

Sezione II: Quadri Clinici

Sezione II A: nell'adulto

4. Gozzo e deficit iodico

Claudio Panunzi

Dati clinici

Definizione

Per gozzo si intende l'aumento di volume della tiroide, quando non dovuto a tiroidite (*cf*r cap 7) o neoplasie (*cf*r cap 6).

Epidemiologia

In Italia circa 6 milioni di persone sono affette da gozzo, il che comporta un impatto economico stimato di circa 150 milioni di euro/anno. Dati aggiornati al 2009 dimostrano che la prevalenza di gozzo (età scolare, aree extra-urbane) nell'Italia del Nord è del 4-8%, mentre al Sud è del 6-13% (dati forniti dal rappresentante italiano nell'ICCIDD).

Eziologia

Intervengono sia fattori intrinseci (genetici) che ambientali, tra cui il principale è la carenza dell'apporto iodico con l'alimentazione.

Lo iodio è il costituente più importante degli ormoni tiroidei (*cf*r cap 1) ed il suo giusto apporto con l'alimentazione è essenziale all'ormonogenesi, fin dall'età fetale. Il fabbisogno quotidiano di iodio è riportato nella tabella 4.1.

Tabella 4.1
Fabbisogno giornaliero di iodio (in µg/die)

Età	Raccomandato	Massimo
0-7 anni	90	200
8-12 anni	120	600
Adulti	150	600
Gravidanza ed allattamento	250	600

L'Italia, come gran parte dell'Europa, è stata **classificata paese a carenza iodica lieve** (tab 4.2), con differenze tra il Nord ed il Sud (al 2009 la ioduria era, rispettivamente, di 98 µg/L *vs* 79 µg/L). La carenza iodica deve essere eradicata con l'uso del sale fortificato con iodio (in Italia il sale è addizionato con iodato di potassio nella misura di 30 mg/kg sale, pari a 30 µg/g di sale).

Tabella 4.2
Classificazione dell'apporto iodico

Ioduria (mediana) µg/L	Classificazione	Prevalenza gozzo
< 20	Deficit severo	≥ 30%
20-49	Deficit moderato	20-29.9%
50-99	Deficit lieve	5-19.9%
100-199	Ottimale	< 5%
200-299	Più che ottimale	-
> 299	Possibile eccesso	-

Il monitoraggio della iodo-profilassi, indispensabile per verificare l'adeguatezza della iodoprofilassi, viene eseguito mediante i criteri enunciati nella tabella 4.3.

Tabella 4.3
Monitoraggio della profilassi iodica

Prevalenza del gozzo, clinica ed ecografica (in questo caso si parla di gozzo se il volume tiroideo è > 97° centile per fascia di età e sesso)
Ioduria (<i>cf</i> cap 12g) in campioni rappresentativi (espressa come mediana): la profilassi è adeguata se negli indagati è <ul style="list-style-type: none"> • < 50 µg/L in < 20% • e < 100 µg/L in < 50%.
TSH neonatale: ottimale se > 5 µUI/mL in < 3% dei nati
Dati della vendita del sale iodato sul territorio nazionale: è considerato ottimale il 90%
Monitoraggio del contenuto di iodio nelle confezioni di sale
Dati di prescrizione di metimazolo (indicatore dell'incidenza di ipertiroidismo)

La vendita del sale iodato in Italia, in confronto al sale non iodato, è ben lontana dall'ottimale per una iodo-profilassi efficace, pur dimostrando un *trend* in ascesa rispetto agli scorsi anni: dal 27% del 2003 al 44% del 2010 (e nella ristorazione collettiva dal 13% del 2009 al 20% del 2010)(dati OSNAMI).

Il TSH (*cf* cap 3a) è il principale, anche se non unico, fattore che regola proliferazione e funzione delle cellule tiroidee. L'aumento di volume della tiroide è conseguente alla replicazione di cellule follicolari, cui segue la formazione di nuovi follicoli (neogenesi follicolare). La formazione di nuovi follicoli determina un atteggiamento plurinodulare ed i tireociti diventano indipendenti dall'azione del TSH, sia sulla proliferazione che sulla secrezione. Il gozzo diventa plurinodulare, con noduli in parte non iodo-captanti in parte ipercaptanti (noduli scintigraficamente "caldi", *cf* cap 14c). Quando il numero o le dimensioni dei noduli caldi aumentano, il TSH viene soppresso e si configura il quadro di gozzo multinodulare "autonomo", nel quale la funzione non è più regolata dal TSH. Il quadro funzionale corrisponde inizialmente ad un ipertiroidismo subclinico e poi, se si elevano anche gli ormoni tiroidei, ad ipertiroidismo conclamato (*cf* cap 9) (figura 4.1).

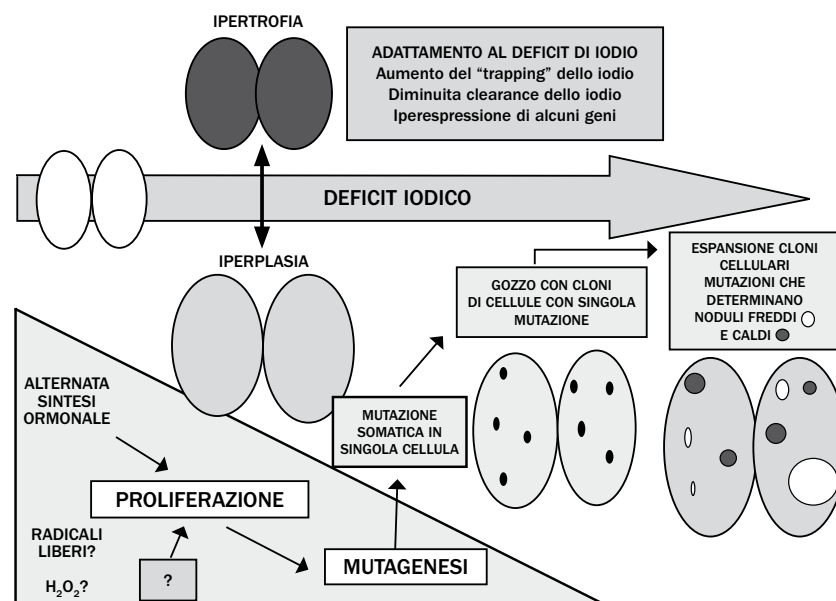


Figura 4.1
Meccanismo patogenetico della formazione dei noduli tiroidei

Patologie correlate alla iodocarenza

Le malattie da deficit dell'apporto iodico si manifestano, a seconda della gravità, della durata e del periodo di esposizione alla carenza iodica con quadri clinici diversi:

- nel feto: aborti, natimortalità, anomalie congenite;
- nel neonato: mortalità perinatale, gozzo, ipotiroidismo, cretinismo, ritardato sviluppo psicomotorio e mentale;
- nell'adolescente: gozzo, ipotiroidismo, ritardo mentale, ritardo dell'accrescimento;
- nell'adulto: gozzo plurinodulare con possibile ipertiroidismo subclinico in età avanzata.

Il gozzo viene classificato in tre gradi (tab 4.4).

Tabella 4.4
Classificazione in gradi del gozzo

Grado 0	Tiroide non palpabile
Grado 1	Tiroide palpabile, visibile solo durante la deglutizione o in cui siano presenti noduli, anche se non visibili né palpabili
Grado 2	Tiroide visibile anche in posizione normale del collo

Diagnosi

La diagnosi di gozzo in genere è **clinica**, mediante l'ispezione del collo (normoesteso ed in iperestensione) e la palpazione.

L'**ecografia tiroidea** (cfr cap 14a) ha apportato notevoli vantaggi, perché è in grado di:

- determinare il volume tiroideo (con buona accuratezza solo se la sonda lineare ha una lunghezza pari almeno al diametro longitudinale dei lobi e nei gozzi non molto voluminosi);
- identificare la presenza di eventuali noduli;
- identificare il gozzo nei maschi (in cui è spesso poco palpabile per la conformazione del collo) e nei casi in cui la tiroide è immersa nel mediastino anteriore.

La **funzione** è indagata dosando TSH (cfr cap 12a), FT₄ e FT₃ (cfr cap 12b): quest'ultimo è importante in caso di carenza iodica, perché FT₄ può essere ai limiti inferiori e FT₃ ai superiori e perché, quando il TSH è soppresso, è l'FT₃ ad essere più spesso elevato.

Lo **studio immunologico** va sempre eseguito mediante il dosaggio dei TPOAb (cfr cap 12c). Nei pazienti in età evolutiva o in caso di TSH elevato e TPOAb negativi, dosare anche i TgAb, che generalmente si manifestano più precocemente.

Il dosaggio della tireoglobulina (cfr cap 12e) non ha alcuna rilevanza diagnostica, risultando sempre elevata nel caso di tiroide aumentata di volume o nodulare, ad eccezione dei rarissimi casi di deficit dell'ormonogenesi (cfr sez IIc) quali quello della sintesi di tireoglobulina.

Ovviamente, noduli ecograficamente sospetti (cfr cap 14a) vanno sottoposti ad **agoaspirato** per lo studio citologico (cfr cap 14b).

Per la valutazione dell'estensione del gozzo, dei suoi rapporti con le strutture del collo, in particolare degli eventuali effetti sulla trachea, è richiesta **TC del collo e mediastino** (senza contrasto) (cfr cap 14e).

La **scintigrafia tiroidea** (cfr cap 14c) ha valore esclusivamente:

- per dimostrare noduli ipercaptanti se il gozzo provoca ipertiroidismo subclinico (TSH soppresso) (cfr cap 9): in questo caso si usa Tecnezio;
- in caso di sospetti difetti enzimatici congeniti (cfr sez IIc): in questo caso si usa ¹³¹I o ¹²³I.

La diagnosi di deficit iodico non può essere formulata nel singolo soggetto, perché la ioduria (cfr cap 12g) è molto variabile di giorno in giorno in base all'alimentazione ed è indicatore fondamentale esclusivamente dello stato nutrizionale iodico della popolazione in una data zona geografica (eseguendo la determinazione su un campione statisticamente rappresentativo).

Bibliografia

- Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 1989, 10: 125-35.
- Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia - a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev* 1995, 16: 411-26.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009, 30: 376-408.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 561-6.
- Panunzi C, Manca Bitti ML, Di Paolo A, et al. Goiter prevalence and urinary excretion of iodine in a sample of school age children in the city of Rome. *Ann Ist Super Sanità* 1998, 34: 409-12.
- Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica. GU 91 del 20 Aprile 2005, Legge 55 del 21 marzo 2005.
- Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Third edition, World Health Organization 2007.
- Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia presso l'Istituto Superiore di Sanità (sito web www.iss.it/osnami).
- International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (sito web www.icidd.org).
- INRAN - Istituto Nazionale di Ricerca sugli Alimenti e la Nutrizione (sito web www.inran.it).

5. Patologia nodulare tiroidea

Enrico Papini, Irene Misischi & PierPaolo Trimboli

Dati clinici

Definizione

Il nodulo tiroideo è un aumento di volume circoscritto della tiroide, ben delimitabile dal tessuto circostante. Può presentarsi come nodulo singolo o in forma multinodulare, nell'ambito di una ghiandola normale o di un gozzo. È frequentemente indipendente dal livello di funzione ghiandolare e dalla presenza di autoimmunità tiroidea.

Epidemiologia

I noduli tiroidei costituiscono un reperto clinico frequente, la cui **prevalenza è influenzata dalle modalità di indagine** (palpazione, tecniche di immagine, riscontro autoptico) **e dalle caratteristiche della popolazione** studiata (etnia, livello di apporto iodico, esposizione a fattori di rischio specifici).

La prevalenza di noduli palpabili nella popolazione generale è intorno al 5% ed **aumenta con l'avanzare dell'età** e nel **sexso femminile** (prevalenza F/M = 3-4/1).

La prevalenza dei noduli tiroidei non palpabili, diagnosticati a volte incidentalmente nel corso di esami strumentali del collo, è notevolmente maggiore (fino al 35% circa della popolazione generale, con punte del 60% circa nelle aree di endemia gozzigena).

Sulla base di una incidenza annuale vicina allo 0.1%, si può stimare che ogni anno in Italia vengano diagnosticati circa 60.000 nuovi casi di patologia nodulare tiroidea.

Etiopatogenesi

La **grande maggioranza** dei noduli è **benigna**, mentre circa il 5-7% dei casi è di natura maligna. La maggioranza delle lesioni maligne è rappresentata da tumori differenziati della tiroide, mentre costituiscono una minima parte i linfomi, i sarcomi e i tumori metastatici (tab 5.1) (*cf cap 6*).

Tabella 5.1
Classificazione anatomo-patologica della patologia nodulare tiroidea

Noduli non neoplastici		Iperplastici, colloido-cistici, degenerativi (gozzo nodulare). Infiammatori (tiroidite di Hashimoto e granulomatosa). Cisti semplici o emorragiche.	
Neoplasie	Benigne	Adenomi follicolari.	
	Maligne primitive	A partenza da cellule tiroidee	Carcinoma papillifero e sue varianti. Carcinoma follicolare. Carcinoma a cellule di Hürthle. Carcinoma scarsamente differenziato. Carcinoma midollare. Carcinoma anaplastico.
		A partenza da altre cellule	Linfoma primitivo della tiroide. Sarcoma, teratoma, altri tumori.
	Maligne secondarie	Metastasi tiroidee di neoplasie a partenza da altri organi.	

Manifestazioni cliniche

Sintomi

La **maggior parte** dei pazienti è **asintomatica** o presenta sintomi aspecifici. Talora la sintomatologia deve essere definita mediante esami di immagine, finalizzati allo studio delle altre strutture cervicali. Inoltre, in genere, **manca un chiaro rapporto fra la presenza di sintomi, locali o generali, e la natura benigna o maligna della lesione.**

Nei pazienti sintomatici alcuni elementi possono orientare la diagnosi (tab 5.2). Ricordare comunque che la **maggior parte dei carcinomi tiroidei differenziati** è sostanzialmente **asintomatica** ed è caratterizzata da **crescita relativamente lenta.**

Tabella 5.2
Orientamento diagnostico in base alla clinica

Clinica	Pensare a
Costrizione cervicale e dolenzia sfumate, raucedine o difficoltà a deglutire (senza vera disfagia)	Problemi delle strutture cervicali extra-tiroidee Reflusso gastroesofageo Stato di ansia
Comparsa improvvisa di tumefazione cervicale associata ad intenso dolore	Emorragia all'interno di un pre-esistente nodulo cistico
Dolore tiroideo spontaneo, esacerbato dalla palpazione e dalla deglutizione, e associato a sintomi generali di tipo influenzale	Tiroidite subacuta (<i>cfr cap 7</i>)
Crescita progressiva e mal delimitabile di un nodulo associata a dolorabilità locale	Escludere carcinoma anaplastico o linfoma primitivo della tiroide (<i>cfr cap 6b</i>)
Insorgenza insidiosa di sintomi da compressione delle strutture vitali del collo o da ostruzione dello stretto toracico superiore	Gozzo nodulare voluminoso (<i>cfr cap 4</i>) che tende ad immergersi oltre il giugulo. Escludere viraggio neoplastico.
Sintomi di invasione laringo-tracheale (tosse secca persistente, disфонia, disfagia vera per i solidi)	Fortemente sospetta per lesione maligna a comportamento aggressivo (tiroidea o extra-tiroidea) (<i>cfr cap 6</i>)

Sintomi di ipertiroidismo (*cfr cap 9*) possono essere riscontrati nei noduli caldi alla scintigrafia (*cfr cap 14c*), sia in fase tossica che pretossica. La **probabilità di malignità nei noduli tiroidei iperfunzionanti è estremamente bassa** e tali lesioni non necessitano di valutazione citologica (*cfr cap 14i*). Tuttavia, i gozzi multinodulari in autonomia funzionale ospitano sia lesioni "calde" sia lesioni "fredde", che devono essere adeguatamente tipizzate.

I noduli nei pazienti con morbo di Graves (*cfr cap 9*) o tiroidite di Hashimoto (*cfr cap 7*) devono essere gestiti clinicamente come negli altri pazienti.

Obiettività

I carcinomi differenziati (*cfr cap 6a*) di piccole dimensioni sono frequentemente privi di caratteri di allarme all'esame obiettivo. Tuttavia, nonostante il modesto valore predittivo, l'esame fisico del collo deve essere sempre accurato perché:

- la palpazione di un nodulo di **consistenza** dura, singolo o dominante, con caratteristiche chiaramente distinguibili dal resto della ghiandola, è fortemente suggestiva di una lesione tiroidea maligna;
- la presenza di **adenopatia** con caratteri patologici (per dimensioni, consistenza, fissità) nei compartimenti laterali o anteriori del collo è fortemente suggestiva di neoplasia metastatica (a partenza dalla tiroide o da altra struttura del distretto testa-collo).

Tabella 5.3
Caratteri obiettivi sospetti per malignità

Accrescimento del nodulo rapidamente progressivo (settimane/mesi)
Fissità e durezza del nodulo
Adenopatia cervicale con caratteri di sospetto
Disfonia (voce bitonale) con documentata paralisi di una corda vocale
Altri sintomi e segni compressivi locali: disfagia vera, dispnea, alterato circolo refluo dal collo

Indagini diagnostiche

L'inquadramento clinico deve comprendere il profilo ormonale tiroideo, l'ecografia tiroidea e (ove indicato) l'ago-aspirato eco-guidato.

Biochimica

Gli esami vanno scelti in base alla situazione clinica (tab 5.4): **non fare sempre tutto a tutti!**

Tabella 5.4
Uso ragionato degli esami biochimici

Quando	Cosa
Al riscontro della patologia nodulare	<ul style="list-style-type: none"> • sempre: TSH, FT₄, Ab anti-TPO, calcitonina (<i>cf</i>r cap 12 a,b,c,f); • nel sospetto clinico/ecografico di tiroidite cronica (<i>cf</i>r cap 7) con negatività di Ab anti-TPO (soprattutto nei giovani): Ab anti-Tg (<i>cf</i>r cap 12c); • in caso di TSH soppresso, per la definizione del grado e della natura della tireotossicosi (<i>cf</i>r cap 9): FT₃ e TRAb (<i>cf</i>r cap 12 b,d); • nel dubbio di adenoma paratiroideo a sede intra-tiroidea: PTH e calcemia.
Nel corso del <i>follow-up</i>	<ul style="list-style-type: none"> • in caso di eutiroidismo: TSH (<i>cf</i>r cap 12a); • in caso di terapia con levotiroxina: TSH e FT₄ (<i>cf</i>r cap 12 a e b); • in presenza di ipertiroidismo conclamato o subclinico (<i>cf</i>r cap 9): TSH, FT₃, FT₄ (<i>cf</i>r cap 12 a, b); • in presenza di calcitonina (<i>cf</i>r cap 12f) moderatamente elevata: ripetere la determinazione dopo l'esclusione di fattori interferenti. Se i valori vengono confermati, considerare test di stimolo con calcio (<i>cf</i>r cap 13b).
In caso di preparazione alla chirurgia per gozzo nodulare (<i>cf</i> r cap 4)	<ul style="list-style-type: none"> • calcitonina (<i>cf</i>r cap 12f), per evitare il rischio di trattamento chirurgico inadeguato in caso di riscontro istologico di carcinoma midollare (<i>cf</i>r cap 6b).

Esami Strumentali

- **Ecografia tiroidea** (*cfr cap 14a*)

È il principale esame di immagine per la definizione della patologia nodulare tiroidea grazie ad assenza di irraggiamento, ampia diffusione, rapidità di esecuzione e basso costo. Fornisce informazioni sulle caratteristiche generali della ghiandola (volume, profili, ecostruttura, ecogenicità, vascolarizzazione), sulla presenza di noduli tiroidei e loro numero, sede e dimensioni. La valutazione delle **caratteristiche ecografiche** del nodulo (ecogenicità, margini, microcalcificazioni, vascolarizzazione intra-lesionale) permette un' iniziale **stratificazione del rischio di malignità** della lesione (fig 5.1).



Figura 5.1
Caratteristiche ecografiche e rischio di malignità

È l'esame di **prima scelta** per l'inquadramento della patologia nodulare tiroidea, dopo il riscontro ispettivo o palpatorio, per decidere l'opportunità di una tipizzazione citologica della lesione (*cfr cap 14i*), per la stadiazione pre-operatoria delle lesioni maligne e per il *follow-up* a lungo termine dei noduli benigni.

Non è indicata come screening nella popolazione generale senza elementi clinici di sospetto.

Il ruolo delle nuove tecniche ecografiche nella pratica clinica (elastosonografia, ecografia 4D, mezzi di contrasto ecografici) (*cfr cap 14b*) richiede ancora una chiara definizione.

- **Ago-aspirato per esame citologico (FNA)** (*cfr cap 14h*)

Fornisce informazioni accurate sulla natura del nodulo e sul rischio di malignità della lesione, quantizzato dalla classificazione SIAPEC-IAP attualmente adottata nella referenziazione citologica (*cfr cap 14i*). Costituisce pertanto il **gold standard per l'indicazione chirurgica** nella patologia nodulare tiroidea.

La sua esecuzione, di regola sotto guida ecografica, è indicata nei pazienti con nodulo tiroideo che presentino elementi di rischio (tab 5.5).

Tabella 5.5
Condizioni associate a rischio elevato di malignità

Anamnestiche	<ul style="list-style-type: none"> • storia familiare di carcinoma midollare, MEN2 o carcinoma papillifero • pregressa irradiazione terapeutica coinvolgente la regione testa-collo o il torace superiore • età < 14 o > 70 anni • sesso maschile
Biochimiche	<ul style="list-style-type: none"> • elevati valori di calcitonina
Cliniche	<ul style="list-style-type: none"> • lesioni in accrescimento progressivo
Ecografiche (cfr cap 14a)	<ul style="list-style-type: none"> • marcata ipoecogenicità • margini spiculati • microcalcificazioni • vascolarizzazione caotica intra-lesionale • accrescimento extra-capsulare • adenopatia consensuale con caratteri patologici

La biopsia eco-guidata con ago tranciante per esame microistologico non è in genere raccomandata. Il suo uso è riservato alle lesioni cervicali sospette con caratteri non definiti da un ripetuto esame citologico su ago-aspirato.

La determinazione di marcatori immunocitochimici e molecolari sul cito-aspirato (cfr cap 16b) non è al momento indicata nella routine clinica e deve essere riservata a casi selezionati (lesioni follicolari, lesioni maligne di incerta natura).

• **Scintigrafia tiroidea (cfr cap 14c)**

L'esame scintigrafico deve essere eseguito nei soggetti con TSH soppresso o ai limiti inferiori della norma (TSH < 1 mUI/L) nel sospetto di:

- aree funzionalmente autonome;
- tiroidite subacuta (cfr cap 7);
- gozzo multinodulare (cfr cap 4) con sospette aree iperfunzionanti, per orientare l'ago-aspirato sulle aree non captanti.

• **Altri esami strumentali**

Le tecniche di immagine "pesanti" hanno un **impiego molto ristretto**.

- **TC e RMN (cfr cap 14e)** danno informazioni precise sui rapporti della ghiandola con gli altri organi del collo e il mediastino superiore. Sono pertanto indicate in alcuni casi (gozzo voluminoso o a crescita endotoracica, neoplasie localmente avanzate) per decidere nella fase pre-operatoria l'approccio terapeutico ottimale.
- La **PET** con ¹⁸F-FDG (cfr cap 14g.3) ha un impiego ristretto alla definizione dell'aggressività biologica ed al completamento della stadiazione pre-operatoria nelle neoplasie avanzate della tiroide (evidenziazione di metastasi occulte) (cfr cap 6).

Bibliografia

- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. AACE, AME, and ETA medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2010, 33: 1-50.
- British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. London: British Thyroid Association and Royal College of Physicians of London, 2007. http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf.
- European Federation of Cytology Societies. EFCS; 2007-2009. SIAPEC Consensus review. Available at: www.efcs.eu.
- Cooper DS, Doberty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19: 1167-214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 787-803.
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004, 351: 1764-71.
- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36: 707-35.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 1941-6.
- Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000: 71-86.
- Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001, 11: 2411-24.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: multicenter retrospective study. *Radiology* 2008, 247: 762-70.
- Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 27-31.
- Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003, 97: 90-6.
- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998, 8: 15-21.
- Wallaschofski H, Orda C, Georgi P, et al. Distinction between autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism by determination of TSH-receptor antibodies in patients with the initial diagnosis of toxic multinodular goiter. *Horm Metab Res* 2001, 33: 504-7.
- Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 450-5.
- Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, 30: 291-313.
- Ross DS. Overview of thyroid nodule. <http://www.uptodate.com> (ultimo accesso: 16-3-11).



6. Tumori Tiroidei

Tabella 6.1
Classificazione istologica dei tumori maligni della tiroide
 (adattata dalla classificazione istologica WHO 1988 e AFIP 1992)

A partenza da	Tipo	Varietà
Epitelio follicolare	Carcinoma papillare (PTC)	classico [°] variante follicolare [°] capsulato variante sclerosante diffusa [§] variante a cellule alte o colonnari [§]
	Carcinoma follicolare (FTC)	minimamente invasivo [°] ampiamente invasivo [§]
	Carcinoma oncocitario (a cellule di Hürthle)	minimamente invasivo [°] ampiamente invasivo [§]
	Carcinoma scarsamente differenziato	insulare [§] altre varianti [§]
	Carcinoma indifferenziato (anaplastico) ^{§§}	
	Altri tumori epiteliali	squamo-cellulare ^{§§} muco-epidermoide [§] mucinoso [§]
Cellule C parafollicolari	Midollare [§]	
Mista epitelio follicolare/parafollicolare		
Tessuto non epiteliale	Linfomi [§] Sarcomi ^{§§}	

[°] = basso grado di malignità; [§] = malignità intermedia; ^{§§} = alto grado di malignità

6a. Carcinomi differenziati

Carlo Cappelli & Andrea Frasoldati

Epidemiologia

Il carcinoma tiroideo differenziato (DTC) corrisponde a oltre il 90% delle neoplasie maligne della tiroide, con un'incidenza che nel nostro paese arriva a 20-25/10⁵/anno nella popolazione femminile e a 5-10/10⁵/anno in quella maschile. Si tratta di una neoplasia caratterizzata da una prognosi nel complesso assai favorevole (sopravvivenza a 10 anni ~ 90%), ma che presenta non raramente recidive loco-regionali.

Etiopatogenesi

- Riarrangiamento o amplificazione **genica** con attivazione del sistema tirosin-chinasi. In particolare, il PTC presenta alterazioni geniche attivanti la cascata delle MAP-chinasi, tra cui riarrangiamenti e mutazioni puntiformi dei geni *BRAF* (30-60% dei pazienti) e *RAS*. Nel FTC, oltre alle mutazioni di *RAS* e ai riarrangiamenti *PAX8-PPAR γ* , è stata descritta perdita di eterozigotità in numerose regioni cromosomiche. **NB:** tutte le alterazioni sopra descritte sono di tipo somatico, cioè identificate sul tumore: non esiste a tutt'oggi un test genetico su sangue periferico in grado di individuare soggetti a rischio aumentato di DTC.
- L'esposizione a **radiazioni ionizzanti** (a scopo terapeutico o incidentale) in età infantile è l'unico riconosciuto fattore di rischio ambientale (comparsa di DTC nel 5-10% dei bambini nelle aree esposte alla contaminazione post-Chernobyl nell'arco di 20 anni di *follow-up*).
- I soggetti con **familiari** affetti da carcinoma tiroideo presentano un rischio di malattia circa 10 volte superiore alla media.
- Nei paesi iodo-carenti sottoposti a programmi di **supplementazione iodica** è stato documentato un incremento dei casi di PTC ed una riduzione dei casi di FTC.

Aspetti clinici

Carcinoma papillare (PTC)

Epidemiologia: 80-85% dei tumori tiroidei, picco IV-V decade, F:M = 3:1

Presentazione clinica:

- spesso lesione di riscontro occasionale, clinicamente silente e non individuabile alla palpazione; nel ~ 50% dei casi diametro \leq 1 cm (microcarcinoma);
- multifocalità 20-30%;
- metastasi:
 - linfonodali 30-50%;
 - a distanza ~5%;
- recidive loco-regionali 10-20%;
- sopravvivenza a 10 anni 90-95%;
- varianti istologiche: alcune sono aggressive (tabella 6a.1).

Diagnosi: citologica nella maggior parte dei casi (*cf* cap 14*i*). Il referto citologico tipico corrisponde a TIR 4-5, ma sono possibili quadri di atipia citologica indeterminata (TIR 3). Rari i falsi negativi. Non infrequente la diagnosi occasionale istologica di microcarcinomi in pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia benigna (gozzo nodulare *cf* cap 4, m. di Graves *cf* cap 9).

Tabella 6a.1
Varianti istologiche del carcinoma papillare

Variante	Frequenza	Caratteristiche
Capsulata	5-7%	Capsula connettivale che circonda interamente la neoplasia. Prognosi ulteriormente favorevole rispetto alle forme classiche.
Follicolare	5-10%	Architettura follicolare associata alle tipiche atipie nucleari del PTC. Prognosi buona, sovrapponibile a quella delle forme classiche.
Sclerosante diffusa	2-4%	Colpisce in genere individui giovani e pone problemi di diagnosi differenziale con la tiroidite cronica di Hashimoto (<i>cf</i> cap 7). In genere si manifesta con coinvolgimento linfonodale. Metastasi a distanza più frequenti che nelle forme classiche.
A cellule alte	5-7%	Maggiormente aggressivo rispetto alle forme classiche, con maggiore frequenza di recidive loco-regionali e metastasi a distanza.
A cellule colonnari	1-2%	Colpisce in genere individui anziani; prognosi peggiore rispetto alle forme classiche.

Carcinoma follicolare (FTC)

Incidenza: picco V-VII decade.

Presentazione clinica:

- tumore solitamente monofocale e > 2-3 cm;
- metastasi:
 - linfonodali 10-15%;
 - a distanza 10-15%;
- sopravvivenza a 10 anni: 80-85%;
- varianti istologiche:
 - minimamente invasivo (basso rischio);
 - ampiamente invasivo (rischio elevato).

Diagnosi: diagnosi **citologica non possibile** (*cf* cap 14*i*); il quadro citologico più frequente è quello della “proliferazione (o neoformazione) follicolare” (TIR 3). Possibili falsi negativi (TIR 2). Diagnosi **istologica** basata sul riscontro di foci di invasione vascolare e/o superamento della capsula tumorale.

Carcinoma a cellule di Hürthle (o a cellule ossifile o oncocitarie)

Incidenza: picco VI-VII decade.

Presentazione clinica:

- tumore solitamente monofocale e di dimensioni > 2-3 cm;
- le cellule neoplastiche non sono in genere sensibili al radioiodio;
- metastasi:
 - linfonodali 15-20%;
 - a distanza: 15-20%.
- sopravvivenza a 10 anni: 70-80%;
- varianti istologiche:
 - minimamente invasivo (basso rischio);
 - ampiamente invasivo (rischio elevato).

Diagnosi: la citologia (*cf* cap 14i) non è in grado di stabilire la malignità della lesione; il referto citologico tipico è di neof ormazione a cellule di Hürthle (TIR 3). Le cellule ossif ile costituiscono un reperto abituale di quadri benigni (come ad es. la tiroidite di Hashimoto, *cf* cap 7) e non costituiscono un indicatore specifico della neoplasia. Come nel caso del FTC, la diagnosi è istologica.

Persistenza e/o recidiva locoregionale

Frequenza: ~ 20%. Rischio più elevato nel caso di varianti istologiche più aggressive, tumore primitivo > 3 cm e/o multifocale e/o con estensione extra-capsulare, e/o con metastasi linfonodali.

Diagnosi. La recidiva loco-regionale si manifesta solitamente entro i primi 3 anni dall'intervento e rappresenta più propriamente una persistenza di malattia; tuttavia, recidive locali sono descritte anche a 15-20 anni dalla tiroidectomia. Si distinguono due possibilità:

- recidive linfonodali localizzate nei compartimenti cervicali centrali (livelli VI e VII) o laterali (II-V) del collo (~90%)(fig 14a.1);
- recidive nei tessuti molli extra-tiroidei e delle vie aeree e digestive. Si tratta in genere di lesioni che si osservano nel decorso di tumori poco differenziati, altamente aggressivi, e spesso già in fase metastatica avanzata. In questi casi è indispensabile l'impiego di TC/RMN/¹⁸F-FDG-PET (*cf* cap 14g) e la valutazione delle vie aeree mediante laringoscopia o tracheo-broncoscopia (*cf* cap 14f).

Metastasi a distanza

Frequenza: presenti nel 10-15% dei pazienti affetti da DTC, sono comunque compatibili con lunghe sopravvivenze.

Localizzazione: nel 90-95% dei casi a polmone e osso; cute, SNC e fegato costituiscono sedi meno frequenti, associate in genere a quadri estremamente avanzati di malattia.

Presentazione clinica:

- le lesioni polmonari si manifestano tipicamente come micronoduli diffusi iodo-captanti, spesso non evidenziabili con radiografia *standard* del torace. Nei pazienti di età ≥ 45 anni, assumono carattere macronodulare, più spesso con comportamento evolutivo;
- le metastasi ossee possono presentarsi come piccole lesioni evidenziate dalla WBS, o come ampie lesioni osteolitiche o produttive.

Diagnosi:

- valori in genere assai elevati (> 500-1000 ng/mL) di Tg (*cf* cap 12e), rilevabili sia in sospensione sia in corso di trattamento con L-T₄;
- positività alla WBS post-dose ablativa nei 2/3 dei casi (*cf* cap 14g.1);
- in circa un terzo dei casi sono non iodo-captanti (perché la perdita di espressione di NIS, *cf* cap 2, è la prima tappa nella progressiva sdifferenziazione), rendendo necessarie altre tecniche di *imaging* (es. TC, RMN, scintigrafia ossea, ¹⁸F-FDG-PET, PET con ⁶⁸Ga-DO-TATOC) (*cf* cap 14g).

Classificazione clinico-prognostica

La conoscenza dei principali fattori che influenzano la prognosi del paziente con DTC (tabella 6a.2) ha condotto alla formulazione di **sistemi di classificazione prognostica**, che consentono di identificare pazienti caratterizzati da un diverso profilo di rischio.

Tabella 6a.2
Fattori prognostici del DTC

Fattore	Significato
Età	Il tasso di mortalità specifico per malattia è maggiore dopo la quinta decade. Il tasso di recidiva loco-regionale di malattia è più elevato nei soggetti più anziani.
Dimensioni	Mortalità e recidive di malattia sono più frequenti per tumori con diametro > 4 cm.
Estensione della malattia	L'invasione dei tessuti circostanti (utilizzando il sistema pTNM, <i>cf</i> cap 25) si correla ad una maggiore aggressività: <ul style="list-style-type: none"> • la presenza di metastasi loco-regionali indica maggiore probabilità di recidiva di malattia (ma non si correla ad aumentata mortalità); • la presenza di metastasi a distanza incrementa il tasso di mortalità di oltre 50 volte.
Tipo e varianti istologiche	Il FTC ha mortalità circa 3 volte superiore al PTC. Alcune varianti istologiche del PTC presentano maggiore aggressività.
Genetica	Nel PTC, la mutazione di <i>BRAF</i> si correla a maggiore aggressività, maggior frequenza di invasione extra-tiroidea, metastasi linfonodali e recidiva tumorale.

La classificazione più utilizzata su scala mondiale è quella proposta dall'*American Joint Committee for Cancer (AJCC)*, basata su stadiazione pTNM ed età (*cf* cap 25). Tale classificazione ha alcuni limiti: nei pazienti ≤ 45 anni non fornisce una stima accurata del rischio di recidiva loco-regionale e tende a sottovalutare il rischio di mortalità tumore-specifica con metastasi a distanza e/o con fattori di rischio non inclusi nel pTNM. Per questo motivo, presso alcuni centri specialistici vengono impiegati sistemi alternativi di classificazione del rischio (tabella 6a.3).

Tabella 6a.3
Sistemi di classificazione prognostica

AMES (<i>Age, Metastases, Extent, Size</i>)	
Basso rischio <ul style="list-style-type: none"> • pazienti più giovani (uomini < 41 anni, donne < 51 anni), senza metastasi a distanza; • pazienti più anziani con PTC intra-tiroideo o FTC minimamente invasivo, di diametro < 5 cm e senza metastasi a distanza. 	Alto rischio <ul style="list-style-type: none"> • tutti i pazienti con metastasi a distanza; • pazienti più anziani con PTC caratterizzato da superamento capsulare o FTC ampiamente invasivo e neoplasia di diametro ≥ 5 cm.
MACIS (<i>Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size</i>) Punteggio totale = [3.1 (se età ≤ 39 anni) o 0.08 x età (se età ≥ 40 anni)] + [0.3 x diametro neoplasia (in cm)] + [1 (se resezione non completa) + 1 (se localmente invasivo) + 3 (se metastasi a distanza)]	
Gruppo 1: MACIS < 6.0	Gruppo 3: MACIS = 7.0-7.99
Gruppo 2: MACIS = 6.0-6.99	Gruppo 4: MACIS ≥ 8.0

NB: l'inquadramento prognostico del paziente con DTC è un concetto dinamico suscettibile di variazioni nel corso del *follow-up* post-chirurgico, sulla base dei dati ottenuti dalla diagnostica strumentale e di laboratorio.

Stadiazione pre-chirurgica

L'intervento chirurgico deve essere preceduto da una stadiazione della malattia, utile a definire il tipo di intervento (tabella 6a.4).

Tabella 6a.4
Stadiazione pre-chirurgica

Cosa	Quando e perchè
Ecografia della regione cervicale (cfr cap 14a)	Sempre per la valutazione di: <ul style="list-style-type: none"> • dimensioni della lesione neoplastica; • sede e rapporti con la capsula tiroidea; • presenza di altre lesioni tiroidee focali di rilievo, anche di natura benigna; • presenza o assenza di linfonodi sospetti nei compartimenti centrali (livelli VI e VII) e latero-cervicali (livelli II-V).
Ago-biopsia eco-guidata dei linfonodi sospetti (cfr cap 14h)	Eventuale, con misurazione intra-lesionale di Tg.
TC collo/torace con mdc (cfr cap 14e)	Nei casi di sospetta estensione mediastinica della neoplasia e/o di infiltrazione di organi cervico-mediastinici (trachea, laringe, esofago).
¹⁸F-FDG-PET (cfr cap 14g.3)	Nei casi con evidenza cito-istologica di scarsa differenziazione o sospetto/evidenza di metastasi a distanza.
Dosaggio Tg (cfr cap 12e)	Individuare pazienti con Tg indosabile in assenza di Ab anti-Tg.
Valutazione collegiale del paziente con l'equipe chirurgica	Definire l'intervento appropriato nei casi di maggiore complessità.

Stadiazione post-chirurgica

Ecografia cervicale (cfr cap 14a): da eseguire preferibilmente ad almeno 2 mesi di distanza dall'intervento.

Scintigrafia totale corporea (WBS) (cfr cap 14g.1): da eseguire a 3-7 giorni di distanza dalla somministrazione della dose ablativa di ¹³¹I.

Misurazione dei livelli di **tireoglobulina** (cfr cap 12e): da eseguire in condizioni di sospensione della terapia sostitutiva con L-tiroxina (da 21-28 giorni) o dopo stimolazione farmacologica con rhTSH (cfr cap 13a).

NB: il dosaggio dei livelli di Tg ha significato solo in assenza di anticorpi circolanti anti-Tg (falsi negativi).

NB: i livelli sierici di Tg pre-trattamento ablativo risentono del tipo di chirurgia praticata:

- in caso di tiroidectomia totale, i livelli di Tg possono corrispondere a 1-5 ng/mL;
- in caso di tiroidectomia "near-total" i livelli di Tg risultano mediamente più elevati (15-30 ng/mL).

TC torace con mdc (cfr cap 14g.2) e/o **¹⁸F-FDG-PET** (cfr cap 14g.3) vanno eseguite:

- nei casi a rischio prognostico intermedio/elevato (varianti aggressive del PTC);
- nel carcinoma a cellule di Hürthle (non capta ¹³¹I);
- quando WBS è negativa e Tg elevata (es. > 20 ng/mL);
- quando Tg è indosabile ma inattendibile e c'è sospetto clinico di secondarietà.

Follow-up

Ecografia cervicale (cfr cap 14a)

Riveste un ruolo fondamentale, soprattutto nei pazienti a basso rischio sottoposti ad intervento parziale (emitiroidectomia) e nei pazienti sottoposti a tiroidectomia ma non al successivo trattamento ablativo.

- Indaga eventuali recidive e/o persistenze cervicali di malattia nella loggia tiroidea.
- Valuta le stazioni linfonodali.

Timing: in tutti a 3-6 mesi dall'intervento e successivamente:

- se basso rischio: a 18-24 mesi;
- se alto rischio: ogni 6-12 mesi.

Tireoglobulina sierica (cfr cap 12e)

Può essere misurata in condizioni:

- basali;
- dopo stimolazione esogena mediante impiego di rhTSH (cfr cap 13a);
- dopo stimolazione endogena mediante sospensione della terapia sostitutiva con tiroxina.

NB: la presenza di anticorpi anti-Tg (cfr cap 12c) è in grado di indurre falsi negativi.

NB: le neoplasie caratterizzate da aspetti scarsamente differenziati possono perdere la capacità di sintetizzare e/o secernere Tg. Il 5-10% dei pazienti presenta già in fase pre-chirurgica valori di Tg indosabili in assenza di anticorpi anti-Tg.

Scintigrafia totale corporea con ¹³¹I (cfr cap 14g.1)

Viene eseguita in condizioni di ipotiroidismo o dopo somministrazione di rhTSH (cfr cap 13a), con l'impiego di una dose traccia (2-5 mCi) di ¹³¹I.

Finalità:

- verificare l'avvenuta siderazione del residuo;
- svelare/escludere aree iodo-captanti compatibili con secondarietà.

NB: la sensibilità della ¹³¹I-WBS dopo dose traccia è nettamente inferiore a quella dopo dose terapeutica di ¹³¹I. L'impiego di tale metodica nel corso del *follow-up* è oggi limitata e viene di solito riservata a casi selezionati.

Timing dei controlli e scelta delle indagini

La verifica dell'efficacia del trattamento ablativo viene in genere condotta ripetendo ecografia e misurazione di Tg (basale e dopo stimolazione) a 6-12 mesi dopo la terapia con ¹³¹I:

- US negativa e Tg stimolata indosabile indicano completa ablazione del residuo e assenza di malattia rilevabile;
- in presenza di Tg non negativizzata è probabile una persistenza loco-regionale di malattia.

I passi successivi vengono stabiliti in base al rischio prognostico del paziente, che deve essere progressivamente aggiustato sulla base dei diversi dati di cui via via si dispone. Possono essere identificati alcuni paradigmi clinici principali (tabella 6a.5 e *flow-chart* al cap 22c).

Tabella 6a.5
Follow-up in relazione alla stratificazione del rischio

Categoria	Follow-up	Terapia
Rischio basso-intermedio (es. pT1-2, N0-1, M0, senza varianti istologiche aggressive) con dati negativi a 12 mesi dal trattamento ablativo con ¹³¹ I	A bassa intensità (18-24 mesi), mediante determinazione di Tg basale + ecografia.	Posologia di L-T4 di tipo sostitutivo o blandamente TSH-soppressivo, tale da mantenere i livelli di TSH ~ 0.5 µU/mL.
Elevati livelli di Tg e metastasi iodo-captanti alla WBS	Elemento prognostico favorevole è il riscontro nel corso dei successivi trattamenti radiometabolici della negativizzazione (o della netta riduzione) dei livelli di Tg e della captazione scintigrafica. Controlli clinico-strumentali a cadenza annuale.	Candidati a ulteriori trattamenti con ¹³¹ I. Tale provvedimento deve essere considerato anche nei casi di persistenza oltre i 24-36 mesi dal trattamento ablativo di un titolo elevato di anticorpi anti-Tg. Trattamento con L-T4 di tipo TSH-soppressivo, con valori <i>target</i> di TSH ≤ 0.1 µU/mL, FT ₃ e FT ₄ nei limiti di norma. La dose di L-T4 varia in funzione di peso corporeo ed età: <ul style="list-style-type: none"> • nei giovani 2.5 µg/kg/die; • negli adulti 1.5-2.5 µg/kg/die; • negli anziani 1.2-1.8 µg/kg/die (in relazione al rischio cardiovascolare).
Pazienti con elevati livelli circolanti di Tg senza evidenza di metastasi iodo-captanti alla WBS	Esecuzione di ¹⁸ F-FDG-PET (<i>cf. cap 14g.3</i>), per escludere che i livelli di Tg siano espressione di metastasi a distanza (non rilevate alla WBS per de-differenziazione del tessuto neoplastico).	Trattamento con L-T4 come sopra
Pazienti con rischio prognostico elevato (neoplasie con varianti istologiche a più elevata aggressività, aspetti di scarsa differenziazione, marcata invasività locale) con negatività di Tg/WBS/US	Indicate in fase di stadiazione e <i>follow-up</i> altre tecniche di <i>imaging</i> (es. TC, RM, ¹⁸ F-FDG-PET, <i>cf. cap 14g.2 e 14g.3</i>). Lo studio con ¹⁸ F-FDG-PET ha anche un significato prognostico: la presenza di metastasi non iodo-captanti ma evidenziate mediante ¹⁸ F-FDG-PET indica una de-differenziazione del tessuto neoplastico ed una probabile rapida progressione della malattia. Nei pazienti con ¹⁸ F-FDG-PET positiva per metastasi a distanza e WBS negativa, è proponibile studio con PET/TC con ⁶⁸ Ga-DOTATOC, al fine di esplorare la possibilità di trattamenti radiofarmacologici alternativi.	Trattamento con L-T4 come sopra

Bibliografia essenziale

- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumours*. 2nd edition. No. 11 in: *International histological classification of tumours*, World Health Organization. Springer-Verlag, Berlin, 1988.
- Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Tumours of the thyroid gland*. In: *Atlas of tumour pathology*, 3rd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1992.
- Nikiforova MN, Nikiforov YE. *Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis*. *Exp Rev Mol Diagn* 2008, 8: 83-95.
- Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. *Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36: 753-78.
- Carling T, Udelsman R. *Thyroid tumors*. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008: pp 1663-82.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer, New York, 2010: pp 87-96.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid* 2009, 19: 1-48.
- Hung-Hin Lang B, Lo C-Y, Chan W-F, et al. *Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison*. *Ann Surg* 2007, 245: 366-78.

6b. Carcinoma midollare ed altri tumori

Nadia Cremonini & Erica Solaroli

Carcinoma midollare sporadico e familiare

Dati Clinici

Tumore maligno, che origina dalle cellule parafollicolari C della tiroide, derivanti dalla cresta neurale, secernenti calcitonina.

Epidemiologia

Rappresenta il 5-8% dei tumori maligni della tiroide.

- Forma **sporadica**: 70-80% dei casi, con lieve prevalenza nel sesso femminile (F:M = 1.5:1);
- Forma **familiare**, nel 20-30% dei casi:
 - come **patologia isolata** (FMTC – carcinoma midollare della tiroide familiare), ora considerata una variante della MEN 2A, con penetranza molto bassa di feocromocitoma e iperparatiroidismo;
 - come **componente di neoplasia endocrina multipla** (MEN 2A, MEN 2B) (tab 6b.1).

In tutte le MEN 2 l'MTC presenta elevata penetranza, con espressione clinica maggiore del 90% dei casi a 50 anni.

Tabella 6.b.1.
Manifestazioni cliniche e loro prevalenza nelle sindromi MEN 2

Sindrome	Frequenza	Caratteri clinici
MEN 2A	~55-60%	MTC (~100%). Feocromocitoma (40-50%). Iperparatiroidismo (20-30%). Varianti: <ul style="list-style-type: none"> • con lichen cutaneo amiloidosico (segno precoce e patognomonico di MEN 2A); • con malattia di Hirschprung.
FMTC	~35-40%	MTC (100%). Variante: <ul style="list-style-type: none"> • con malattia di Hirschprung.
MEN 2B	~5-10%	MTC (100%). Feocromocitoma (~50%). <i>Habitus</i> marfanoide, neuromi mucosi, ganglioneuromatosi tratto gastro-enterico, ipertrofia dei nervi corneali.

Eziopatogenesi

Forme **sporadiche**: una mutazione somatica (presente quindi solo nel tumore) del proto-oncogene *RET* (*cf. cap 16a*) è stata riscontrata in una percentuale che non eccede il 40% dei casi. Forme **familiari**: mutazioni germinali puntiformi di *RET*, trasmesse con carattere autosomico dominante.

Manifestazioni cliniche

Forma sporadica. Insorge tra 5° e 6° decade, in genere come **nodulo** tiroideo singolo (forme multiple sono presenti fino al 20% dei casi), raramente nell'ambito di gozzo multinodulare.

Alla diagnosi, sono già presenti **metastasi** linfonodali nel 50-75% dei pazienti con MTC clinicamente evidente, e metastasi a distanza nel 10-20% dei pazienti (fegato, polmone, osso e, con minore frequenza, encefalo, cute).

Forma familiare. È **multifocale** in circa il 75% dei casi, associata a iperplasia delle cellule C, che è considerata lesione pre-neoplastica (non ancora definito il suo significato nelle forme sporadiche). Ha insorgenza **più precoce** rispetto alla forma sporadica:

- MEN 2A: manifestazione clinica tra 3° e 4° decade, rara prima dei 10 anni; la presenza di lichen cutaneo amiloidosico è associata solo a mutazioni del codone 634, e la malattia di Hirschsprung a mutazioni dei codoni 609, 611, 618, 620, ma è stata descritta in poche famiglie (*cfr cap 16a*);
- FMTC: insorgenza più tardiva rispetto a MEN 2A e MEN 2B e decorso clinico più favorevole;
- MEN 2B: forma più rara ed aggressiva con sviluppo di MTC in età infantile; spesso i pazienti con MEN 2B non hanno familiarità per la sindrome: in oltre il 50% dei pazienti la sindrome è dovuta a una mutazione germinale *de novo* di *RET*.

Metastasi linfonodali sono presenti:

- se MTC < 1 cm nel 20-30%;
- se MTC di 1-4 cm nel 50%;
- se MTC > 4 cm sino al 90%;
- se la lesione è palpabile, la metastatizzazione alla catena linfonodale latero-cervicale controlaterale raggiunge il 40%.

La mortalità nella MEN 2 è legata alla presenza di MTC metastatico.

Per tutte le forme, in presenza di livelli molto elevati di calcitonina può essere presente **diarrea**.

Prognosi e sopravvivenza

I fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza sono: stadio della malattia alla diagnosi, età del paziente alla diagnosi, estensione del trattamento chirurgico iniziale. Le metastasi a distanza rappresentano il principale fattore prognostico per la sopravvivenza.

Per tutte le forme di MTC, in base alla 6° edizione della stadiazione AJCC (*cfr cap 25*), di recente è stata riportata una sopravvivenza complessiva a 5 anni:

- stadio I = 100%;
- stadio II = 99%;
- stadio III = 96%;
- stadio IV = 82%.

Diagnostica biochimica

All'esordio

- Calcitonina (CT) (*cfr cap 12f*) su siero (sensibilità 98%). Attenzione a:
 - condizioni che danno falsi positivi di CT (*cfr cap 3e*);
 - i bambini < 3 anni possono presentare valori fisiologicamente superiori a quelli dell'adulto.
- Nei casi dubbi (citologia non diagnostica, CT su liquido di lavaggio non dirimente), e per CT 10 ÷ 100 pg/mL, può essere effettuato test con calcio gluconato (*cfr cap 13b*).
- CEA.

Una volta posta diagnosi di MTC:

- effettuare *screening* biochimico per:
 - iperparatiroidismo: calcemia + albuminemia (o calcemia ionizzata), PTH;

- feocromocitoma: metanefrina e normetanefrina su plasma o su urine 24 ore;
- ricerca di mutazioni di *RET* (cfr cap 16a).

Nel follow-up

Dosare calcitonina e CEA dopo 2-3 mesi dall'intervento:

- se CT non dosabile: ripeterla ogni 6 mesi per i primi 2-3 anni, poi ogni 12 mesi;
- se CT elevata: ripeterla ogni sei mesi per valutare il tempo di raddoppio, che correla con progressione di malattia e sopravvivenza;
- il contemporaneo aumento di CEA con riduzione di CT è indice di de-differenziazione neoplastica.

Esami strumentali

- Esame citologico di materiale ago-aspirato (FNA, cfr cap 14b) dal nodulo (sensibilità variabile, 63-80%, con i valori maggiori ottenuti se effettuata immunocitochimica per CT).
- FNA con dosaggio di CT su liquido di lavaggio del nodulo/linfonodo: aumenta sensibilità e specificità.
- Ecografia della regione del collo (cfr cap 14a).
- TC collo/mediastino (cfr cap 14e).
- Se si sospettano metastasi a distanza (calcitonina > 150 pg/mL) (cfr cap 14g): TC torace, ecografia/RM con mdc epatica, RM pelvi e rachide, scintigrafia ossea, ¹⁸F-FDG PET, ¹⁸F-DOPA-PET.

Criteri diagnostici

Valore predittivo positivo della CT sierica basale per la diagnosi di MTC:

- 20-50 pg/mL = 8.3%;
- 50-100 pg/mL = 25%;
- > 100 pg/mL = 100%.

Per valore predittivo positivo del test calcio gluconato cfr cap 13b.

Nel post-operatorio valori di CT basali e stimolati:

- non dosabili sono espressione di remissione nel 97% dei casi;
- < 150 pg/mL sospetti per diffusione loco-regionale;
- > 150 pg/mL sospetti per metastasi a distanza.

Bibliografia

Kloos R, Eng C, Evans D, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 19: 565-612.

Pacini E, Castagna MG, Cipri C, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010, 22: 475-85.

Bostrom S, Grant C, Thompson G, et al. Need for a revised staging consensus in medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2009, 144: 663-9.

Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2009, 5: 35-44.

Toledo SPA, Lourenco DM, Santos MA, et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics* 2009, 64: 699-706.

Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 450-5.

Carcinoma anaplastico

Dati Clinici

Epidemiologia

Rappresenta meno del 2% di tutte le neoplasie maligne della tiroide, con prognosi peggiore rispetto alle altre neoplasie tiroidee.

Incidenza: 2/1.000.000 per anno, maggiore nelle aree di endemia gozzigena, con picco alla VI-VII decade; rapporto F:M = 1.2-3:1.

Eziopatogenesi

Insorge su pregresso gozzo o carcinoma differenziato.

Manifestazioni cliniche

Massa voluminosa (> 6 cm), fissa, di consistenza lignea, in rapida crescita.

Sintomatologia da compressione e/o invasione diretta delle strutture adiacenti (muscoli, trachea, esofago e/o laringe).

Alla diagnosi oltre il 50% dei pazienti presenta estensione extra-tiroidea della neoplasia, metastasi linfonodali e a distanza (più frequenti a livello polmonare e osseo).

Prognosi e sopravvivenza

Generalmente prognosi severa.

Fattori prognostici:

- favorevoli: età alla diagnosi < 45 anni, neoplasia confinata alla tiroide (< 14% dei pazienti), possibilità di terapia chirurgica per la malattia con estensione solo loco-regionale;
- sfavorevoli: età anziana, lesione primitiva > 7 cm, metastasi a distanza.

La sopravvivenza a 5 anni, secondo la 6° edizione AJCC (*cf*r cap 25), è:

- stadio IVA = 22.9%;
- stadio IVB = 10.1%;
- stadio IVC = 0%.

Diagnostica

Biochimica

Tireoglobulina (*cf*r cap 12e): non utile per diagnosi e *follow-up*.

Emocromo, calcemia, TSH.

Strumentale

Ecografia collo (*cf*r cap 14a).

FNA (*cf*r cap 14h).

TC per *staging* (encefalo, collo, torace, addome) (*cf*r cap 14g.2), tracheoscopia, esofagoscopia (*cf*r cap 14f); eventuale ¹⁸F-FDG-PET (*cf*r cap 14g.3), scintigrafia scheletro.

Criteri diagnostici

Esordio clinico.

Presenza nella citologia di cellule fusate o giganti, atipia cellulare e nucleare severa, elevata percentuale di mitosi e aree di necrosi.

Bibliografia

Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003, 15: 78-83.

Chen J, Tward J, Shrieve D, et al. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. *Am J Clin Oncol* 2008, 31: 460-4.

Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. NCCN clinical practice in oncology: thyroid carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw* 2010, 8: 512-30.

Pitt SC, Moley JF. Medullary, anaplastic and metastatic cancers of the thyroid. *Semin Oncol* 2010, 37: 567-79.

Linfoma tiroideo

Dati Clinici

Epidemiologia

Rappresenta 0.5-5% delle neoplasie tiroidee, 1-2.5% di tutti i linfomi.

Insorge tra la V e l'VIII decade, picco di incidenza 60-69 anni.

Eziopatogenesi

Il 50-60% dei pazienti ha tiroidite di Hashimoto. Il 98% è rappresentato da linfoma non Hodgkin (78% a grandi cellule B, 10% MALT, 10% follicolare) e il 2% da linfoma di Hodgkin.

Manifestazioni cliniche

Massa in rapido accrescimento, con ostruzione da compressione di trachea ed esofago (20-30% dei casi).

Sintomi generali in < 15% dei casi: febbre, prurito, sudorazioni notturne, decremento ponderale.

Eutiroidismo nel 53%, ipotiroidismo nel 44% e ipertiroidismo subclinico nel 3% dei pazienti.

Fattori prognostici sfavorevoli: sottotipo istologico, dimensioni > 10 cm, stadio avanzato, accrescimento rapido, estensione al mediastino, età avanzata.

Diagnostica

Biochimica

Emocromo, LDH, β_2 -microglobulina, TSH, TgAb, TPOAb, funzionalità epatica, funzionalità renale, HIV, HBV, HCV.

Strumentale

Ecografia (*cf* cap 14a).

FNA per orientamento diagnostico (*cf* cap 14h).

Biopsia per istotipo e stadiazione.

TC o RM collo, mediastino per estensione loco-regionale, TC *total body* per stadiazione (*cf* cap 14g.2).

Criteri diagnostici

Pazienti in età avanzata con massa in rapido accrescimento, in diagnosi differenziale con carcinoma anaplastico.

Bibliografia

Hwang YC, Kim Ty, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J* 2009, 56: 399-405.

Joshi A, Chan J, Brunch G, et al. Thyroid lymphoma and airway obstruction. Is there a rationale for surgical management? *Int J Clin Pract* 2009, 63: 1647-52.

Metastasi tiroidee

Rare e principalmente di riscontro autoptico (2-3%). Dopo l'introduzione di ^{18}F -FDG-PET il riscontro è più frequente nel corso del *follow-up* delle neoplasie primitive.

Derivano soprattutto da carcinoma renale, polmonare, mammario, gastroenterico, ma possono metastatizzare alla tiroide anche carcinoma del nasofaringe, coriocarcinoma, osteosarcoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, melanoma, neoplasie neuroendocrine.

Sono in genere asintomatiche; è raro il riscontro di massa palpabile, o sintomi da compressione/infiltrazione delle strutture peri-tiroidee.

Esami strumentali:

- ecografia collo (*cfr cap 14a*);
- FNA (*cfr cap 14b*);
- TC o RM collo/mediastino (se sospetta infiltrazione di strutture peri-tiroidee) (*cfr cap 14g.2*).

Bibliografia

Lee H, Chen F, Lo C, et al. Metastasis of gastric carcinoma to thyroid and lung: a case report and review of literature. *J Zhejiang Un Sci* 2010, 11: 542-6.

Pitt SC, Moley JF. Medullary, anaplastic and metastatic cancers of the thyroid. *Semin Oncol* 2010, 37: 567-79.

7. Tiroiditi

Mauro Maccario & Michele Zini

Disomogeneo gruppo di quadri patologici/disordini clinici tiroidei ad **eziologia infiammatoria**.

Tiroidite infettiva (suppurativa)

Eziologia: flogosi acuta, suppurativa (ascesso, flemmone tiroideo) da causa più frequentemente batterica (Streptococco o Stafilococco; più frequente in età pediatrica) o fungina o da Pneumocisti (in individui immuno-compromessi). L'infezione è per via ematogena o per contiguità.

Clinica: compromissione ascessuale del parenchima tiroideo con edema cervicale, importante dolore spontaneo e dolorabilità, febbre e relativo corredo sintomatologico. Rara ma possibile una tireotossicosi di breve durata, spesso subclinica (*cf. cap 9*). È potenzialmente letale se non riconosciuta e trattata adeguatamente; può cronicizzare.

Diagnosi: aumento dei parametri di flogosi (VES, PCR, leucocitosi).

Tiroidite subacuta (granulomatosa o di De Quervain)

Eziologia: flogosi acuta o subacuta a localizzazione spesso focale, da causa presumibilmente virale.

Clinica: dolore spontaneo o alla palpazione in regione tiroidea. Le forme focali hanno carattere spesso migrante, con interessamento in tempi successivi di aree diverse dello stesso lobo, o di entrambi i lobi. È spesso presente febricola. Molto frequente (fino al 50%) è la tireotossicosi, di solito di entità non grave (a volte c'è solo TSH soppresso) ma che può essere sintomatica (*cf. cap 9*). Il decorso è misurabile in settimane o mesi, durante i quali il quadro clinico viene risolto, dominato o controllato dalla terapia cortisonica (che risulta fortemente efficace, e può anche essere considerata come criterio *ex iuvantibus* per la diagnosi) e dai FANS. L'ipertiroidismo non richiede l'uso di anti-tiroidei, ma tende a normalizzarsi con l'esaurimento della patologia assieme ai sintomi e agli indici di flogosi. A volte residua un ipotiroidismo subclinico (*cf. cap 8*). Non è frequente la recidiva nel tempo.

Diagnosi: si basa sul quadro clinico, che è spesso caratteristico, e sull'aumento degli indici di flogosi, che possono arrivare a valori molto elevati. L'esame ecografico della tiroide (*cf. cap 14a*) è utile, e può identificare aree di ipoecogenicità parenchimale non nodulare; è possibile seguire anche con l'ecografia l'andamento migratorio delle aree di parenchima interessato.

La diagnosi differenziale si pone con tutte le altre forme di dolore cervicale con febbre, soprattutto faringiti e tonsilliti.

A meno che non coesistano lesioni nodulari, non è necessario l'esame citologico (*cf. cap 14h*). Nei casi dubbi la captazione dello iodio (molto compromessa - < 5%) e la scintigrafia tiroidea (che rileva una ghiandola diffusamente e spesso marcatamente ipocaptante, *cf. cap 14c*) permettono di distinguere la fase tireotossica rispetto alle forme di ipertiroidismo non classiche.

Tiroidite da radiazioni

Eziologia: frequente episodio di flogosi acuta dopo terapia radiometabolica, cui segue flogosi cronica e reazione fibrosa con danno parenchimale permanente.

Clinica: infrequenti, di breve durata ed in genere modesti segni e sintomi di flogosi. È possibile esacerbazione transitoria della tireotossicosi (*cfr cap 9*), con successivo ipotiroidismo definitivo (*cfr cap 8*).

Tiroidite linfocitaria autoimmune (di Hashimoto)

Epidemiologia: è la forma più frequente di tiroidite cronica (incidenza 0.3-1.5/1000/anno) e, nella sua forma diffusa, è la causa principale di ipotiroidismo conclamato (*cfr cap 8*). Manifestazioni di tiroidite autoimmune focale sono molto comuni (20-40% delle autopsie). L'età media alla diagnosi è 60 anni.

Eziologia. La patogenesi è autoimmune: si determina un'infiltrazione infiammatoria con attività citotossica anticorpo-mediata, che determina una distruzione progressiva del parenchima tiroideo.

Clinica: nelle prime fasi può essere presente un aumento di volume della ghiandola (tiroidite ipertrofica, non frequente in Italia); successivamente, spesso si assiste ad una riduzione marcata del volume ghiandolare (tiroidite atrofica).

La sintomatologia è riconducibile all'eventuale presenza di gozzo (*cfr cap 4*) e/o ipotiroidismo. Raramente si possono osservare fasi transitorie di iperfunzione (*cfr cap 9*), legate a rapida progressione del danno parenchimale con dismissione di ormone preformato o a fasi di ipersecrezione mediate da anticorpi stimolanti il TSH (cosiddetta Hashitossicosi). Infrequente ma possibile è la presenza di orbitopatia autoimmune tipica del morbo di Graves-Basedow (*cfr cap 10*).

Diagnosi: è possibile sospettare una tireopatia autoimmune non nota durante un esame ecografico del collo eseguito per altra ragione (*cfr cap 14a*), perchè è spesso riconoscibile un *pattern* tipico: parenchima tiroideo diffusamente e disomogeneamente ipoecogeno, con aspetti pseudo-nodulari legati ad invaginazioni intra-parenchimali della capsula tiroidea. Frequentemente si osservano aree iperecogene rispetto al parenchima circostante, che talora assumono conformazione propriamente nodulare. Si possono dosare auto-anticorpi diretti contro antigeni tiroidei: anti-perossidasi (Ab anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Ab anti-Tg) (*cfr cap 12c*).

Tiroidite silente (*post-partum* e sporadica)

Eziologia: forma subacuta di tiroidite linfocitaria autoimmune a comparsa sporadica o entro un anno dal parto (o da aborto). Le forme *post-partum* sono in realtà spesso riacutizzazioni di tiroiditi autoimmuni preesistenti, fino a quel momento decorse in modo subclinico oppure non riconosciute.

Clinica: presenta un classico andamento trifasico, che però non è sempre costante: tireotossicosi (1-6 mesi dopo il parto) della durata di 4-8 settimane (*cfr cap 9*), quindi 4-6 mesi di ipotiroidismo (*cfr cap 8*), seguiti da ritorno all'eutiroidismo nell'80% delle pazienti. Nel 70% dei casi la tiroidite *post-partum* si ripresenta dopo la successiva gravidanza.

Tiroidite fibrosa (di Riedel)

Rara forma di tiroidite cronica in cui prevalgono i fenomeni di reazione fibrotica, che può coinvolgere trachea, esofago e paratiroidi con manifestazioni compressive (dispnea e disfonia). Pur se la positività auto-anticorpale tiroidea supera il 60%, si ritiene che la patogenesi non sia autoimmune, ma che la tiroidite fibrosa sia la manifestazione locale di un processo di fibrosi sistemica.

Tiroiditi da farmaci

L'**amiodarone** può causare una tiroidite acuta/subacuta distruttiva, che determina il rilascio massivo di ormone tiroideo con tireotossicosi (tireotossicosi indotta da amiodarone di tipo 2, **AIT2**) (cfr cap 9). La condizione patologica è in genere transitoria e ritorna spontaneamente all'eutiroidismo nella stragrande maggioranza dei casi. Deve essere distinta dalla tireotossicosi indotta da amiodarone di tipo 1 (**AIT1**), che è una forma di iperfunzione tiroidea da causa autoimmune o da gozzo nodulare tossico. La diagnosi differenziale si basa sul fatto che nell'AIT2 sono assenti autoimmunità tiroidea, captazione iodica (cfr cap 14c) e ipervascolarizzazione all'ecografia (cfr cap 14a).

Il **litio** può esacerbare la reazione autoimmune di una tiroidite cronica linfocitaria, aumentando la probabilità e la velocità di comparsa di ipotiroidismo autoimmune (cfr cap 8). Il litio e gli **inibitori della tirosino-chinasi** sono in grado di indurre tiroidite silente sporadica. L'**interferone** (alfa e beta) e l'**interleuchina-2** possono sviluppare tiroidite autoimmune con evoluzione in ipotiroidismo; l'interferone-alfa può anche determinare tiroidite distruttiva con tireotossicosi.

In caso di terapia con farmaci potenzialmente tossici per la tiroide è indicata la valutazione basale e poi ogni 6 mesi di TSH, FT₃, FT₄, Ab anti-TPO, Ab anti-Tg (cfr cap 12a, 12b, 12c).

Bibliografia

- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003, 348: 2646-55.
- Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010, 20: 247-55.
- Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007, 30: 631-5.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2529-35.

8. Ipotiroidismo

Rinaldo Guglielmi & Michele Zini

Dati Clinici

È una condizione di ridotta secrezione degli ormoni tiroidei, causata nella maggior parte dei casi da una malattia della tiroide (ipotiroidismo primitivo), assai più raramente (ipotiroidismo centrale) da ridotta secrezione di TSH dall'ipofisi o di TRH dall'ipotalamo.

Epidemiologia

La forma clinica è presente in meno dello 0.6% della popolazione generale, ma è più frequente nei pazienti ospedalizzati (1-1.5%).

La prevalenza aumenta con l'età ed è maggiore nei soggetti di sesso femminile: incidenza nelle donne di 2/1.000/anno, nei maschi 2/10.000/anno, pari a un rapporto F/M di 8-10:1.

Classificazione Eziologica

Ipotiroidismo primitivo

La riduzione della secrezione ghiandolare e quindi della concentrazione plasmatica dei due ormoni tiroidei e delle loro frazioni libere (FT₃ e FT₄) porta al conseguente incremento compensatorio della secrezione di TSH (*cf. cap 3a e 3b*).

La gravità è variabile e si possono distinguere due forme:

- **ipotiroidismo subclinico**, con livelli di TSH superiori al *range* di norma e valori ancora nei limiti di FT₄ e FT₃, in pazienti con segni e sintomi di ipotiroidismo scarsi o assenti;
- **ipotiroidismo conclamato**, in cui sono presenti elevate concentrazioni di TSH e bassi livelli di FT₄/FT₃, con sintomi e segni tipici di ipotiroidismo presenti nella maggior parte dei casi.

Le **cause di ipotiroidismo primitivo** possono essere diverse.

- **Tiroidite cronica autoimmune (di Hashimoto)** (*cf. cap 7*): è la causa più frequente di ipotiroidismo nelle aree iodio-sufficienti, causato dalla distruzione cellulare anticorpo-mediata del tessuto tiroideo. L'ipotiroidismo è generalmente (ma non obbligatoriamente) permanente. Più del 90% dei pazienti con tiroidite cronica autoimmune presenta alti livelli di TPOAb e/o TgAb. Meno frequentemente sono presenti anticorpi che bloccano l'azione del TSH sul suo recettore (TRAb).

La malattia è caratterizzata da una marcata suscettibilità genetica e l'associazione più conosciuta è con i geni per l'HLA. Qualunque sia il grado di suscettibilità genetica, è più probabile che i pazienti con tiroidite cronica autoimmune abbiano una storia personale o familiare di altre malattie autoimmuni, come l'insufficienza surrenalica e il diabete mellito tipo 1.

- **Radiazioni esterne sul collo**: dosi ≥ 25 Gy possono causare ipotiroidismo. L'effetto è dose-dipendente e l'evoluzione è graduale: in molti pazienti l'ipotiroidismo subclinico dura molti anni prima che si sviluppi la malattia conclamata. È stata riportata un'incidenza cumulativa di ipotiroidismo del 30% a 20 anni nei pazienti radiotrattati per linfoma di Hodgkin.
- **Iodio** (*cf. cap 1*): sia il deficit che l'eccesso iodico possono causare ipotiroidismo. La **carenza** iodica è la causa più comune di gozzo (*cf. cap 4*) e ipotiroidismo nel mondo. Sono

a rischio di ipotiroidismo iodio-carente i pazienti con tiroidite (*cf* cap 7) autoimmune, silente granulomatosa, post-*partum* o subacuta, quelli con parziale tiroidectomia o con pregressa terapia con radioiodio.

Anche l'**eccesso** di iodio può causare ipotiroidismo, per l'inibizione dell'organificazione dello iodio e della sintesi di T₄ e T₃ (effetto Wolff-Chaikoff). Mentre i soggetti normali si sottraggono facilmente a questo effetto dello iodio, possono diventare ipotiroidei quelli con ghiandola tiroidea anormale. L'eccesso di iodio può derivare da "tonici" per la salute, da medicine per la tosse, da compresse di fucus, da sostanze contenenti iodio (es Betadine) applicate alla cute o alla vagina, da farmaci quali l'amiodarone e da mezzi di contrasto radiologico.

- **Farmaci:** l'ipotiroidismo può essere causato da farmaci assunti intenzionalmente per ridurre la funzione tiroidea (metimazolo, propiltiouracile, perclorato), ma anche da altri farmaci, quali etionamide, carbonato di litio, amiodarone, alfa-interferone, interleuchina 2. Nei pazienti che assumono tali farmaci è consigliato il dosaggio dei livelli di TSH ogni 6-12 mesi.
- **Malattie infiltrative:** tiroidite fibrosa o di Riedel, emocromatosi, sclerodermia, leucemie, cistinosi sono rare cause di ipotiroidismo.
- **Ipotiroidismo in neonati e bambini** (*cf* sez IIc): la causa più comune di ipotiroidismo congenito è l'agenesia o disgenesia tiroidea, mentre sono estremamente rari i difetti congeniti della biosintesi degli ormoni tiroidei.
- **Ipotiroidismo transitorio:** durante il corso di diversi tipi di tiroiditi (*cf* cap 7), come la forma silente (o post-*partum*) e subacuta (o granulomatosa), in seguito all'infiammazione del tessuto si verifica la ressi cellulare con liberazione in circolo di parte dei depositi ormonali, che porta ad una breve fase di transitorio ipertiroidismo. Successivamente, si ha una fase di ipotiroidismo, che nella maggior parte dei casi è seguita da recupero graduale della funzione tiroidea entro 6 settimane.

Ipotiroidismo centrale

L'ipotiroidismo **secondario** può essere causato da qualunque causa di ipopituitarismo, ma più spesso da un tumore ipofisario. La maggior parte dei pazienti con microadenoma ipofisario è eutiroidica, mentre fino a metà dei pazienti con macroadenoma presenta ipotiroidismo. Dopo terapia neurochirurgica solo una piccola percentuale di pazienti ipotiroidei recupera l'eutiroidismo. Altre cause, meno frequenti, di ipotiroidismo secondario includono necrosi post-*partum* dell'ipofisi (s. di Sheehan), traumi, ipofisiti, tumori non ipofisari quali il craniofaringioma, malattie infiltrative e mutazioni inattivanti il gene per il TSH o per il suo recettore.

L'ipotiroidismo **terziario** può essere provocato da rare alterazioni genetiche (che coinvolgono il gene per il recettore del TRH, isolatamente o in combinazione con altri deficit ormonali) o da qualsiasi alterazione che danneggi l'ipotalamo o il flusso ematico portale ipotalamo-ipofisario, quali tumori, traumi, terapia radiante o malattie infiltrative.

Resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei (*cf* cap 11)

Ipotiroidismo consuntivo

È una forma molto rara, caratterizzata dalla degradazione eccessiva di ormone tiroideo a causa della produzione ectopica della desiodasi di tipo 3 che metabolizza la T₄ a *reverse* T₃ e la T₃ a T₂ (*cf* cap 2). La desiodasi 3, normalmente espressa dalla placenta (con il compito di proteggere il feto dall'eccesso di ormoni tiroidei materni circolanti), può essere espressa in condizioni patologiche quali tumori vascolari e del tessuto connettivo.

Clinica

È variabile e dipende dal grado di ipotiroidismo.

Tabella 8.1
Sintomi e segni dell'ipotiroidismo e relativa frequenza

Sintomi	%	Segni	%
Astenia	90	Ipotermia	70-90
Aumento di peso	90	Cute secca e pallida	70-90
Intolleranza al freddo	60-95	Movimenti rallentati	70-90
Voce rauca	50-70	Capelli secchi e sottili	70-90
Parestesie	50-60	Edema peri-orbitale	40-90
Stipsi	35-65	Iporeflexia	50-60
Perdita di memoria	35-60	Bradycardia	30-50
Depressione	30-50	Bradilalia	10-50
Psicosi	20-70	Macroglossia	15-25
Iperpolimenorrea	20-50	Edema non improntabile	10-35
Mialgia	15-35	Dispnea	10-20
Artralgia	15-30	Versamento pericardico	10-15
Anoressia	10-30	Ipertensione arteriosa	10-15
Sordità	5-30	S. del tunnel carpale	5-10
Riduzione della libido	0-40	Miopatia prossimale	5

Tabella 8.2
Coinvolgimento da parte dell'ipotiroidismo dei diversi organi e apparati

Apparato	Segni
Cute e annessi	Ruvida, squamosa, ispessita per l'accumulo di glicosaminoglicani e fredda per la vasocostrizione. Capelli sottili e fragili e sopracciglia ridotte.
Cardiovascolare	Bradycardia con riduzione della gittata sistolica e quindi della pressione sistolica. Vasocostrizione periferica con aumento della pressione diastolica. Nelle forme più avanzate cardiomegalia e versamento pericardico con insufficienza cardiaca
Respiratorio	Diminuita capacità ventilatoria.
Nervoso e neuromuscolare	Dalla difficoltà di concentrazione alla perdita di memoria.
Gastrointestinale	Rallentamento della motilità intestinale con stipsi di grado variabile.
Riproduttivo	Disturbi del ciclo mestruale molto frequenti, soprattutto iperpolimenorrea
Renale	Riduzione dell'escrezione di liquidi ed elettroliti, con imbibizione sottocutanea e comparsa di edemi duri, grazie anche all'accumulo di polisaccaridi.
Ematologico	Molto frequente anemia, di regola normocitica.
Endocrino-metabolico	Riduzione della secrezione di GH nei bambini. Riduzione degli steroidi surrenalici e gonadici, soprattutto se concomitante iperprolattinemia. Riduzione del metabolismo basale e della produzione di calore. Aumento dei lipidi plasmatici.

Esami di base e test dinamici

La diagnosi si basa sul riscontro dell'**elevazione del TSH** e della **riduzione della FT₄** circolante (*cf* cap 12a e 12b). Tra i due ormoni esiste una correlazione inversa con estrema sensibilità del TSH, per cui anche minime riduzioni della T₄ portano ad un aumento significativo del TSH. Solo in caso di ipotiroidismo centrale il valore del TSH è nei limiti o persino ridotto in presenza di bassi valori di FT₄ circolante.

Per un corretto inquadramento diagnostico è utile completare i dosaggi con la valutazione dell'**assetto anticorpale** (TPOAb e TgAb) (*cf* cap 12c).

Esami strumentali

L'**ecografia tiroidea** (*cf* cap 14a) è uno strumento di **ausilio nella definizione causale** della malattia mentre, nella diagnosi, non offre dati aggiuntivi al laboratorio. Il reperto più caratteristico è relativo alle forme autoimmuni di ipotiroidismo, in cui la ghiandola è in genere ridotta di dimensioni, con aspetto francamente disomogeneo, in cui si alternano zone ipoecogene a strie iperecogene espressione di tralci fibrosi. Per i quadri ecografici relativi alle altre forme di ipotiroidismo vedi i capitoli relativi.

Bibliografia

- Vanderpump MP, Tunbridge WM. *The epidemiology of thyroid diseases. In: The Thyroid: a fundamental and clinical text, 8th ed. Braverman LE, Utiger RD (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000: p 467.*
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. *Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 489-99.*
- Hypothyroidism. www.uptodate.com 2011.*
- AACE thyroid task force, Baskin HJ, Duick D, Gharib H, et al. AACE Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002, 8: 457-69.*



9. Tireotossicosi

Rinaldo Guglielmi & Irene Misischi

Definizione

Anche se nella pratica clinica vengono utilizzati come sinonimi, il termine di **ipertiroidismo** indica l'aumentata sintesi e/o secrezione di ormoni tiroidei (T_3 e/o T_4), mentre quello di **tireotossicosi** designa il quadro clinico derivante dalla presenza di elevati livelli circolanti degli ormoni tiroidei.

Dati Clinici

Eziologia ed epidemiologia

Le forme più comuni di ipertiroidismo includono il gozzo tossico diffuso (malattia di Graves), il gozzo tossico multinodulare e l'adenoma tossico, che con la tiroidite subacuta costituiscono l'85-90% di tutte le cause di tireotossicosi.

Tabella 9.1
Classificazione delle tireotossicosi in base alla iodo-captazione

Captazione di radioiodio	Forme cliniche
Normale o aumentata	M. di Graves Hashitossicosi Gozzo multinodulare tossico Adenoma tossico Ipertiroidismo iodio-indotto Malattia trofoblastica e tumori germinali Ipertiroidismo mediato dal TSH
Scarsa	Tiroidite Ipertiroidismo esogeno e/o da produzione ectopica

Morbo di Graves

È la causa più comune di ipertiroidismo (> 50%) e riconosce una genesi autoimmune. Oltre che da ipertiroidismo (la caratteristica più comune), può essere caratterizzato da gozzo, orbitopatia (*cf. cap 10*) e, occasionalmente, da una dermopatia definita come mixedema pre-tibiale o localizzato.

L'ipertiroidismo è dovuto alla presenza di auto-anticorpi (TRAb) contro il recettore del TSH (TSH-R). Il TSH-R è un recettore accoppiato al sistema delle proteine G, con funzione di stimolo del tireocita, anche se può essere presente in altre cellule (adipociti, fibroblasti, cellule ossee). Il legame dell'anticorpo al recettore stimola sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei nonché la crescita della tiroide. Non tutti gli anticorpi anti-recettore del TSH sono stimolanti: in pazienti con tiroidite di Hashimoto (*cf. cap 7*) sono presenti Ab in grado di legare il TSH-R, bloccando il legame e l'azione del TSH e provocando di conseguenza ipotiroidismo (*cf. cap 8*). Alcuni pazienti con malattia di Graves possono avere una miscela di TRAb stimolanti ed inibenti, per cui la presentazione clinica dipende dall'equilibrio tra questi anticorpi.

Tabella 9.2
Fattori precipitanti e predisponenti per il Graves

Suscettibilità genetica	Associazione con alcuni alleli di HLA sul cromosoma 6.
Infezioni	L'infezione da HCV è in grado di precipitare malattie autoimmuni della tiroide, indipendentemente dall'eventuale trattamento con interferone.
Stress	La soppressione immunitaria stress-indotta può essere seguita da iperattività immunologica di rimbalzo, che potrebbe precipitare malattie autoimmuni della tiroide in soggetti geneticamente predisposti.
Steroidi sessuali	Poiché le donne sviluppano più frequentemente il morbo di Graves (F:M = 7:1), è stata postulata influenza degli estrogeni.
Fumo	Fattore di rischio per l'ipertiroidismo e soprattutto per l'orbitopatia di Graves.
Farmaci	Iodio e farmaci che lo contengono in forti quantità, come l'amiodarone, possono far precipitare la malattia in un individuo suscettibile.

Hashitossicosi e Tiroidite (cfr cap 7)

Il neologismo, che unisce Hashimoto e tireotossicosi, è usato per descrivere i pazienti che inizialmente presentano ipertiroidismo da TRAb e successivamente ipotiroidismo (cfr cap 8) a causa di infiltrazioni dei linfociti nella ghiandola e conseguente distruzione del tessuto tiroideo. Lo stesso meccanismo si può verificare anche nelle altre forme di tiroidite.

Gozzo multinodulare tossico

È la causa più frequente (15-20%) di tireotossicosi non autoimmune. È più comune nei soggetti anziani con gozzo di lunga data (cfr cap 4).

L'eccesso di ormone tiroideo si sviluppa molto lentamente nel tempo e raramente i livelli sono molto elevati al momento della diagnosi. I sintomi della tireotossicosi sono di entità variabile e nei pazienti più anziani i segni e i sintomi della tireotossicosi possono essere attenuati (ipertiroidismo apatico). In aggiunta a segni e sintomi associati all'ipertiroidismo, i pazienti con gozzo di grandi dimensioni possono anche avere disturbi da compressione, come disfagia, dispnea, stridore o raucedine.

Adenoma tossico

È causato da un tumore tiroideo benigno (adenoma) monoclonale iperfunzionante e rappresenta il 3-5% di tutte le tireotossicosi. L'eccesso di secrezione degli ormoni tiroidei si verifica di solito quando l'adenoma ha diametro > 2.5 cm.

Ipertiroidismo iodio-indotto

Anche se raro, può svilupparsi dopo un carico di iodio, come per esempio dopo somministrazione di mezzi di contrasto utilizzati per angiografia o TC o di farmaci ricchi di iodio, come l'amiodarone. I pazienti affetti hanno spesso un gozzo nodulare sottostante. In essi, un carico di iodio può portare alla sintesi *de novo* di T₄ e T₃ in eccesso. In aree di gozzo endemico, le piccole quantità di iodio aggiunte al sale per la profilassi del gozzo possono raramente portare a ipertiroidismo.

L'ipertiroidismo iodio-indotto può essere autolimitante se l'apporto eccessivo di iodio è interrotto.

Malattia trofoblastica e tumori germinali

L'ipertiroidismo può verificarsi attraverso la stimolazione diretta del TSH-R in donne con mola vescicolare o coriocarcinoma o in uomini con tumore a cellule germinali. Non è certo se il processo sia mediato da alte concentrazioni di hCG o da altre proteine placentari.

Ipertiroidismo mediato dal TSH

Oltre ai TSHomi e alla RTH a livello ipofisario (*cf. cap 11*), esiste un'altra rara forma provocata da una mutazione attivante del TSH-R, trasmessa come carattere autosomico dominante, in cui i pazienti affetti sono ipertiroidei con appropriata soppressione del rilascio di TSH.

Ipertiroidismo esogeno e/o da produzione ectopica

Si definisce esogeno un ipertiroidismo derivante da eccesso di ormone tiroideo non originario della ghiandola tiroide, denominato tireotossicosi *factitia*.

La produzione ectopica di ormoni tiroidei si può verificare nelle donne in cui tessuto tiroideo funzionalmente attivo è presente in una neoplasia ovarica (struma *ovarii*).

Contesto clinico

L'ipertiroidismo colpisce molti organi e apparati.

Cute. È calda a causa dell'aumentato flusso sanguigno, ma anche per una diminuzione del livello di cheratina. La sudorazione aumenta e si associa ad intolleranza al calore. Si possono avere onicolisi ed aumento della fragilità delle unghie. Vitiligine e alopecia areata possono verificarsi in associazione con malattie autoimmuni. Prurito e orticaria sono reperti occasionali, principalmente in pazienti con m. di Graves, caratterizzata raramente da dermopatia infiltrativa.

Occhi. In tutti i pazienti con ipertiroidismo si osservano sguardo fisso e ritardo nella chiusura palpebrale per iperattività simpatica. Una percentuale non trascurabile (circa 30%) di pazienti con m. di Graves può avere orbitopatia (*cf. cap 10*), caratterizzata da infiammazione dei tessuti orbitali extra-oculari (muscoli, grasso e connettivo), che si traduce in proptosi (esoftalmo), alterazione della funzionalità del muscolo oculare ed edema peri-orbitale e congiuntivale.

Apparato cardiovascolare. I pazienti con ipertiroidismo hanno aumento della gittata cardiaca ed è comune ipertensione sistolica. Nei pazienti con ipertiroidismo grave può verificarsi comparsa o peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia ad alta gittata. Nel 10-20% dei pazienti compare fibrillazione atriale (più comune nei pazienti anziani). Anche l'ipertiroidismo subclinico è associato ad aumentata incidenza (3 volte maggiore) di fibrillazione atriale.

Metabolismo. I pazienti con ipertiroidismo tendono ad avere bassi livelli di colesterolo totale e HDL. L'ipertiroidismo può interferire con il metabolismo del glucosio, associandosi sia ad aumentata secrezione insulinica, sia ad azione di antagonismo dell'azione periferica dell'insulina. Quest'ultimo effetto di solito è predominante, con conseguente ridotta tolleranza al glucosio.

Sistema endocrino. L'ipertiroidismo induce una riduzione dei livelli di CBG, con conseguente riduzione della concentrazione sierica di cortisolo totale.

- Nelle donne, l'incremento di SHBG si traduce in elevate concentrazioni di estradiolo nel siero e basse concentrazioni di estradiolo libero. Può esserci lieve aumento di LH, con riduzione del picco medio-ciclico e conseguente oligomenorrea e infertilità anovulatoria. Con ipertiroidismo grave può verificarsi amenorrea.
- Negli uomini, l'aumento delle concentrazioni di SHBG determina riduzione del testosterone libero. LH risulta aumentato con conseguente aumento della conversione periferica di testosterone in estradiolo. Questi cambiamenti possono provocare ginecomastia, riduzione della libido e disfunzione erettile. La spermatogenesi è spesso ridotta o anormale.

Apparato respiratorio. Si possono verificare dispnea a riposo e dopo sforzo con meccanismo multifattoriale:

- aumento del consumo di ossigeno e della produzione di CO₂;
- affaticamento dei muscoli respiratori con riduzione dei volumi polmonari;

- ostruzione della trachea nel gozzo di grandi dimensioni;
- esacerbazione di una sindrome asmatica sottostante ed aumento della pressione arteriosa polmonare sistolica.

Apparato gastrointestinale. La perdita di peso è dovuta principalmente ad aumento del metabolismo e secondariamente ad aumento della motilità intestinale. La celiachia è inoltre più frequente nei pazienti con tireotossicosi a genesi autoimmune. Si può avere un innalzamento degli indici di funzionalità epatica, in particolare della fosfatasi alcalina e raramente si registra colestasi.

Apparato ematopoietico. Nonostante la quantità dei globuli rossi sia aumentata, si registra un aumento maggiore del volume plasmatico che determina anemia normocitica. Le forme autoimmuni di ipertiroidismo si possono associare a malattie ematologiche autoimmuni, come la porpora trombocitopenica idiopatica e l'anemia perniciosa.

Apparato genito-urinario. Sono comuni pollachiuria e nicturia e nei bambini enuresi.

Sistema osseo. L'ormone tiroideo stimola il riassorbimento osseo, con conseguente aumento della porosità corticale e riduzione del volume trabecolare osseo. La perdita di densità ossea corticale è maggiore di quella dell'osso trabecolare. Sono elevati i livelli di fosfatasi alcalina e osteocalcina. L'aumento del riassorbimento osseo può portare ad aumento delle concentrazioni sieriche di calcio, inibendo la secrezione di PTH e la conversione di calcidiolo a calcitriolo. Questi cambiamenti possono compromettere l'assorbimento del calcio e aumentarne l'escrezione urinaria. L'effetto netto è l'osteoporosi e un aumentato rischio di fratture nei pazienti con ipertiroidismo cronico.

Alterazioni neuropsichiatriche. Le manifestazioni più comuni includono ansia, agitazione, irritabilità, labilità emotiva ed insonnia, ma si può arrivare ad avere alterazioni del comportamento e della personalità, come psicosi, agitazione e depressione.

Ipertiroidismo nell'anziano. I due terzi degli anziani hanno sintomi simili a quelli dei più giovani, ma l'ipertiroidismo in questi pazienti può essere apatico, senza tremore e altri sintomi di iperattività simpatica.

Inquadramento diagnostico generale (cfr flow-chart cap 22b)

Il **sospetto** di ipertiroidismo viene posto soprattutto sulla base di segni e sintomi a carico della cute, dell'apparato cardiovascolare, delle orbite e del sistema neuropsichiatrico (vedi sopra).

Dosaggi biochimici

In assenza di patologie endocraniche, il test di *screening* più conveniente è la misurazione del TSH sierico (cfr cap 12a): se il valore è normale, l'ipertiroidismo è poco probabile. La concentrazione sierica del solo TSH non può determinare il grado di ipertiroidismo biochimico, pertanto sono richiesti anche il dosaggio di FT₄ e FT₃ (cfr cap 12b):

- **ipertiroidismo franco** (la quasi totalità di questi pazienti è sintomatica): il quadro biochimico si caratterizza per livelli bassi di TSH sierico e alti di FT₄ e di FT₃ (in alcuni pazienti può essere elevata solo una delle due frazioni);
- **ipertiroidismo subclinico** (solo una percentuale di questi pazienti è sintomatica da un punto di vista clinico): condizione caratterizzata da TSH basso e valori di FT₃ ed FT₄ nei limiti della norma.

TRAb (cfr cap 12d): la loro presenza nel siero distingue la malattia di Graves dalle altre cause di ipertiroidismo.

Esami strumentali

Ecografia (cfr cap 14a)

Nella tiroidite subacuta, la tiroide gravemente infiammata riflette echi di intensità molto bassa, con assenza di flusso vascolare all'esame Doppler nelle parti infiammate, reperti che non sono generalmente evidenziati negli altri disturbi della tiroide. Le regioni non coinvolte dimostrano normale vascolarizzazione ed emodinamica. Nella fase di recupero della tiroidite subacuta, la tiroide riprende la sua isoecogenicità e uno studio Doppler può mostrare una vascolarizzazione lievemente in aumento.

La tiroidite di Hashimoto e la malattia di Graves presentano un quadro solo lievemente eterogeneo, presentandosi entrambe con ecogenicità ridotta. Lo studio del flusso sanguigno ci aiuta a differenziare la malattia di Graves dalla tiroidite di Hashimoto: nella prima, il color Doppler della tiroide può dimostrare iperemia diffusa della tiroide che viene chiamata "inferno tiroideo".

Nei pazienti con tireotossicosi, l'ecografia può valutare le dimensioni della ghiandola tiroidea per facilitare la ^{131}I dosimetria.

Scintigrafia (cfr cap 14c)

La captazione e la scintigrafia tiroidea trovano un ruolo sostanziale nei pazienti con tireotossicosi. Sia il ^{131}I che il Tecnezio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) possono essere utilizzati per la scansione della tiroide, fornendo informazioni anatomiche sul tipo di gozzo (ad esempio, diffuso *vs* nodulare), ma il ^{123}I ha una sensibilità più elevata.

Il m. di Graves è associato a ingrandimento diffuso di entrambi i lobi della tiroide, con captazione elevata.

Nel gozzo multinodulare tossico si dimostra tiroide ingrandita con noduli multipli e aree sia di maggiore assorbimento che di diminuita captazione dell'isotopo.

La tiroidite subacuta dimostra di solito una bassa captazione.

L'adenoma tossico solitario si evidenzia come un nodulo caldo con soppressione della funzione nel circostante tessuto tiroideo normale.

Bibliografia

AACE thyroid task force, Baskin HJ, Duick D, Gharib H, et al. AACE Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002, 8: 457-69.

Ross DS. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. www.uptodate.com (ultimo accesso 21-4-2011).

De Groot LJ. Graves' disease and the manifestations of thyrotoxicosis. www.thyroidmanager.org (ultimo accesso 18-4-2011).

10. Orbitopatia Basedowiana

Silvia Caprioli, Michele Zini, Vincenzo Toscano & Salvatore Monti

Dati clinici

Epidemiologia

Nella popolazione generale:

- prevalenza 1%;
- incidenza ♀ 16/100.000/anno, ♂ 3/100.000/anno.

Prevalenza nei pazienti con tireopatie:

- ipertiroidismo da m. di Graves (*cf* cap 9) ~78%: orbitopatia subclinica nella larga maggioranza, clinicamente evidente in ~50% (severa, in grado di minacciare la vista nel 20-30% di questi);
- tireopatie autoimmuni senza alterazioni della funzionalità tiroidea ~20% (*cf* cap 7);
- ipotiroidismo nella tiroidite di Hashimoto ~ 2%.

Eziopatogenesi

La patogenesi, ancora da chiarire, implica fattori meccanici, genetici, autoimmunitari ed ambientali, in particolare il fumo di sigaretta.

I fattori sfavorevoli per comparsa e progressione dell'orbitopatia sono: dimensioni dello struma, gravità della disfunzione tiroidea, titolo elevato di TRAb, abitudine al fumo, trattamento con radioiodio.

Clinica

Nell'85% dei casi l'orbitopatia si presenta entro i 18-24 mesi che precedono o seguono la diagnosi di ipertiroidismo: nella maggior parte dei casi l'orbitopatia compare insieme (25-45%) o dopo (40-60%), nel 10-20% prima.

Nella tabella 10.1 sono riportati segni e sintomi.

Tabella 10.1
Segni e sintomi

Sintomi locali	Fotofobia Lacrimazione Irritazione Secchezza Senso di corpo estraneo Senso di oppressione Diplopia Dolore spontaneo Dolore nei movimenti oculari Riduzione del <i>visus</i> Alterazione della visione dei colori
Segni locali	Edema palpebrale Iperemia palpebrale Retrazione palpebrale Iperemia congiuntivale Chemosi Edema della plica/caruncola Lagofalmo Esofalmo Lesioni corneali
Sintomi e segni sistemici (della patologia tiroidea di base)	Iperfunzione/ipofunzione tiroidea Mixedema pretibiale Acropachia, ecc

Ai fini della stratificazione del rischio e delle opportune scelte terapeutiche (*cf. flow-chart al cap 22a*), è opportuno definire il grado di severità clinica (tabella 10.2), che indica il deficit funzionale o estetico, e attribuire un punteggio all'attività clinica (tabella 10.3), che presuppone la presenza di infiammazione; non sempre vi è corrispondenza tra gravità e attività clinica.

Tabella 10.2
Grado di gravità clinica

Lieve	Retrazione palpebrale < 2 mm Coinvolgimento lieve dei tessuti molli Esofalmo < 3 mm Diplopia assente o intermittente Coinvolgimento della cornea assente/lieve
Moderato-severa	Retrazione palpebrale ≥ 2 mm Coinvolgimento moderato/severo tessuti molli Esofalmo ≥ 3mm Diplopia incostante o costante Coinvolgimento della cornea moderato
Compromissione vista	Neuropatia ottica distiroidea Compromissione della cornea grave

Tabella 10.3
Punteggio di attività clinica (*Clinical Activity Score, CAS*,
 1 punto per ogni risposta positiva: $\geq 3/7$ indica malattia attiva)

Dolore orbitario spontaneo
Dolore nei movimenti oculari
Iperemia delle palpebre
Edema delle palpebre
Iperemia della congiuntiva
Chemosi
Edema della plica e/o della caruncola

Diagnosi

Biochimica

Autoimmunità tiroidea:

- TRAb, AbTg, AbTPO (*cfr cap 12c e 12d*)

Funzionalità tiroidea:

- TSH, FT₃, FT₄ (*cfr cap 12a e 12b*)

Clinica e strumentale

Valutazione oculistico-ortottica (*cfr cap 15*):

- esame obiettivo
- valutazione della motilità oculare
- valutazione della diplopia
- schermo di Hess
- esoftalmometria
- campo visivo
- acuità visiva
- visione dei colori
- pressione oculare
- fondo oculare
- potenziali evocati visivi
- valutazione del riflesso pupillare

TC orbite senza mdc o RMN orbite con mdc (*cfr cap 15c*)

Ecocolor-doppler tiroideo (*cfr cap 14a*)

Diagnosi differenziale**Patologie infiammatorie** dell'orbita:

- *pseudotumor orbitae*, o infiammazione orbitaria idiopatica, e le sue varianti localizzate (se coinvolgono una sola struttura dell'orbita, miosite, dacrio-adenite, s. di Tolosa-Hunt, ecc), o diffuse (se coinvolgono tutte le strutture dell'orbita);
- sarcoidosi, s. di Sjögren, vasculiti (granulomatosi di Wegener, s. di Churg-Strauss, poliarterite nodosa, ecc).

Patologie infettive dell'orbita: cellulite orbitaria (da *Staphylococcus Aureus* e *Streptococcus*, mucormicosi negli stati di immuno-soppressione, aspergillosi in situazioni di neutropenia, diabete mellito ed HIV).

Neoplasie dell'orbita: malattie linfo-proliferative dell'orbita, localizzazioni metastatiche orbitarie (carcinomi mammella, polmone, prostata, tratto gastrointestinale e rene); meningioma dell'orbita (dell'ala dello sfenoide e del nervo ottico).

Malformazioni vascolari dell'orbita: fistola carotido-cavernosa, linfangioma, varici orbitarie, emangioma cavernoso, emangio-pericitoma.

Bibliografia

Wiersinga WM, Kahaly GJ, et al. Graves' orbitopathy, a multidisciplinary approach, Ed. Karger, 2007.

Rocchi R, Marinò M, Marcocci C, et al. L'oftalmopatia basedowiana, Ed. Mediserve, 2010.

Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 273–85.

11. Inappropriata Secrezione di TSH

Roberto Attanasio & Renato Cozzi

Definizione

Viene così definita ogni situazione in cui i livelli di TSH sono inappropriatamente alti rispetto a quelli elevati degli ormoni tiroidei periferici. Questo può dipendere da due rare situazioni cliniche differenti:

1. adenoma ipofisario TSH-secrente (TSHoma), con un quadro clinico di ipertiroidismo;
2. resistenza agli ormoni tiroidei (RTH), con un quadro clinico solitamente di eutiroidismo.

TSHoma

Prevalenza/Incidenza

< 2% dei tumori ipofisari funzionanti, << 1% dei casi di ipertiroidismo.

Qualunque età, non preferenza di sesso.

Eziologia

Adenoma ipofisario (**macroadenoma** spesso invasivo; microadenoma: 15%) secernente TSH.

Secrezione mista nel 25%: GH, PRL, gonadotropine o loro subunità.

La diagnosi di sede può essere negativa.

La **secrezione di TSH** può essere almeno **parzialmente modulata dagli ormoni tiroidei** e la molecola ha **caratteristiche variabili di attività biologica**.

Clinica

- Gozzo diffuso (95%) (*cf cap 4*)
- Ipertiroidismo franco (50%), lieve o asintomatico (*cf cap 9*)
- Frequente progressiva terapia ablativa tiroidea (nel 30%), che rende il tumore ipofisario più aggressivo come nella sindrome di Nelson, dopo bisurrenectomia
- Difetti visivi (40%)
- Disturbi mestruali e galattorrea
- Nei tumori a secrezione mista TSH/GH di solito prevale il quadro clinico dell'acromegalia

Resistenza agli ormoni tiroidei

È caratterizzata da una diminuita azione degli ormoni tiroidei a livello periferico, che comporta, per il meccanismo di *feed-back*, un aumento della secrezione di TRH e TSH. Si osservano quindi valori contemporaneamente elevati sia di TSH che delle frazioni libere degli ormoni tiroidei. La **resistenza**, per quanto di grado variabile, è **sempre parziale**.

Prevalenza/Incidenza

Malattia genetica autosomica dominante (1/40.000 neonati).

Non preferenza di sesso.

In almeno il 20% dei casi la mutazione è di nuova insorgenza (familiarità negativa).

Eziologia

Mutazione (oltre 300 tipi diversi) del gene per la forma β del recettore nucleare della T_3 , che ne riduce l'affinità e quindi l'azione.

Ancor più rare (e associate a dissociazione fra l'aumento di FT_3 e FT_4) sono le mutazioni di MCT8, un trasportatore trans-cellulare specifico per gli ormoni tiroidei, e di SECISBP2, una proteina che permette l'inserimento del Selenio nelle desiodasi.

Clinica

Riscontro spesso casuale.

Il **fenotipo** clinico è **estremamente variabile**, anche nella stessa famiglia e in individui con la stessa mutazione.

Durante l'infanzia pochi pazienti hanno caratteristiche suggestive di ipotiroidismo, quali bassa statura (20%) e ritardo mentale (10%).

In alcuni casi la risposta all'azione degli ormoni tiroidei è diversa nei tessuti bersaglio: può essere presente un quadro di tireotossicosi parziale, che coinvolge cioè solo alcuni tessuti, che si manifesta con tachicardia (33-75%).

La maggior parte dei pazienti è clinicamente **eutiroidica**, è frequente la presenza di gozzo (fino al 95%) e una percentuale non trascurabile presenta difficoltà di apprendimento (30%), ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) (50%) e riduzione dell'udito (15%).

Diagnosi differenziale fra TSHoma e RTH

Le caratteristiche biochimiche basali sono indistinguibili. **La presenza di alterazioni biochimiche simili nei familiari orienta verso la RTH.**

- **FT_3 , FT_4 (cfr cap 12b) elevati, TSH non soppresso (cfr cap 12a)** (anche a partire da valori inferiori a 1 mU/L). Bisogna escludere la presenza di **anticorpi eterofili** quale causa interferente. Nei pazienti con pregressa tiroidectomia o nei casi di minore attività biologica del TSH i valori di TSH possono essere molto elevati. **L'aumento di una sola frazione degli ormoni tiroidei esclude la diagnosi di TSHoma.**
- **RM ipofisi con Gd:** rileva la presenza di una lesione ipofisaria in quasi tutti i pazienti con TSHoma. Negli ultimi anni è aumentato il numero dei pazienti in cui viene posta la diagnosi (per maggiore precocità nella diagnosi e per aumento della prevalenza dei pazienti con microadenoma). In rari casi la lesione ipofisaria non viene visualizzata (in questi casi è stato proposto cateterismo dei seni petrosi con dosaggio di TSH dopo TRH) o è stata trovata in sede ectopica.
- **TRH-test (cfr cap 13c):** il mancato aumento del TSH dopo TRH (nel soggetto normale aumenta di 5-6 mU/L prima dei 40 anni e di 2-3.5 mU/L dopo) ha una specificità dell'81-96% per la diagnosi di TSHoma, mentre si osserva solo nel 3% dei casi di RTH.
- Il riscontro di valori aumentati di **alfa-subunità** (il cui dosaggio viene effettuato solo in pochi centri di ricerca) ha sensibilità del 83% e specificità del 65% per la diagnosi di TSHoma. Tuttavia di recente l'utilità diagnostica di questo dosaggio è stata messa in dubbio, in quanto sono stati osservati valori normali di alfa-subunità fino al 60% dei casi,

specialmente portatori di microadenoma. Più utile sarebbe la determinazione del rapporto molare fra alfa-subunità e TSH⁽¹⁾, che sarebbe > 1 nel TSHoma e ≤ 1 nella RTH.

- I **marcatori periferici** dell'azione degli ormoni tiroidei sono espressione dell'ipertiroidismo a livello cellulare. Si modificano nei pazienti con TSHoma (SHBG, osteocalcina, ferritina, ACE: aumentano; colesterolo: diminuisce), mentre rimangono invariati nell'RTH.
- **Indagine genetica** (cfr cap 16), mediante ricerca delle mutazioni inattivanti il recettore della T₃ va riservata ai casi con sospetto di RTH (risulta negativa nel 10% di questi).
- La somministrazione cronica (per almeno 2 mesi) di **analoghi a lunga durata d'azione della somatostatina** può essere utile nella diagnosi differenziale dei casi problematici, dimostrando la soppressione del TSH nei TSHomi.
- **Inibizione con TiTre** (cfr cap 13d): nei rari casi difficili (adenoma ipofisario non evidente alla RM, risposta normale del TSH al TRH) il test può aiutare a discriminare i pazienti con TSHoma (mancata soppressione) da quelli con RTH (soppressione di TSH incompleta e mancato aumento di SHBG). È il test con il maggiore valore diagnostico, ma è controindicato nell'anziano e nel cardiopatico. Riveste particolare utilità nel paziente già sottoposto a tiroidectomia.

Bibliografia

- Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996, 17: 610-38.
- Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 433-42.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 597-606.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993, 14: 348-99.
- Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006, 43: 431-40.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, 20: 529-46.
- Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007, 21: 277-305.

1 che si ottiene approssimativamente dividendo il valore dell'alfa-subunità in $\mu\text{g/L}$ per il valore del TSH in mU/L , moltiplicando poi il risultato per 10 (v.n. < 5.7)

Sezione II B: Quadri clinici in gravidanza

Roberto Negro

Introduzione

Per soddisfare le aumentate richieste metaboliche durante la gravidanza, la tiroide va incontro ad adattamenti fisiologici, per cui i *range* di riferimento risultano differenti rispetto allo stato non gravidico. Questo implica che nella valutazione della funzionalità tiroidea in gravidanza devono essere applicati *range* di riferimento trimestre-specifici, in particolar modo per quello che riguarda i test più usati, cioè TSH ed FT₄.

Funzione tiroidea in gravidanza

A seguito del concepimento le concentrazioni di T₄ e TBG aumentano a partire dalla 6° settimana. L'azione tireotropa esercitata da hCG dà luogo ad una riduzione di TSH, in particolar modo nel primo trimestre (nelle gravidanze multiple le concentrazioni di hCG sono più elevate e lo spostamento verso il basso dei limiti di riferimento è più accentuato). Pertanto, la donna gravida presenta **valori di TSH più bassi rispetto allo stato non gravidico** (in qualche caso anche al di sotto del limite inferiore di 0.4 mIU/L):

- 1° trimestre: 0.01-2.5 mIU/L;
- 2° trimestre: 0.02-3.0 mIU/L;
- 3° trimestre: 0.03-3.0 mIU/L.

Valori di TSH < 0.1 mIU/L non sono necessariamente da considerarsi patologici se FT₄ è nella norma.

Molti studi riportano una sostanziale **riduzione di FT₄** con il progredire della gravidanza. Il dosaggio di FT₄ in gravidanza con il metodo immunometrico tradizionale presenta dei limiti di affidabilità, perché è complicato dall'aumento di TBG e dalla riduzione della concentrazione di albumina; inoltre, non esistono dei *range* di riferimento trimestre-specifici forniti dai produttori. I metodi di laboratorio di riferimento per il dosaggio di FT₄ (dialisi all'equilibrio e cromatografia liquida/spettrometria di massa, *cfr cap 21b*) non sono di impiego comune.

Il **primo test richiesto per la diagnosi di tireopatia in gravidanza è il TSH** (*cfr cap 12a*); poi, a seconda dei casi, FT₄ (*cfr cap 12b*) ed anticorpi organo-specifici (*cfr cap 12c*).

Deficit iodico (*cfr cap 4*)

Lo stato di gravidanza si caratterizza per: aumentata produzione di ormone tiroideo, aumento dell'escrezione renale di iodio, richieste iodiche fetali. In condizione di deficit iodico lieve-moderato, come in Italia, il *pool* iodico si riduce progressivamente.

Le aree di cretinismo endemico da carenza severa di iodio sono state ridotte dai programmi di supplementazione di iodio, ma la carenza di iodio persiste in grandi aree e può portare conseguenze soprattutto nel corso della gravidanza. Donne con deficit iodico lieve-moderato sono a **rischio** di sviluppare gozzo; inoltre, questa condizione sembra aumentare il rischio che le *performance* neuro-cognitive siano peggiorate nella progenie.

La concentrazione urinaria di iodio (*spot sample*, *cf*r cap 12g) è la forma più comune per identificare pazienti a rischio di deficit iodico. Un limite in questo test consiste nel fatto che la ioduria presenta una consistente variabilità intra-individuale. Pazienti la cui ioduria è di 50-149 µg/L sono definite iodo-carenti lievi-moderate. In accordo con le linee-guida dell'OMS, per una donna gravida si considera ottimale una ioduria media di 150-249 µg/L.

Ipotiroidismo (*cf*r cap 8)

La **causa** più frequente di ipotiroidismo in gravidanza è la tiroidite di Hashimoto (*cf*r cap 7). La **prevalenza** dell'ipotiroidismo subclinico (TSH 2.5-10 mIU/L con FT₄ nei limiti della norma) è del 2.5%, quella dell'ipotiroidismo clinico (TSH > 10 mIU/L oppure > 2.5 mIU/L con ridotto FT₄) dello 0.5%.

Le **complicanze** ostetrico-neonatali (più frequenti per l'ipotiroidismo clinico che non per quello subclinico) comprendono: aborto, parto pretermine, basso peso alla nascita e ipertensione gestazionale. L'ipotiroidismo materno non trattato è inoltre associato a ridotto quoziente intellettivo nella progenie.

Ipotiroxinemia

L'ipotiroxinemia isolata è quella condizione caratterizzata da valori di FT₄ al di sotto della norma, con TSH nei limiti. Tale condizione, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza sembra essere associata a peggiori *performance* neuro-cognitive nel bambino.

Ipertiroidismo (*cf*r cap 9)

La **causa** più comune di ipertiroidismo è il m. di Graves (0.4% clinico e 0.6% subclinico), ma più frequente è il cosiddetto "**ipertiroidismo gestazionale**", definito come ipertiroidismo transitorio, limitato alla prima metà di gravidanza, in assenza di marcatori di auto-immunità tiroidea, che può essere associato ad iperemesi gravidica (nausea, vomito, calo ponderale, disidratazione, chetonuria). Dopo il parto, l'ipertiroidismo va incontro ad esacerbazione.

L'ipertiroidismo non trattato è associato ad aumentato rischio di **complicanze** cardiache materne, aborto, ipertensione gestazionale, ridotta crescita fetale, parto pretermine, basso peso neonatale. L'ipertiroidismo subclinico non si associa a complicanze materno-feto-neonatali. La **diagnosi** laboratoristica di ipertiroidismo è basata sul riscontro di TSH soppresso ed FT₄ al di sopra della norma.

Nella diagnosi di ipertiroidismo, oltre ad anamnesi ed esame obiettivo, può essere utile il dosaggio dei TRAb (*cf*r cap 12d) ad inizio di gravidanza e fra la 22° e la 26° settimana di gestazione, e l'esecuzione di una ecografia (*cf*r cap 14a). L'uso dei radionuclidi (*cf*r cap 14c) è controindicato (sia a scopo diagnostico che terapeutico).

Tiroidite del post-partum (cfr cap 7)

È la disfunzione tiroidea ad eziologia auto-immune che si realizza nei dodici mesi successivi al parto, in una paziente precedentemente eutiroidea.

La **prevalenza** è di circa l'8% e varia a seconda delle aree geografiche. È più frequente in pazienti positive per anticorpi anti-tiroide e con altre malattie autoimmuni.

La sua forma classica di presentazione è caratterizzata da una fase transitoria di ipertiroidismo, seguita da una fase di ipotiroidismo, con successivo ritorno all'eutiroidismo. Parte delle pazienti sviluppano ipotiroidismo permanente.

Bibliografia

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: S1-47.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1699-707.
- Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010, 16: 118-29.

Sezione II C: Quadri clinici in età pediatrica

Piernicola Garofalo, Daniela Gucciardino & Marco Cappa

La tiroide nel feto

La tiroide è la prima ghiandola endocrina che si forma nell'embrione umano (tabella IIc.1).

Tabella IIc.1
Tappe di sviluppo della tiroide fetale

Settimana	Evento
8°	Abbozzo tessuto tiroideo
10°-12°	Captazione iodio
12°	Risposta di TSH-R
18°	Organificazione iodio e sintesi ormoni tiroidei
20°	Attivazione meccanismo di <i>feed-back</i> per la regolazione dell'asse HPT
36°	Livelli sierici fetali di Tg, TSH, FT ₃ e FT ₄ simili all'adulto

Nelle prime settimane di vita fetale captazione iodica e presenza ormonale dipendono esclusivamente dall'apporto materno-placentare.

La **barriera placentare** è:

- del tutto impermeabile al TSH;
- parzialmente permeabile a T₄ e T₃;
- permeabile in maniera significativa a iodio, TRH, anticorpi e farmaci anti-tiroidei.

L'**asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT) del feto** si mantiene **generalmente autonomo rispetto a quello della gestante** e non subisce interferenze esterne, tranne in alcuni casi:

- la grave carenza iodica (il fabbisogno di iodio in gravidanza è di circa 250 µg/die) induce nella tiroide fetale meccanismi di adattamento con ipertrofia della ghiandola;
- il transito placentare di immunoglobuline tiro-stimolanti di provenienza materna (es. m. di Graves) può determinare un quadro di tireotossicosi neonatale;
- la terapia farmacologica anti-tiroidea praticata alla gestante può determinare ipotiroidismo transitorio nel neonato.

Il cervello fetale è parzialmente protetto dagli effetti della difettosa produzione di ormoni tiroidei, non solo attraverso il passaggio trans-placentare di T₄ materna, ma anche attraverso una *up*-regolazione locale della desiodasi di tipo 2, che converte T₄ in T₃ (*cf. cap 2*).

Dopo la nascita, l'aumento di TSH e ormoni tiroidei è marcato: **nelle prime ore dopo la nascita** il neonato si trova in una sorta di **ipertiroidismo fisiologico**, indispensabile per l'adattamento alla vita extra-uterina e per la produzione di calore in un ambiente termicamente sfavorevole rispetto a quello intra-uterino. **I valori si normalizzano nel giro di 3-5 giorni**, per poi stabilizzarsi a circa 3-4 settimane di vita.

Ipotiroidismo (cfr cap 8)

È sicuramente l'affezione più frequente della tiroide in età pediatrica. Può essere distinto in congenito e acquisito (o a insorgenza post-natale), oppure, in base alla sede del danno patologico, in primario (disfunzione primitiva della tiroide), secondario (danno a livello ipofisario), terziario (danno a livello ipotalamico).

Ipotiroidismo congenito

Epidemiologia: incidenza di 1/3-4000 casi/anno; il rapporto maschi/femmine è 2.5/1.

La **precocità della diagnosi** è sempre stata considerata **indispensabile per prevenire un danno neurologico severo**, per questo si attua lo **screening neonatale** della malattia tramite un dosaggio alla nascita di TSH e/o di T₄.

Le **cause** possono essere molteplici (tab IIc.2).

Tabella IIc.2
Classificazione eziologica ipotiroidismo congenito

Tipo	Frequenza	Caratteristiche
Primitivo malformativo	75%	Dovuto all'assenza della tiroide o ad una riduzione del suo volume (ipo-agenesia), o alla presenza in sede atipica (ectopia).
Primitivo da difetto molecolare (cfr cap 16)	25%	<ul style="list-style-type: none"> • produzione degli ormoni tiroidei; • captazione dello iodio; • organificazione dello iodio; • sintesi della Tg; • attività desiodasica; • risposta al TSH.
Secondario/ terziario	Raro: 1/60.000-140.000	Difetto molecolare ipofisario o ipotalamico: <ul style="list-style-type: none"> • sintesi di TSH; • sintesi di TRH; • panipopituitarismo sporadico o familiare.
Transitorio neonatale	Evidenziato solo dopo l'avvio dello <i>screening</i>	I soggetti affetti risultano falsamente positivi a causa di carenza o eccesso di iodio durante la gravidanza, oppure di sofferenza neonatale o immaturità dell'asse HPT.

La clinica è un po' diversa se le manifestazioni sono già presenti nel neonato o insorgono più tardivamente (tab IIc.3).

Tabella IIc.3
Manifestazioni cliniche di ipotiroidismo congenito

Nel neonato (3-4 settimane)	Ittero protratto Ernia ombelicale Suzione difficile e lenta Ipotonia muscolare Cute fredda, ispessita Sonnolenza Macroglossia Bradicardia Ipotensione Stipsi refrattaria Pianto rauco
------------------------------------	---

Nelle età successive	<p>Ipotonia Sonnolenza Dolori muscolari Intolleranza al freddo Incremento ponderale Ritardo accrescimento Ritardo età ossea Stipsi Cute pallida e secca Capelli fragili e secchi Bradicardia Difficoltà di concentrazione e memoria</p>
-----------------------------	--

Diagnosi

Ipotiroidismo primitivo: bassi valori di FT₄ (cfr cap 12b) con TSH elevato (cfr cap 12a).

Ipotiroidismo secondario: bassi livelli di FT₄ e livelli di TSH inappropriatamente bassi per i livelli di FT₄.

Utile può essere eseguire anche il dosaggio della Tg (cfr cap 12e): se indosabile, è suggestivo per agenesia totale della tiroide.

Ulteriori accertamenti utili sono l'ecografia (cfr cap 14a) e la diagnosi genetica (cfr cap 16).

La scintigrafia tiroidea (cfr cap 14b) non è usualmente eseguita: rimane utile per la localizzazione dell'ectopia ghiandolare (linguale). Con l'avvento dei test genetici (cfr cap 16), non viene più eseguito il test al perclorato.

Follow-up e prognosi

Il controllo clinico e dei livelli di FT₄ e TSH sarà effettuato ogni 45 giorni nei primi sei mesi, ogni 2 mesi fino ad un anno e ogni 3 mesi fino a due anni. Successivamente, la valutazione clinica e di laboratorio dovrà essere eseguita ogni sei mesi.

Nel corso del *follow-up* sarà opportuno un controllo annuale dell'età ossea e della crescita staturale, una valutazione neuropsicologica e della funzionalità uditiva.

Ipotiroidismo acquisito

Epidemiologia: incidenza e prevalenza non sono ben documentate in età pediatrica.

Si tratta di una patologia generalmente peripuberale.

Tabella IIc.4
Classificazione ipotiroidismo acquisito in età pediatrica

Primitivo	Tiroiditi	cronica linfocitaria o autoimmune subacuta di De Quervain silente
	Deficit o eccesso di iodio (sostanze o farmaci gozzigeni)	
	Irradiazione o chirurgia tiroidea	
	Malattie infiltrative o da accumulo: cistinosi, emocromatosi, amiloidosi, ecc	
Secondario/ terziario	Tumori ipotalamici/ipofisari (craniofaringioma)	
	Terapia radiante/chirurgica (tumori cerebrali)	
	Processi infiltrativi/granulomatosi: sarcoidosi, istiocitosi a cellule di Langerhans	
	Perdita di albumina con le urine (sindrome nefrosica)	

Diagnosi

Come per l'ipotiroidismo congenito (vedi sopra).

Tiroiditi (cfr cap 7)

Tiroidite cronica linfocitaria

Epidemiologia. È la causa più frequente di ipotiroidismo nel bambino e nell'adolescente: complessivamente rappresenta più del 60% delle forme di ipotiroidismo acquisito in età adolescenziale. È più frequente nel sesso femminile, ha un picco di comparsa in età puberale, ma può manifestarsi anche nell'infanzia.

Eziopatogenesi. Non sono ancora del tutto chiarite le cause che scatenano la risposta autoimmune dell'organismo.

Clinica. Non causa ipotiroidismo in tutti i soggetti e la **funzionalità tiroidea può conservarsi normale** per lunghi anni; è possibile anche riscontrare, più raramente, forme transitorie o persistenti di ipertiroidismo. Può manifestarsi in forma **isolata o associata ad altra malattia autoimmune** (celiachia, diabete tipo 1, m. di Addison).

Diagnosi. Oltre che sulla presenza di Ab anti-TPO e anti-Tg (cfr cap 12e), si basa su livelli biochimici compatibili con un franco ipotiroidismo primario e/o sul quadro ecografico (cfr cap 14a), che mostra aumento dell'ipoecogenicità con disomogeneità del parenchima e sovvertimento della struttura ghiandolare. L'ecografia permette di misurare il volume della tiroide e di individuare un aspetto caratteristico con aree ipoecogene e pseudo-nodulari, distinguibile in quattro *pattern* diversi che correlano con quattro gradi di gravità:

- G1 (danno minimo): ghiandola diffusamente ingrandita, normoecogena;
- G2 (danno lieve): presenza di focolai multipli di ipoecogenicità, con restante tessuto ghiandolare normale;
- G3 (danno moderato): ghiandola ingrandita, moderatamente e diffusamente ipoecogena;
- G4 (danno grave): ghiandola ingrandita, nettamente e diffusamente ipoecogena (> sternocleido-mastoideo).

Tiroidite subacuta di De Quervain

È la seconda forma più comune di infiammazione in età pediatrica, con incidenza non conosciuta, ma sicuramente sottostimata.

Per clinica e diagnosi, cfr cap 7.

Tiroiditi infettive

Patologia rara in età pediatrica. Possono essere precedute da una infezione delle alte vie respiratorie, come tonsilliti, faringiti (causate da diversi agenti patogeni, spesso Gram negativi), facilitata dalla persistenza del dotto tireoglosso o dalla presenza di una fistola del residuo del lobo piriforme di sinistra.

Per clinica e diagnosi, cfr cap 7.

Ipertiroidismo (cfr cap 9)

Cause

- M. di Graves
- Adenoma tossico
- Gozzo multinodulare
- Iatrogene
- Patologie genetiche: mutazione attivante TSH-R, s. di McCune-Albright, ecc

Tabella IIc.5
Manifestazioni cliniche di ipertiroidismo in età pediatrica

Nel neonato (3-4 settimane)	Irritabilità Tachicardia Ipertensione Diarrea Vomito Disturbi alimentazione Tremori
Nelle età successive	Tachicardia Nervosismo Iperattività Insonnia Sudorazione eccessiva Ipersensibilità al caldo Astenia Iperfagia Perdita di peso Diarrea Tremori

Malattia di Graves

Epidemiologia. Seppur rara in età pediatrica (incidenza 0.8 casi per 1.000.000 di abitanti tra 0 e 15 anni), è responsabile di circa il 95% dei casi di ipertiroidismo in questa fascia di età.

Patogenesi. È una malattia autoimmune, strettamente correlata con la tiroidite cronica linfocitaria. L'ipertiroidismo è dovuto alla presenza in circolo di particolari anticorpi (TRAb, *cfr cap 12d*), che hanno la capacità di legarsi al TSH-R sulle cellule tiroidee, stimolando la sintesi continua di ormoni tiroidei in maniera del tutto indipendente dalla regolazione ipotalamo-ipofisaria.

Clinica. Le forme che compaiono in età prepubere sono in genere più aggressive e più difficili da trattare rispetto a quelle che si manifestano nell'adolescenza.

Ipertiroidismo neonatale transitorio

Epidemiologia. L'ipertiroidismo neonatale, che si riscontra nei lattanti di madri con m. di Graves in atto o pregressa, si verifica raramente, ma è potenzialmente pericoloso per la vita.

Patogenesi. Le madri hanno titoli elevati di TRAb (*cfr cap 12d*), che attraversano la placenta e determinano iperfunzione della tiroide fetale (m. di Graves intra-uterino), con possibile morte del feto in utero o nascita prematura. Dopo la nascita, il bambino elimina le immunoglobuline, ma il tasso di *clearance* è variabile; pertanto, il m. di Graves neonatale può avere un esordio immediato o ritardato e durare da settimane a mesi.

Clinica. Segni e sintomi precoci comprendono tachicardia (frequenza > 180 bpm), ipertensione, irritabilità e problemi di alimentazione; sintomi aggiuntivi più tardivi sono crescita insufficiente, vomito e diarrea, mentre conseguenze a lungo termine sono la fusione prematura delle suture craniali (craniosinostosi). I lattanti affetti in genere guariscono entro 3 o 4 mesi, anche se il decorso clinico occasionalmente può durare più di 6 mesi.

Noduli e tumori (cfr cap 6)

Epidemiologia. I carcinomi della tiroide sono i più comuni tumori endocrini in età pediatrica e rappresentano lo 0,5-3% di tutti i tumori maligni. Sono più frequenti fra i 7 e gli 11 anni, con prevalenza per il sesso femminile. Anche se i dati della letteratura riportano che il rischio che un nodulo tiroideo sia di natura maligna è 4 volte maggiore in un bambino che in un adulto, in realtà mancano dati di popolazione e tale fenomeno è verosimilmente sovrastimato.

Patogenesi. L'incidenza aumenta sensibilmente per effetto di **irradiazione** tiroidea locale o ambientale, perchè la tiroide è il tessuto più sensibile: anche dosi minime, pari a 10 cGy, possono essere cancerogene e il rischio oncogeno è tanto maggiore quanto minore è l'età al momento dell'esposizione.

Patologia. Il carcinoma della tiroide è quasi sempre papillare, si diffonde facilmente ai linfonodi regionali ed al polmone, ma ha ottima prognosi. I carcinomi follicolari rappresentano circa il 18%. La tiroide è inoltre sede frequente di secondi tumori indotti da altre terapie, come quella radiante (es. per linfoma di Hodgkin, tumori cerebrali, trapianto di midollo osseo).

Clinica. Il bambino con carcinoma della tiroide è in buone condizioni generali e non presenta segni clinici o di laboratorio di disfunzione tiroidea.

Diagnosi. Si effettua mediante ecografia (cfr cap 14a) ed ago-aspirato eco-assistito (cfr cap 14b). È spesso assai tardiva, anche perché di solito non è il nodulo tiroideo ad attirare l'attenzione bensì la presenza di una linfoadenomegalia in regione giugulo-carotidea o sovra-claveare (sede di metastasi). Con l'ecografia è possibile rilevare linfonodi metastatici prima ancora della lesione nodulare che li ha generati. Anche in età pediatrica, l'esame citologico (cfr cap 14i) rimane il metodo più specifico e sensibile per porre la diagnosi e decidere il programma chirurgico.

Tumori della tiroide associati a malattie genetiche

Carcinoma midollare della tiroide (cfr cap 6b)

Rappresenta il 5% dei tumori della tiroide in età pediatrica. Fa parte di due sindromi genetiche, la MEN (2A e 2B) e la FMTC.

La diagnosi di MEN richiede la valutazione delle mutazioni genetiche implicate (gene *RET*) (cfr cap 16).

Altre malattie genetiche

Noduli e tumori della tiroide possono essere presenti nella s. di Carney, poliposi adenomatosa familiare del colon, m. di Cowden, atassia-telengectasia, s. di Beckwith-Wiedemann.

Counselling

Il rischio di sviluppare una patologia tumorale in alcune malattie genetiche pone il medico di fronte ad una serie di problematiche gestionali di non facile risoluzione, riguardanti la predittività dei test (rapporto genotipo/fenotipo), i tempi e le modalità degli interventi terapeutici del *follow-up*, il *counselling* riproduttivo.

Bibliografia

- Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006, 19: 1291-8.
- American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006, 117: 2290-303.
- Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5: 17.
- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004, 25: 722-46.
- Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2007, 68 Suppl 5: 107-11.
- Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J* 2011, 58: 355-61.
- Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003, 5: 141-9.
- Grüters A, Krude H, Biebermann H. Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004, 151 Suppl 3: U39-44.
- Giovanelli G, Bona G, Chiorboli E, et al. Patologia tiroidea. In: Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L (Eds), *Endocrinologia Pediatrica*, McGraw-Hill, Milano, 2001.
- Tonini G, Lazzerini M. L'ipotiroidismo congenito. *Medico e Bambino* 1999, 18: 481-8.
- Berti I, Giuseppin I, Meneghetti R. L'ipotiroidismo dalla nascita in poi. *Medico e Bambino* 2005, 8 (3).
- Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003, 112: 923-30.
- Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res* 2011, 2011: 675-703.
- McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, et al. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology* 2007, 148: 5724-33.
- Ban Y, Tomer Y. Genetic susceptibility in thyroid autoimmunity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005, 3: 20-32.
- Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr* 2010, 74: 305-11.