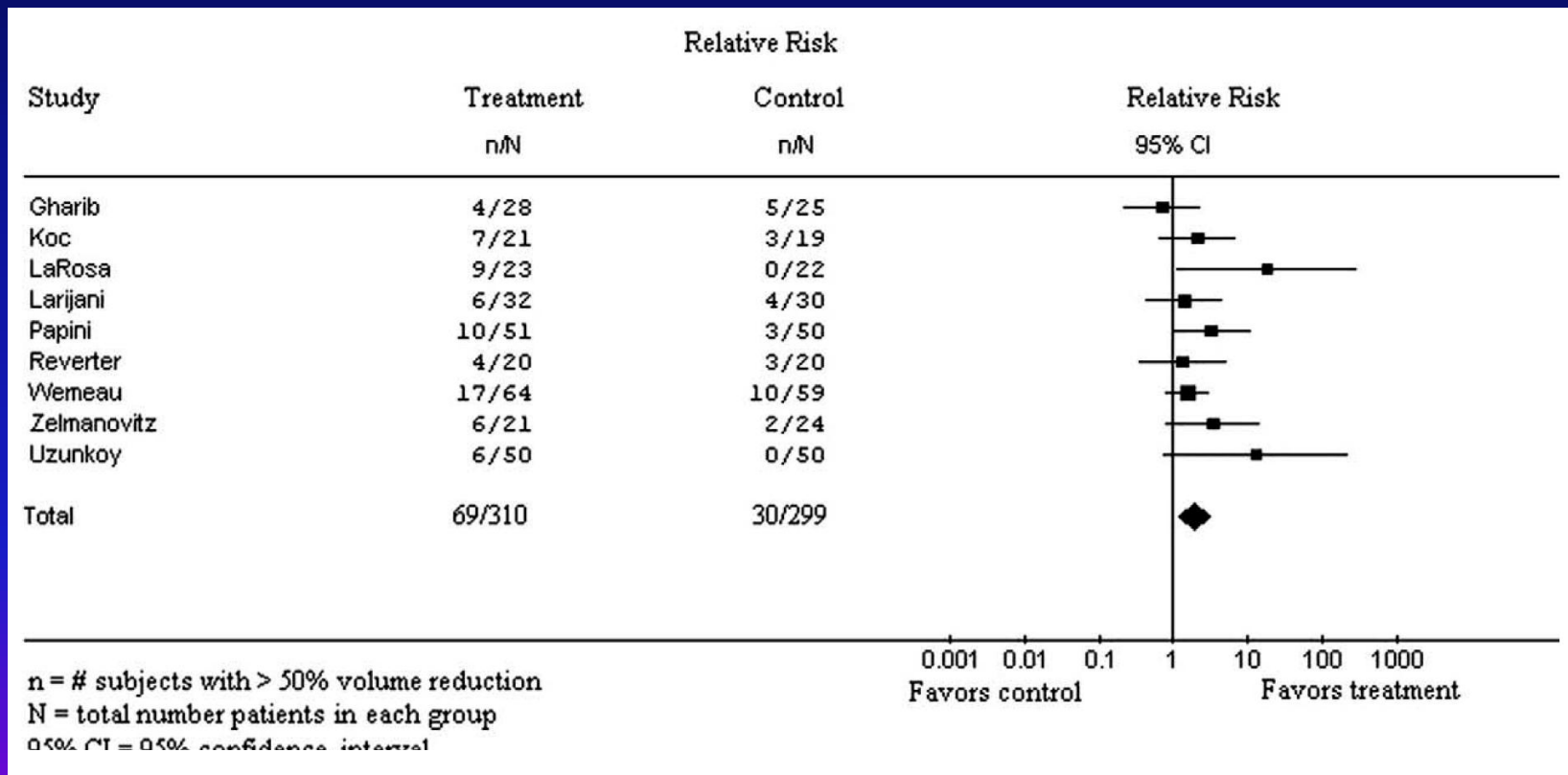
**TERMOABLAZIONE CON RADIOFREQUENZA**

**TRATTAMENTO CON FIBRINA DI CISTI TIROIDEE**

**ALCOOLIZZAZIONE**

**TERAPIA MEDICA (L-tiroxina o tireostatica)**

# TERAPIA MEDICA (L-tiroxina) SOPPRESSIVA



# TERAPIA MEDICA (L-tiroxina)

## SOPPRESSIVA DI NODULI BENIGNI

*... Troppo spesso utilizzata impropriamente e indiscriminatamente*

### LIMITAZIONI

- Non effettuare dopo i 50 anni di età o dopo la menopausa
- Non effettuare se noduli caldi e/o TSH spontaneamente ridotto
- Meno efficace in gozzi multinodulari che in gozzi uninodulari (*non chiara indicazione in gozzi multinodulari*)
- Non effettuare in caso di osteoporosi o cardiopatia
- Sospendere se induce disturbi (tachicardia, insonnia, agitazione psico-motoria, polimenorrea ecc..)
- Sospendere se compaiono nuovi noduli o aumentano le dimensioni dei noduli pre-esistenti in corso di terapia

# TERAPIA MEDICA (L-tiroxina)

## SOPPRESSIVA DI NODULI BENIGNI

*... Troppo spesso utilizzata impropriamente e indiscriminatamente*

### INDICAZIONI

➤ Non è un trattamento da utilizzare di routine

Donne giovani che presentino:

➤ Noduli inferiori a 5 ml (o diametro massimo < 2 cm)

➤ Noduli con scarsa componente liquida (<30%)

➤ Noduli con abbondante colloide alla citologia

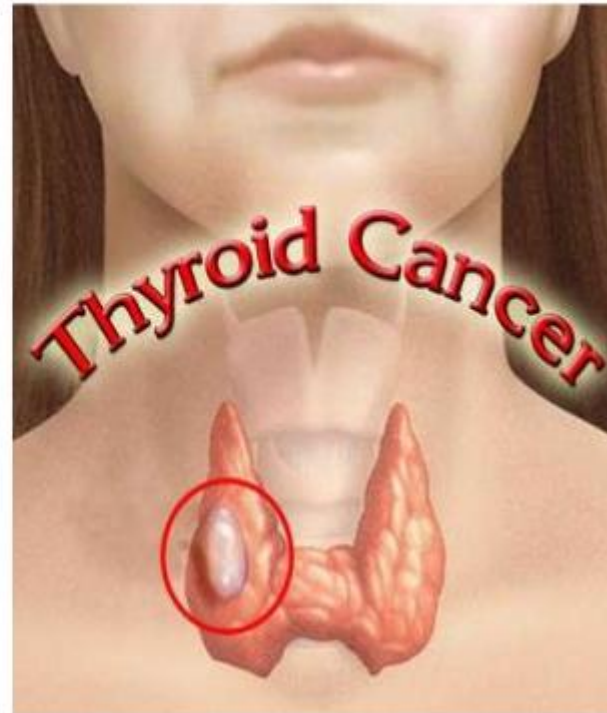
➤ La terapia deve portare il TSH al di sotto della norma, ma senza soppressione completa del TSH

➤ L'efficacia del trattamento deve essere monitorata e la terapia sospesa dopo 2 anni di mancata riduzione volumetrica del nodulo



# Thyroid Cancer

- Most common endocrine neoplasm.
- Mostly occur in younger age and in women expose to radiations.



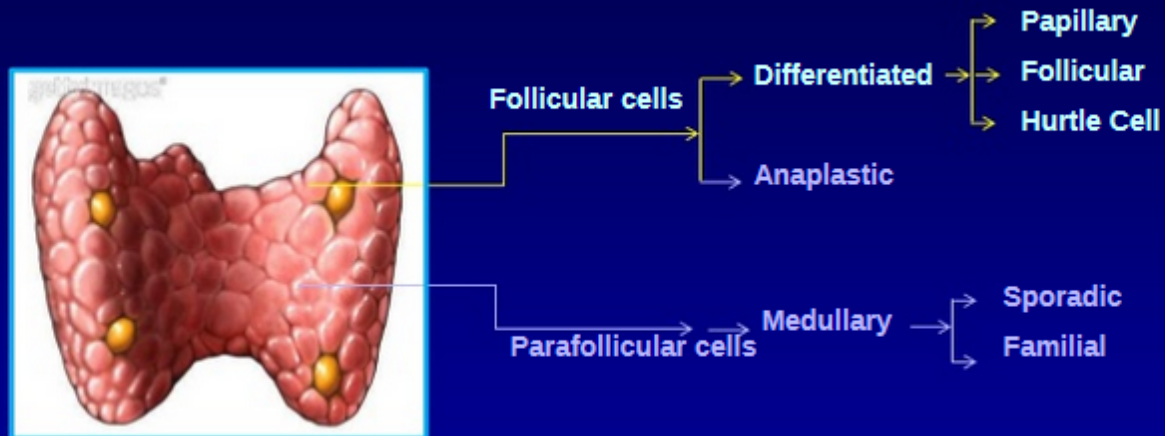
## Two types of cells

a) **Follicular cells**- use iodine from blood to make thyroid hormone which helps regulate a person metabolism.

- Hyperthyroidism
- Hypothyroidism
- TSH

b) **Para follicular cells**; make calcitonin, a hormone that control the Calcium.

# THYROID CANCER CLINICAL PATHOLOGY



American Cancer Society. [www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_1X\\_What\\_is\\_thyroid\\_cancer\\_43.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_is_thyroid_cancer_43.asp). Carling T and Uldesman R. *Cancer of the Endocrine System.: Section 2: Thyroid Cancer*. Principles of Clinical Oncology. 7<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2005.

## PTC – pathology Variants

- Microcarcinoma
- Macrocarcinoma
- Encapsulated
- Follicular
- Oncocytic
- Solid
- Diffuse Follicular
- Diffuse Sclerosing
- Tall Cell
- Columnar
- Dedifferentiated

## Follicular Thyroid Carcinoma (FTC)

- 5%-10% of thyroid cancers, 15% of WDTC
- Peak in 50s
- Female:male ratio is 3:1
- 10-year survival rate: 86% in non-invasive tumors, 44% in invasive tumors

## Hurthle Cell Carcinoma (HCC)

- Most aggressive type of WDTC
- About 5% of WDTC
- High incidence of bilateral thyroid lobe involvement
- High incidence of recurrence and high mortality

## Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)

- Account for 5% to 10 % of all thyroid cancers
- Tumor of the calcitonin-producing parafollicular or C-cells

# MTC

## Family traits

- Sipple's syndrome (MEN II a)
  - MTC
  - Pheochromocytoma
  - hyperparathyroidism
- 2. Wermer's syndrome (MEN II b)
  - MTC
  - pheochromocytoma
  - mucosal neuromas
  - marfanoid habitus.



## Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC)

- Undifferentiated differentiated CA
- 3% of thyroid cancers
- Most aggressive, poorest prognosis
- Uncapsulated, extension outside the gland
- Death in several months due to airway obstruction, vascular invasion, distant metastasis.
- Higher incidence in pre-existing multi-nodular goiter

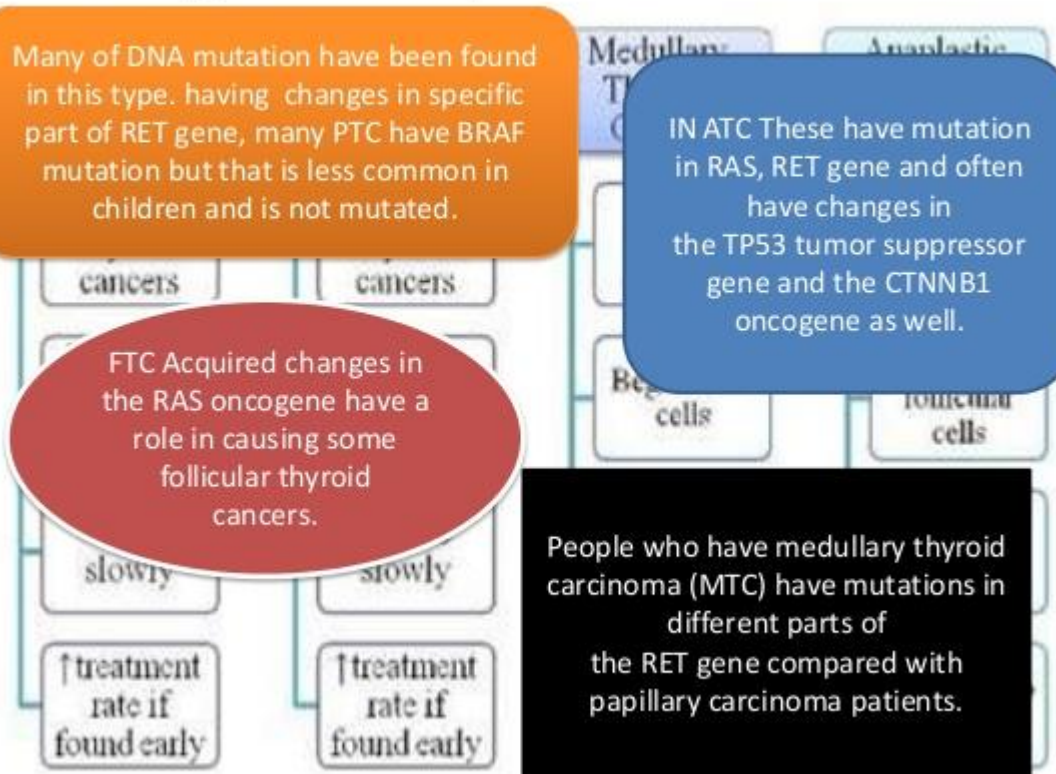
# Types of Thyroid Cancer

Many of DNA mutation have been found in this type. having changes in specific part of RET gene, many PTC have BRAF mutation but that is less common in children and is not mutated.

IN ATC These have mutation in RAS, RET gene and often have changes in the TP53 tumor suppressor gene and the CTNNB1 oncogene as well.

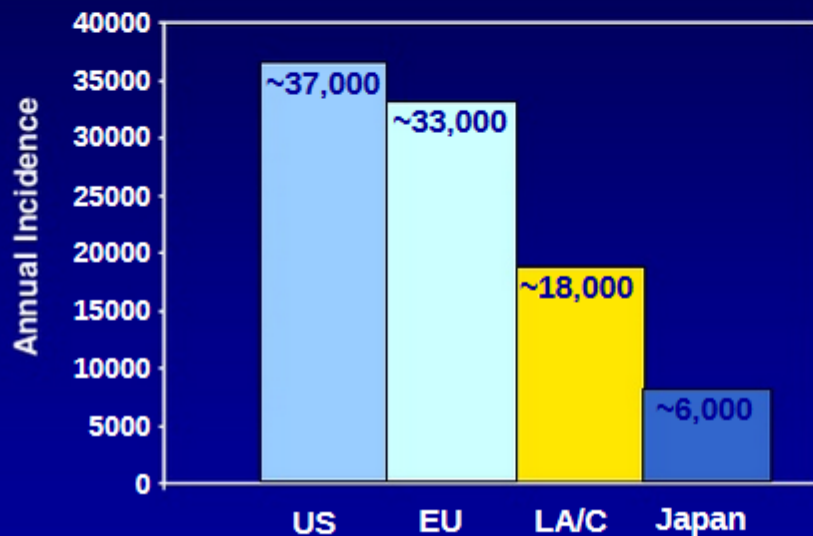
FTC Acquired changes in the RAS oncogene have a role in causing some follicular thyroid cancers.

People who have medullary thyroid carcinoma (MTC) have mutations in different parts of the RET gene compared with papillary carcinoma patients.



# GLOBAL INCIDENCE OF THYROID CANCER

Estimated Thyroid Cancer Incidence in 2008



LA/C = Latin America and Caribbean.

1. GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>.

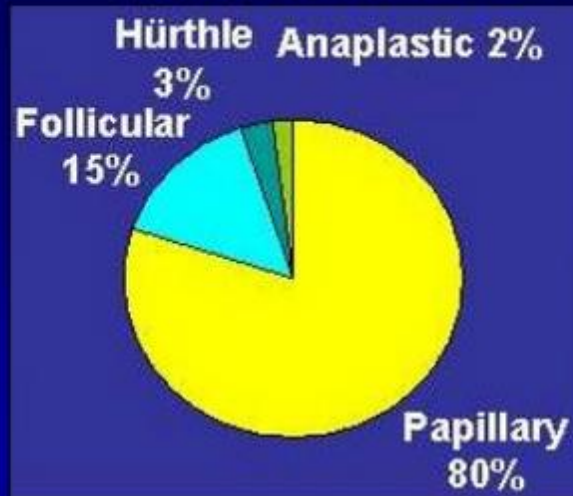
2. Sherman. *Lancet*. 2003;361:501-511.

3. Eustatia-Rutten et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:313-319.

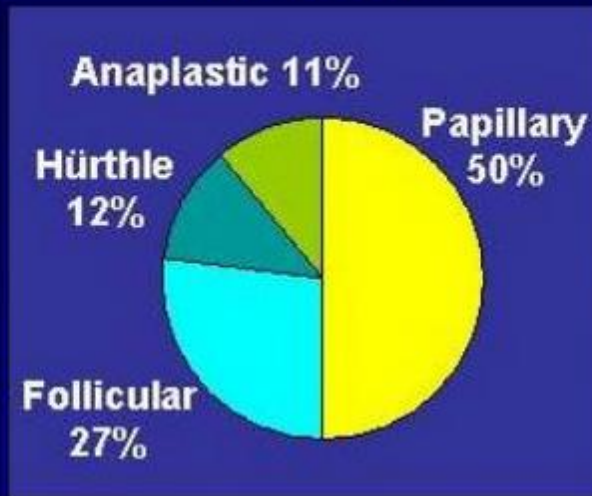
- Thyroid cancer is the most common form of endocrine malignancy<sup>1</sup>
- DTC represents > 90% of all thyroid carcinomas<sup>2</sup>
- The prognosis of patients with DTC is generally good due to tumor biology and efficacy of the initial surgery and <sup>131</sup>I therapy<sup>3</sup>

# THYROID CANCER IN THE UNITED STATES

New Diagnosis



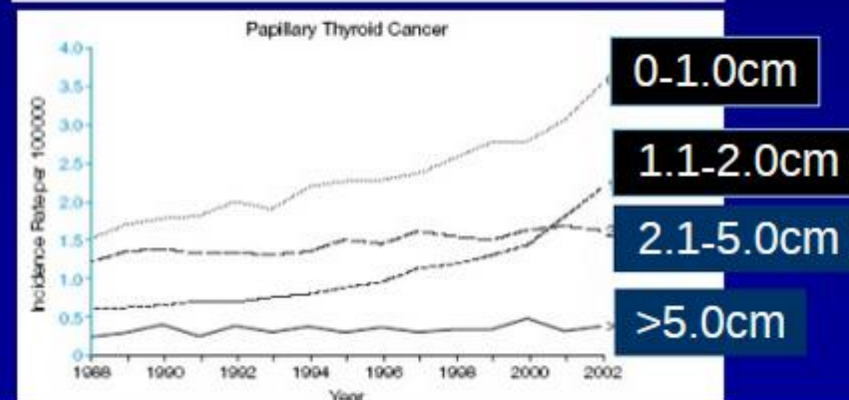
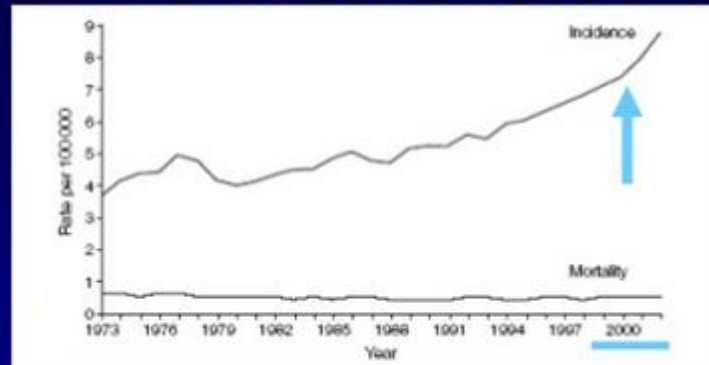
Cancer Deaths



## **DIMENSIONS OF THE PROBLEM**

- Increasing in incidence
  - 95% sporadic or RT-induced, 5% familial
- 3.5 to 4:1 female to male gender distribution
- > 95% of carcinomas arise from thyroid follicular cells and are well-differentiated
- Surgery +/- I-131 remains the standard of care
  - Vast majority treated in this manner are cured
- Emergence of Multiple TKIs in Iodine-Refractory TC and MTC that can affect response and likely prolong PFS and OS

# THYROID CANCER IN THE UNITED STATES



Davies, JAMA 2006  
295:2164

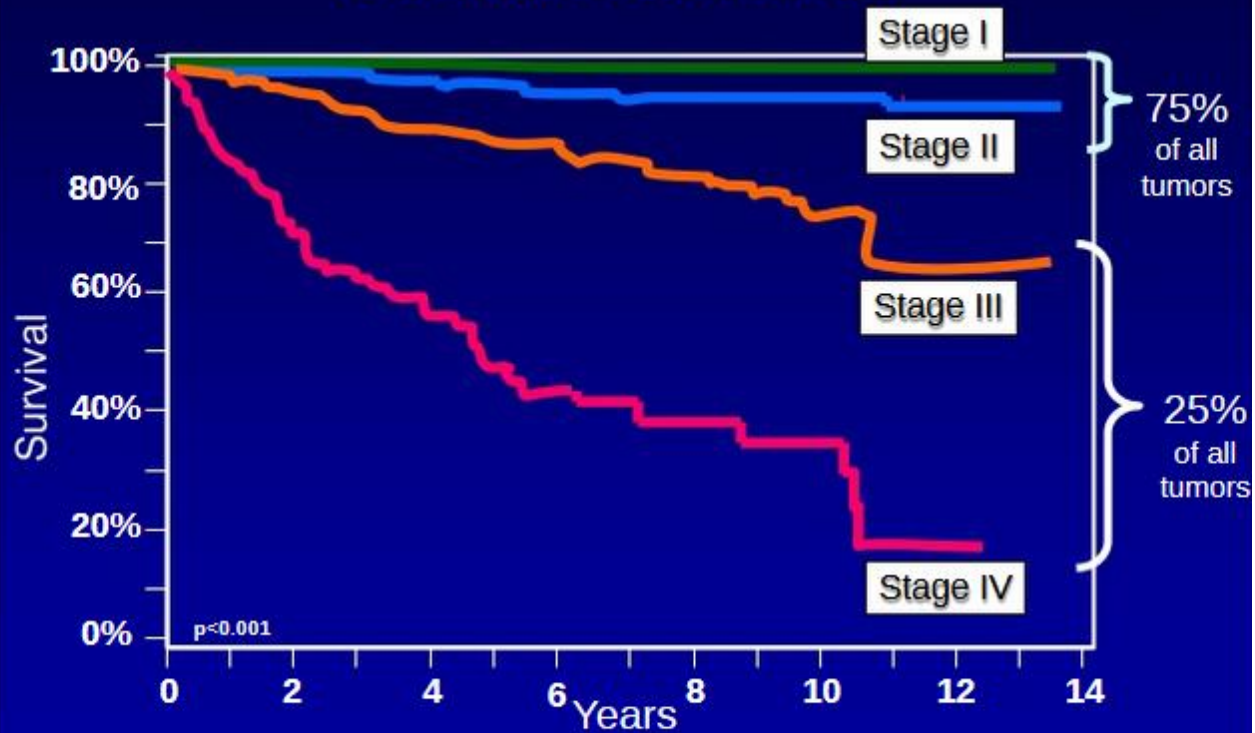
# TNM staging

The most common system used to describe the stages of thyroid cancer is the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM system. The TNM system is based on 3 key pieces of information:

- **T** indicates the size of the main (primary) tumor and whether it has grown into nearby areas.
- **N** describes the extent of spread to nearby (regional) lymph nodes.
- **M** indicates whether the cancer has spread (metastasized) to other organs of the body.

(The most common sites of spread of thyroid cancer are the lungs, the liver, and bones.)

## DTC: INITIAL DISEASE STAGE PREDICTS OVERALL SURVIVAL





# THYROID CANCER TREATMENT STRATEGY

- High Risk: (Age >45, male, metastasis, extrathyroidal extension, >4cm)
  - Total Thyroidectomy
  - **RAI (<sup>131</sup>I) Ablation**
  - **TSH Suppression Therapy with Thyroid Hormone**
  - Follow Serial Thyroglobulin Levels (Tg)
  - XRT for recurrent local disease/positive margins
  - Surveillance: NeckUS, Tg, Neck MRI, Chest CT, RAI Whole body scan, FDG-PET