

TIROIDE

LEZIONE 2

TIREOTOSSICOSI e IPERTIROIDISMO

1. Tireotossicosi e ipertiroidismo
2. Cause
3. Manifestazioni cliniche della tireotossicosi
4. Inquadramento della tireotossicosi
5. Forme specifiche di tireotossicosi

TIREOTOSSICOSI e IPERTIROIDISMO

Tireotossicosi e Ipertiroidismo

- **TIREOTOSSICOSI** è una condizione caratterizzata da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti e si associa ad un quadro clinico legato ai loro effetti a livello tissutale.
- **IPERTIROIDISMO** definisce quelle forme di tireotossicosi in cui l'eccesso di ormoni tiroidei in circolo deriva da una effettiva iperproduzione ormonale da parte della ghiandola tiroide.

Pertanto si distinguono forme di **tireotossicosi associate ad ipertiroidismo** da forme **di tireotossicosi in cui non vi è ipertiroidismo**

EZIOLOGIA delle VARIE FORME di TIREOTOSSICOSI

TIREOTOSSICOSI con IPERTIROIDISMO

FORME PRIMITIVE

Morbo di Basedow

Adenoma di Plummer o GMN tossico

Iperitiroidismo iodio-indotto «Effetto Jod-Basedow»

Iperitiroidismo congenito con mutazione attivante recettore TSH

FORME SECONDARIE

Aumentata secrezione di TSH (TSH-omi)

Resistenza agli ormoni tiroidei circolanti

Aumentata produzione di beta-hCG

TIREOTOSSICOSI senza IPERTIROIDISMO

Aumentata liberazione per distruzione (Tiroidite subacuta, Hashitossicosi, tiroidite post-partum, tiroidite attinica, tireotossicosi da amiodarone di tipo 2)

Assunzione esterna di ormoni tiroidei o tireotossicosi factitia

Tessuto tiroideo ectopico (struma ovarii, metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo differenziato)

Manifestazioni cliniche della TIREOTOSSICOSI

- APPARATO CARDIOVASCOLARE: tachicardia, aumento PAS, riduzione diastolica, slatentizzazione angina, FA, soffio
- METABOLISMO PROTEICO GLUCIDICO LIPIDICO: aumentano catabolismo proteico, iperglicemia, riduzione colesterolo
- SISTEMA NERVOSO (e SISTEMA NERVOSO AUTONOMO): ansia, irrequietezza, insonnia, tremori, maggiore sensibilità catecolamine
- MUSCOLO SCHELETRICO (e MUSCOLI RESPIRATORI): tremori, astenia, dispnea
- CUTE: cute calda e umida (sudata)
- TRATTO GASTROINTESTINALE: diarrea
- OSSO: osteoporosi, rischio di fratture
- FUNZIONE RIPRODUTTIVA: oimenorrea, disfunzione erettile

Manifestazioni cliniche della TIREOTOSSICOSI

- APPARATO CARDIOVASCOLARE: tachicardia, aumento della PAS, riduzione della PAD, soffio, 2-20% FA, se cardiopatia scompenso
- METABOLISMO PROTEICO GLUCIDICO LIPIDICO: riduzione masse muscolari, perdita di peso, IGT o diabete, riduzione colesterolo
- SISTEMA NERVOSO (e SISTEMA NERVOSO AUTONOMO): nervosismo, tremori, aumento del tono adrenergico
- MUSCOLO SCHELETRICO (e MUSCOLI RESPIRATORI): astenia, no tolleranza sforzo fisico, dispnea
- CUTE: cute calda sudata, eritema palmare, capelli sale e pepe
- TRATTO GASTROINTESTINALE: diarrea
- OSSO: demineralizzazione ossea con aumentato rischio di fratture
- FUNZIONE RIPRODUTTIVA: oligomenorrea

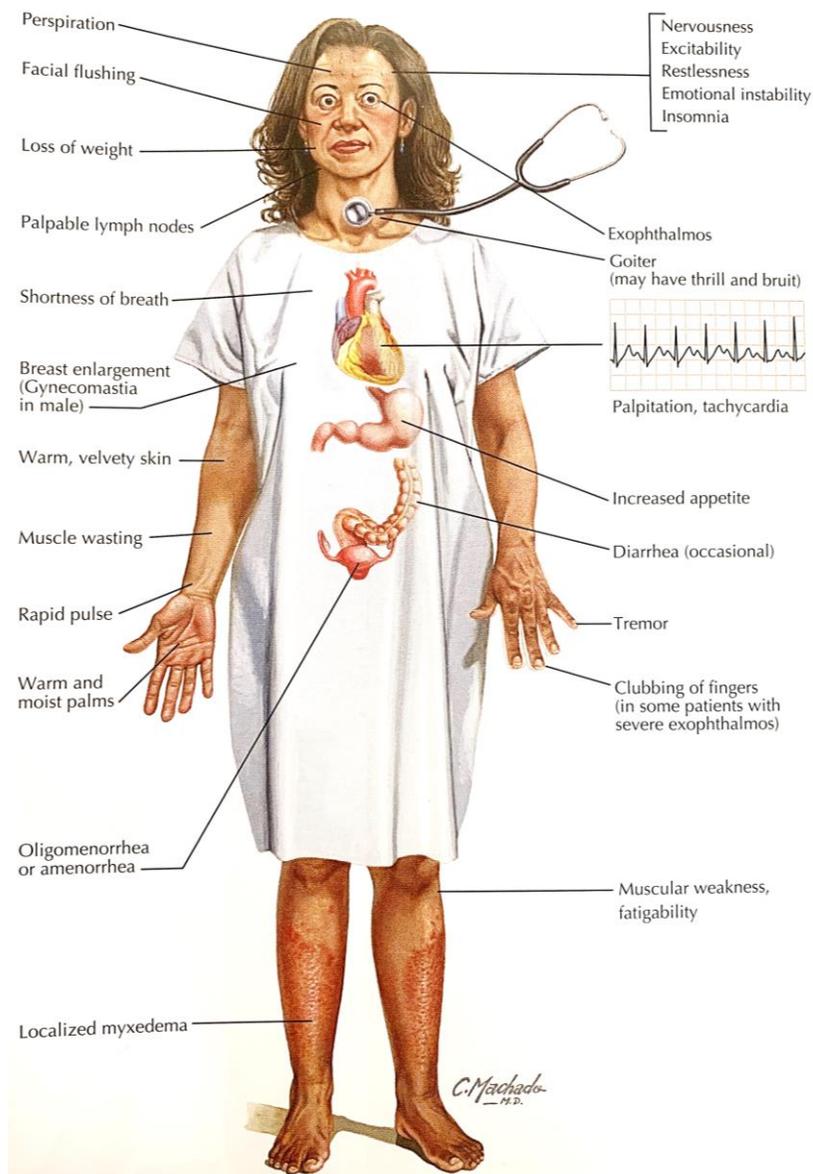


A 43-YEAR-OLD WOMAN PRESENTED WITH FATIGUE AND REPORTED A WEIGHT LOSS OF 22.5 KG (50 LB) DURING the previous 18 months. Physical examination revealed diaphoresis, cachexia, a resting heart rate of 110 beats per minute, and a diffusely enlarged, nontender thyroid gland. She also had lid retraction, mild proptosis, and conjunctival injection. The patient had been aware of a mass growing in the anterior neck for the previous 6 years and had more recently noted hair loss, heat intolerance, and a resting tremor. Thyrotropin levels were suppressed, at

Frequenza dei disturbi nel giovane e nell'anziano

| | Giovane | Anziano |
|-----------------------|----------------|----------------|
| Astenia | 61-84% | 27-56% |
| Nervosismo | 42-99% | 20-38% |
| Confusione | 0% | 8-52% |
| Sudorazione | 39-95% | 0-38% |
| Intolleranza al caldo | 49-92% | 0-63% |
| Diarrea | 43% | 18% |
| Palpitazioni | 89% | 36-63% |
| Aumento dell'appetito | 38-61% | 0-36% |
| Calo dell'appetito | 4% | 32-36% |
| Perdita di peso | 29-85% | 35-83% |
| Tachicardia | 96-100% | 28-71% |
| Tremori | 84-97% | 8-55% |
| Fibrillazione atriale | 0-10% | 0-60% |
| Gozzo | 94-100% | 24-63% |

ATTENZIONE! NON TUTTE LE TIREOTOSSICOSI HANNO LE STESSA MANIFESTAZIONI CLINICHE!



Nel morbo di Basedow all'esoftalmo, di solito bilaterale, si associano altri segni oculari:

- allargamento della rima palpebrale (*segno di Dalrymple*);
- rarità dell'ammiccamento (*segno di Stellwag*);
- tremori palpebrali ad occhi chiusi (*segno di Rosenbach*);
- mancata sinergia dei movimenti palpebrali e oculari, per cui resta libera una parte delle sclere allorché si fa rivolgere lentamente lo sguardo in basso (*segno di Graefe*);
- scosse di nistagmo laterale (in verità pseudo-nistagmo) nel movimento di lateralità dello sguardo (*segno di Sainton*);
- iperpigmentazione palpebrale (soprattutto di quella superiore);
- facile esauribilità nei movimenti di convergenza (*segno di Moebius*);
- la fronte non si corruga nello sguardo in alto (*segno di Jeffroy*).

Morbo di Flajani-Basedow-Graves

Italian doctor Giuseppe Flajani; German doctor Karl Adolph von Basedow; Irish doctor Robert James Graves;
English doctor Caleb Hillier Parry



TIREOTOSSICOSI da IPERTIROIDISMO
GOZZO
OFTALMOPATIA
(DERMOPATIA)

Inquadramento della TIREOTOSSICOSI

- Laboratorio: TSH + fT3 e fT4 (eventuale dosaggio autoimmunità)
- Uptake iodio = funzionalità ghiandolare alla scintigrafia con pertechnetato
- Vascolarizzazione (e noduli) all'ecografia tiroidea

Esami di laboratorio per funzione ipotalamo-ipofisi-tiroide

TSH

RIDOTTO

TSH 0.03 < $\mu\text{UI/mL}$ 0.40 - 4.00



dosaggio FT4 (+/-FT3)



| | | | |
|-----|------|---------------------|-------------|
| FT3 | 9.4 | > pg/mL | 2.0 - 4.5 |
| FT4 | 45.1 | > pg/mL | 5.6 - 12.0 |
| TSH | 0.03 | < $\mu\text{UI/mL}$ | 0.40 - 4.00 |

=Tireotossicosi/Ipertiroidismo clinico

| | | | |
|-----|------|---------------------|-------------|
| FT3 | 2.7 | pg/mL | 2.0 - 4.5 |
| FT4 | 11.8 | pg/mL | 5.6 - 12.0 |
| TSH | 0.01 | < $\mu\text{UI/mL}$ | 0.40 - 4.00 |

TSH 0.1-0.4 e non alterazioni fT3 e fT4

=Tireotossicosi/Ipertiroidismo subclinico o lieve

**TIREOTOSSICOSI CON
IPERTIROIDISMO**

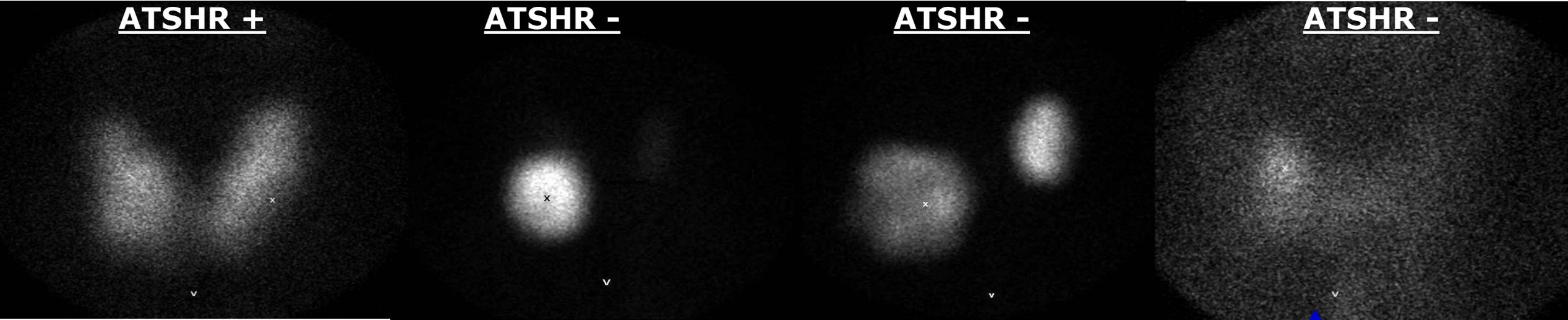


ATSHR +

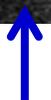
ATSHR -

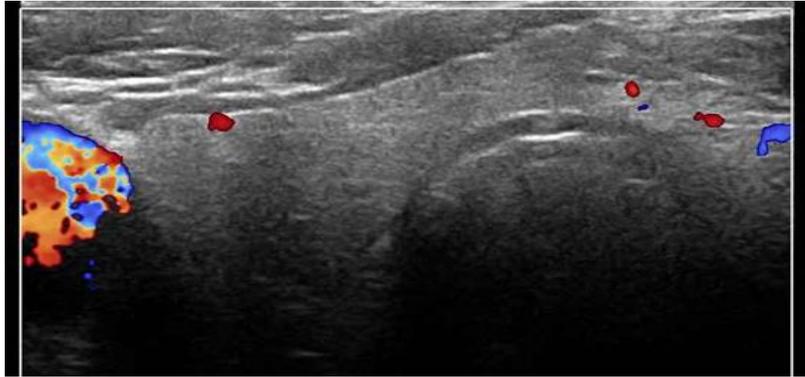
ATSHR -

ATSHR -

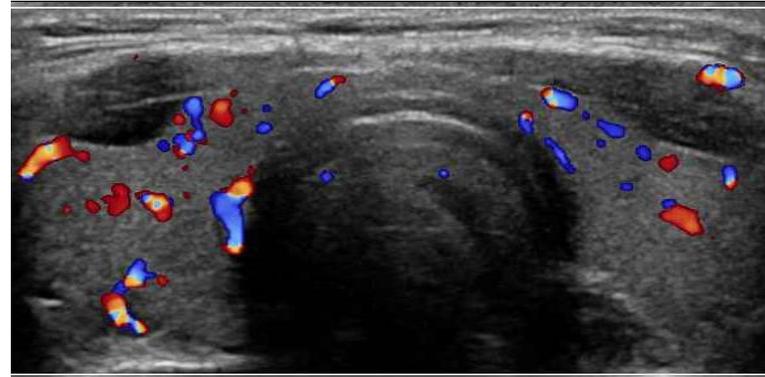


TIREOTOSSICOSI SENZA
IPERTIROIDISMO

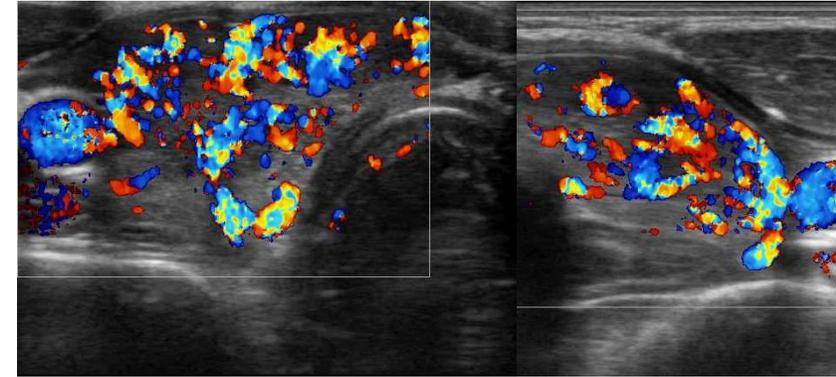




**TIREOTOSSICOSI SENZA
IPERTIROIDISMO**



NORMALE



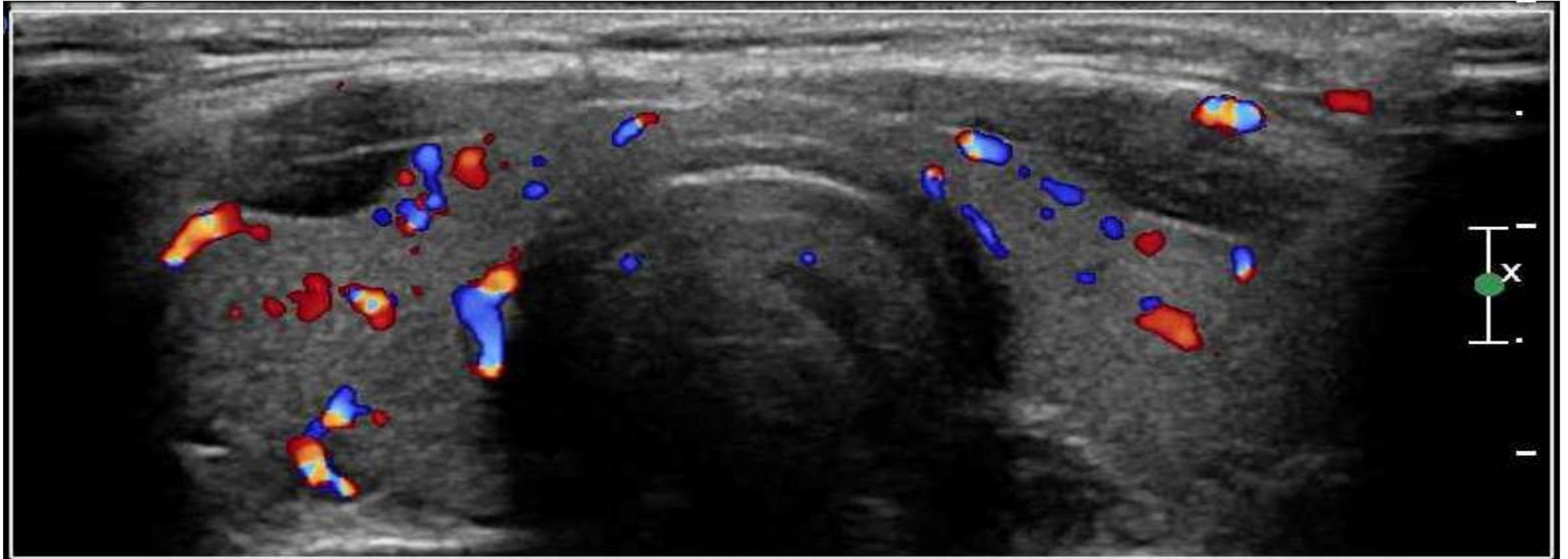
**TIREOTOSSICOSI CON
IPERTIROIDISMO**

Forme specifiche di TIREOTOSSICOSI

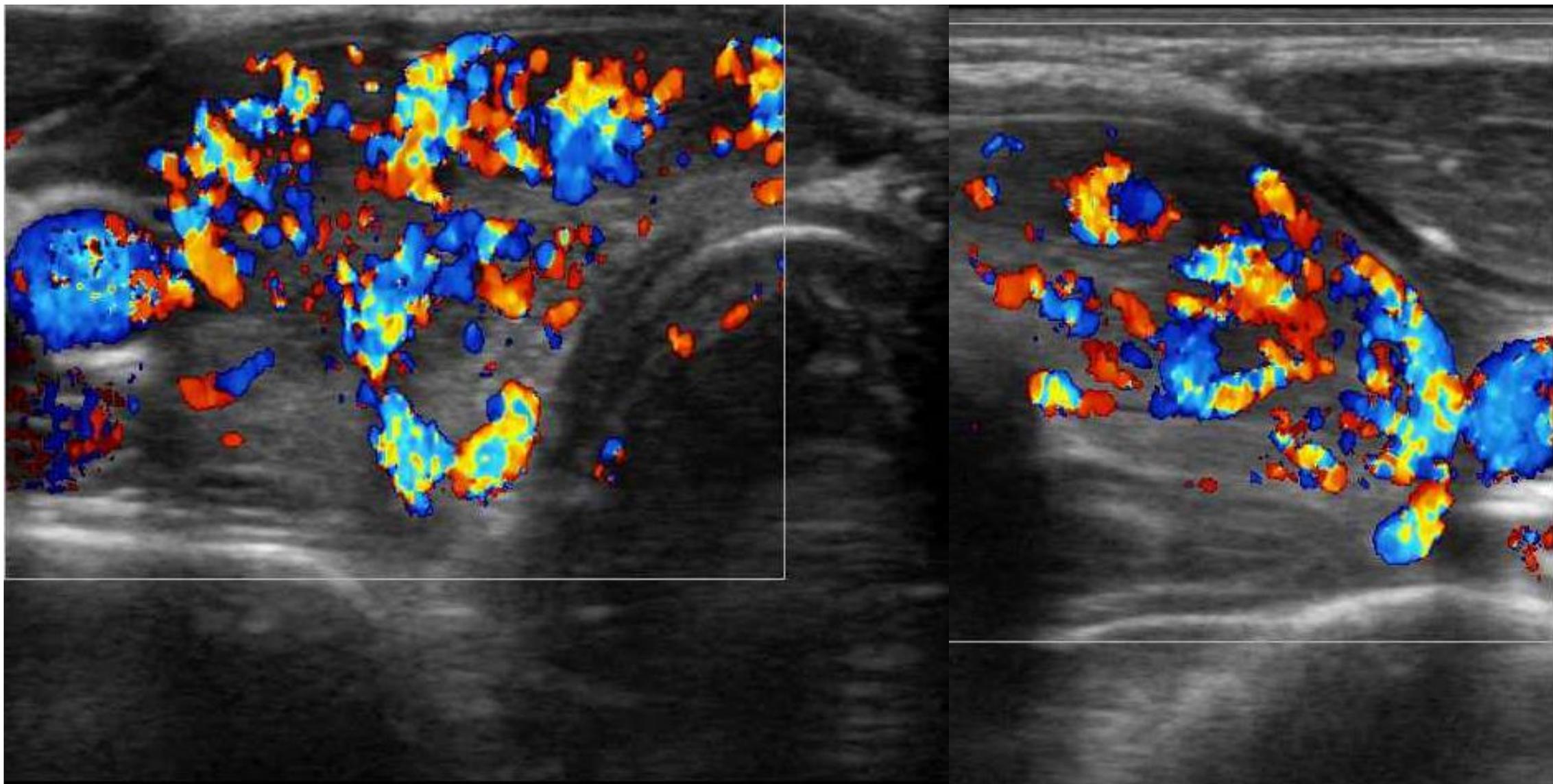
Morbo di Flajani-Basedow-Graves (I)

- **Ipertiroidismo** quasi sempre presente, **gozzo** 50% dei pazienti, **orbitopatia** 25-50% dei pazienti, **dermatopatia** 5% dei pazienti
- FdR geni, infezioni (rotavirus, Borrelia, Yersinia, HP), stress, genere, gravidanza, farmaci, irradiazione (I-131)
- Ipertiroidismo su base autoimmune, legata all'infiltrazione linfocitaria della tiroide (tiroide è maggior sito di produzione autoAb) con produzione di **Ab anti recettori TSH**, che legano con effetto stimolatorio il recettore del TSH con stimolazione della cellula tiroidea, iperproduzione ormonale e aumento di volume della tiroide.
- La patogenesi dell'oftalmopatia può coinvolgere linfociti citotossici e anticorpi citotossici sensibilizzati contro un antigene comune presente nei fibroblasti dell'orbita, nei muscoli orbitari, nel tessuto tiroideo.
- Rischio di **altre malattie autoimmunitarie** (DM, anemia perniziosa, celiachia, miastenia grave, malattia Addison, Sjogren, LES, AR, TTP)
- Diagnosi: clinica (vedi segni e sintomi) + laboratorio **TSH soppresso, FT3 e FT4 elevati + Ab anti recettore TSH** (+/- indagini strumentali: ecografia e/o scintigrafia)

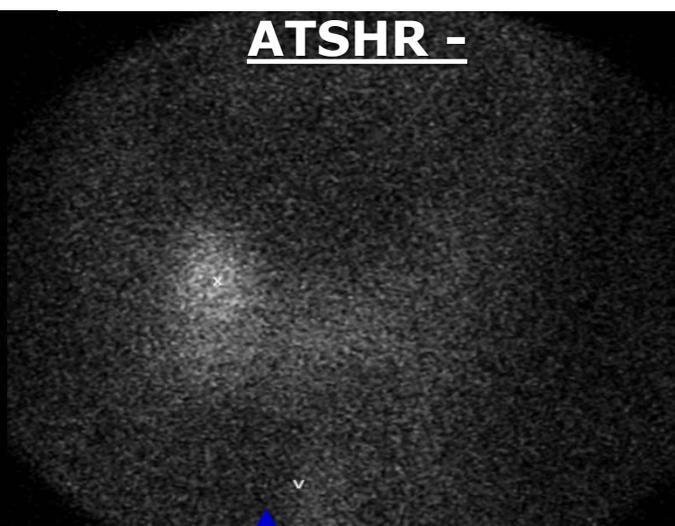
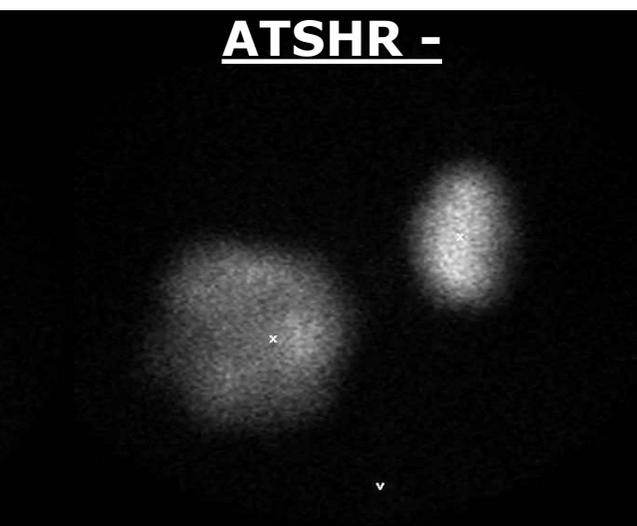
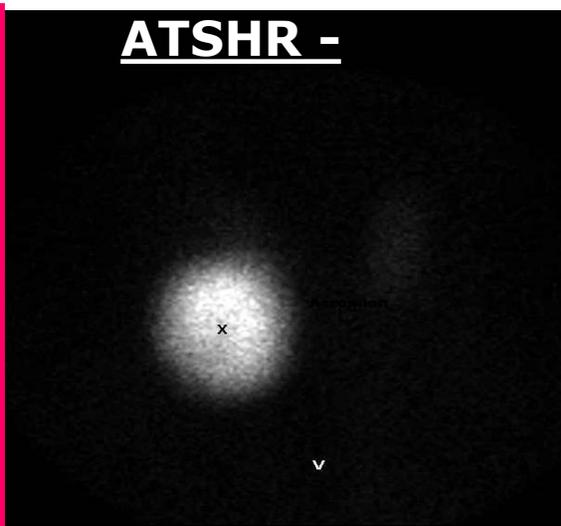
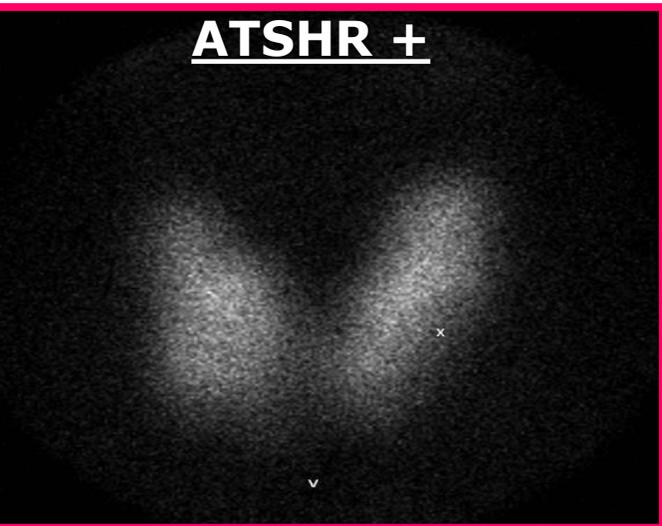
NORMALE



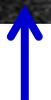
INFERNO TIROIDEO



**TIREOTOSSICOSI CON
IPERTIROIDISMO**



**TIREOTOSSICOSI SENZA
IPERTIROIDISMO**



Morbo di Flajani-Basedow-Graves (III)

- Terapia: farmaci anti-tiroidei Tapazole o Propiltiouracile + β -bloccante (Alternative alla terapia medica radioiodio, oppure chirurgia tiroidea)
- Metimazolo e PTU sono tionamidi, farmaci che **interferiscono con l'azione delle TPO e l'organificazione dello iodio a livello tiroideo**, con riduzione della sintesi ormoni tiroidei. **Il PTU blocca la deiodasi tipo 1**. Hanno anche un debole effetto anti-immunitario. Si comincia metimazolo 20 mg/die diviso in 2 somministrazioni. Effetti collaterali: reazioni cutanee, artralgie, sintomi GI, colestasi, disgeusia. AGRANULOCITOSI. Aumento indici di colestasi. In caso di effetti collaterali o primo trimestre di gravidanza si passa a PTU (utilizzato come seconda linea di trattamento per epatiti fulminanti).
- **Beta-bloccante – propanololo**. I pazienti ipertiroidei hanno una aumentata sensibilità alle catecolamine. Come tutti i beta-bloccanti **il propanololo blocca la risposta recettoriale alle catecolamine (recettori alpha e beta)**. Migliora tremori, palpitazioni, retrazione palpebrale, sudorazione. Inoltre, **SOLO PROPANOLOLO blocca la deiodasi tipo 1 e la conversione di T4 in T3** indipendentemente dall'effetto antiadrenergico.
- **Terapia oftalmopatia**: in prevenzione o se quadro lieve STOP FUMO, collorio lubrificante, selenio 1 cps/dì per 6 mesi. Quadro moderato-grave metilprednisolone ev 500 mg/1xsett x 6 settimane e poi 250 mg/1xsett per 6 settimane seguito da eventuale radioterapia orbitaria o chirurgia decompressiva

PROCESSI INFLUENZATI

Trasporto iodio

Iodazione della tireoglobulina

Reazione di accoppiamento

Rilascio degli ormoni

Deiodazione periferica

INIBITORIAnioni complessi: **Perclorato di potassio**, Tiocianato, **Pertecnetato****Tionamidi: propiltiouracile**, metimazolo, carbimazolo, **tiamazolo**, **Ioduro****Tionamidi****Ioduro**, Sali di litio**Propiltiouracile; Propanololo**

Iodio radioattivo – vi sono diversi isotopi radioattivi, quello più usato è ^{131}I . Esso viene captato rapidamente ed efficacemente dalla tiroide, incorporato negli aminoacidi iodati e depositato nella sostanza colloide dei follicoli da cui viene liberato. Le particelle β destruenti originano all'interno del follicolo e agiscono sulle cellule parenchimali della tiroide, per cui quando vengono date grandi quantità di ^{131}I , si osservano le caratteristiche azioni citotossiche delle radiazioni ionizzanti. Alla picnosi e alla necrosi delle cellule follicolari seguono la scomparsa della sostanza colloide e la fibrosi ghiandolare. Nell'ipertiroidismo la dose è di 5-15 mCi. Nel carcinoma tiroideo da 30-150 mCi (massima 600 mCi)

Un uso dello **iodio** è quello di **proteggere la tiroide dall'esposizione a iodio radioattivo** a seguito a un incidente nucleare. La captazione dello iodio radioattivo è inversamente proporzionale alla concentrazione sierica di iodio non radioattivo, la somministrazione quotidiana di 30-100 mg di iodio diminuirà la captazione di radioisotopi dello iodio.

Morbo di Flajani-Basedow-Graves (II)

Storia naturale variabile, **malattia capricciosa**. Ipertiroidismo persistente, ciclico (remissioni/ricadute con frequenza, intensità e durata variabile).

Wood et al. (JCI, 1979) hanno dimostrato che 1/3 pazienti con Morbo do Basedow diventa ipotiroideo dopo 20 anni di trattamento (per effetto dell'infiltrato linfomonocitario).

Pazienti con gozzi importanti, che richiedono > 10 mg metimazolo/die per tempi lunghi, elevati livelli di autoanticorpi hanno bassa probabilità di andare in remissione.

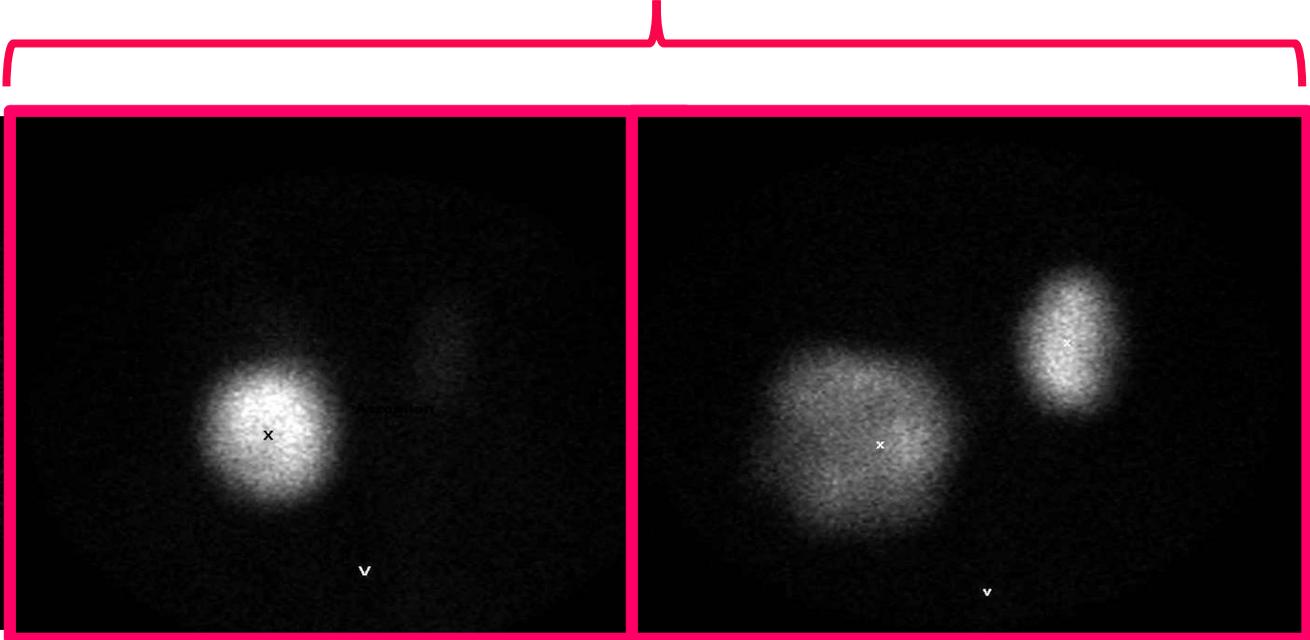
In generale, **si comincia con farmaci antitiroidei** (metimazolo e PTU) per raggiungere eutiroidismo, nel frattempo (primi mesi) si comincia a discutere con il paziente delle varie opzioni (chirurgia e terapia radiometabolica).

Vanno (subito) alla chirurgia pazienti che non tollerano il farmaco, pazienti con patologia nodulare associata, larghi gozzi, oftalmopatia severa, necessità di rapida stabilizzazione (cardiopatici, età fertile, [atleti?])

GMN tossico e Adenoma tossico (Plummer)

- **GMN tossico**: gozzo iperfunzionante che si sviluppa su pre-esistente gozzo eutiroideo per acquisizione mutazioni TSHR (o per alti quantitativi di iodio).
- Pazienti 50 anni, F:M=6:1,
- Ipertiroidismo subclinico sviluppo lento e progressivo (attenzione alla risposta alla somministrazione di mezzo di contrasto e effetto *Jod Basedow*)
- [**Adenoma tossico di Plummer**: adenoma iperfunzionante causato da mutazione del gene TSHR con conseguente attivazione costitutiva del signalling intracellulare. Pazienti 30-40 anni]
- Manifestazioni cliniche di entità modesta (livelli ormonali, età pazienti), no oftalmopatia
- Diagnosi laboratorio, ecografia + scintigrafia
- Terapia radioiodio o chirurgia

ADENOMA PLUMMER E GMN TOSSICO

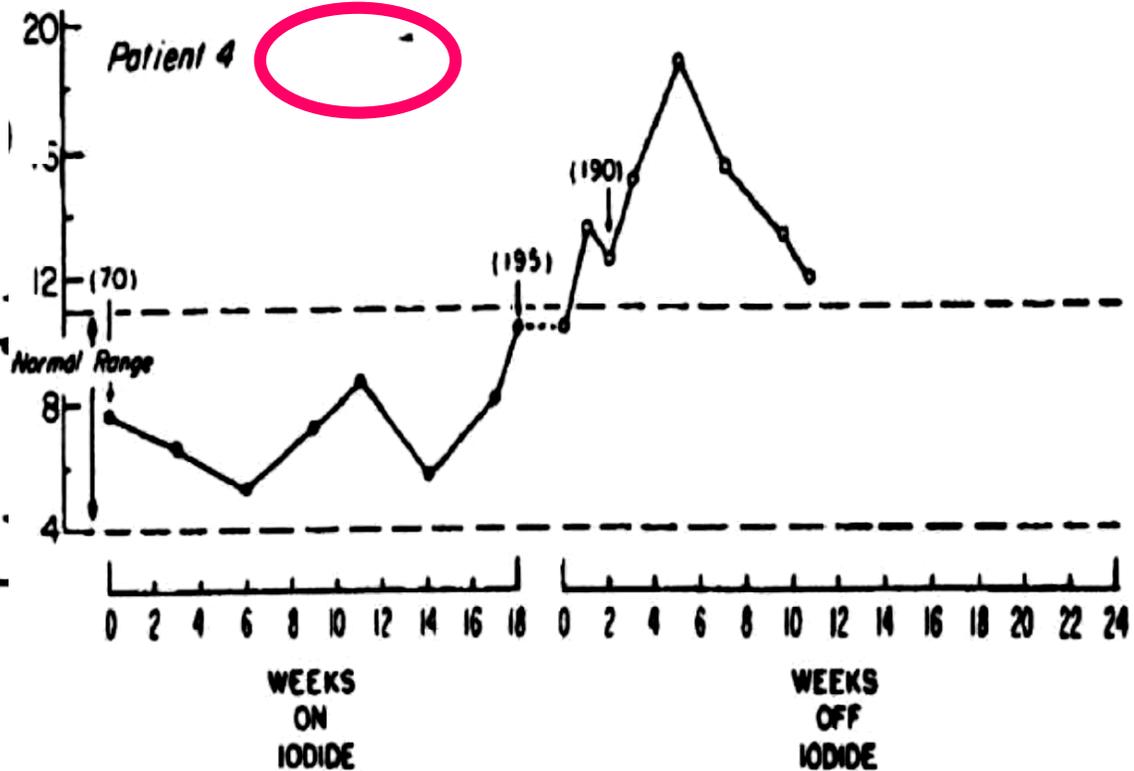
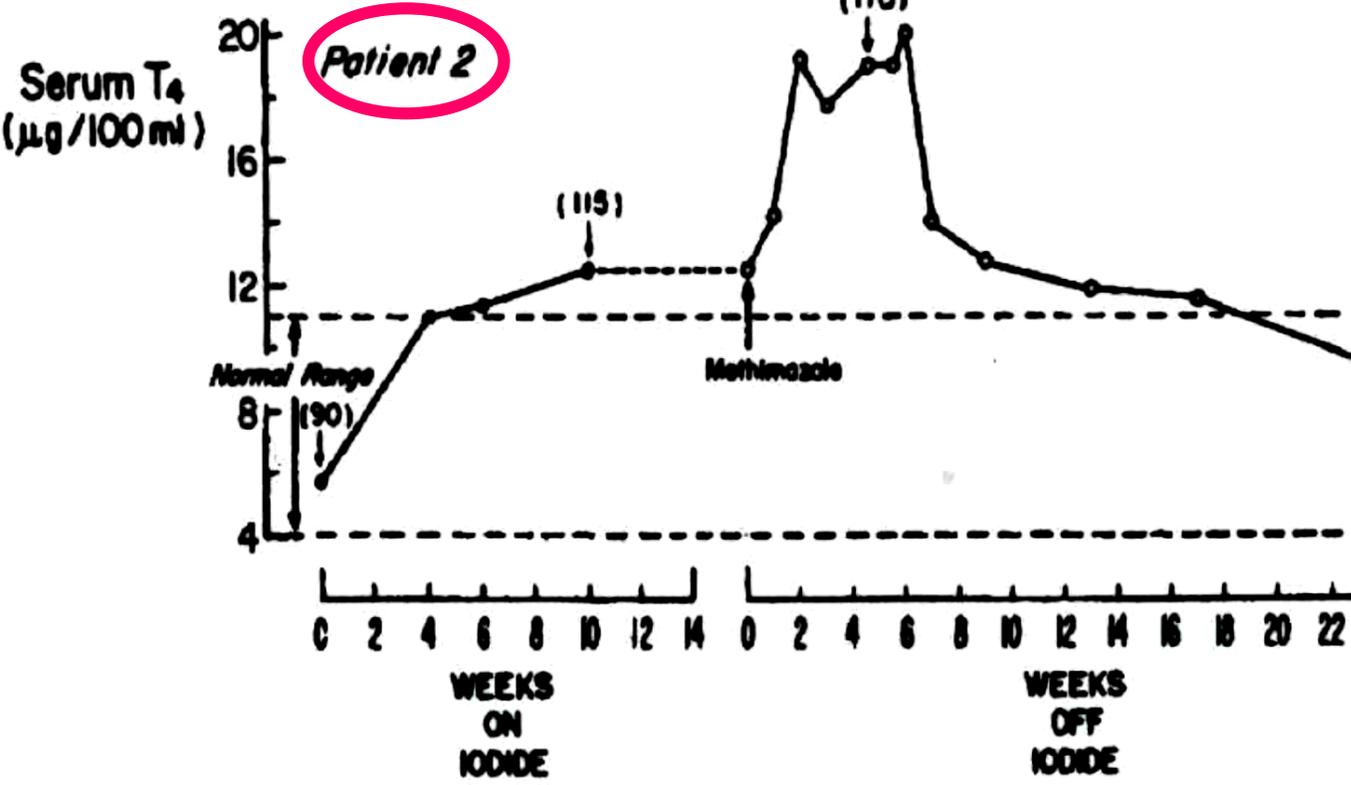
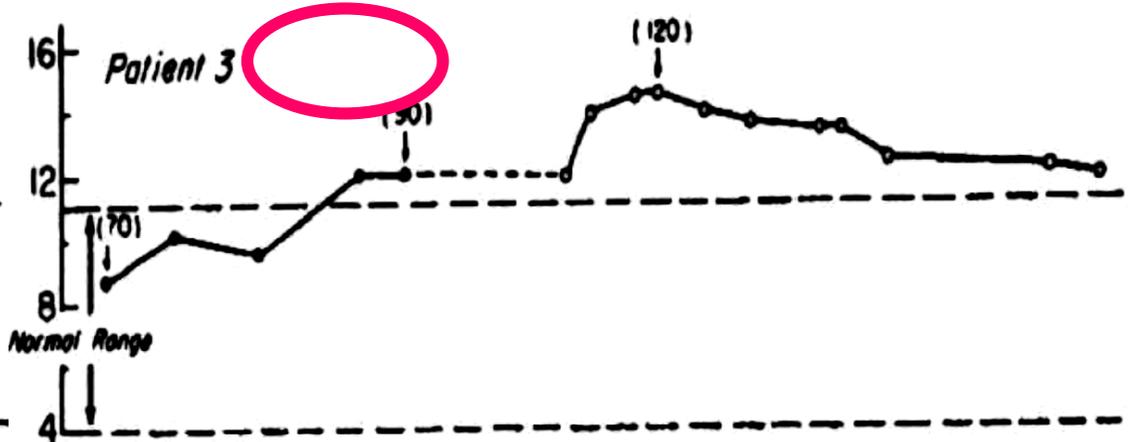
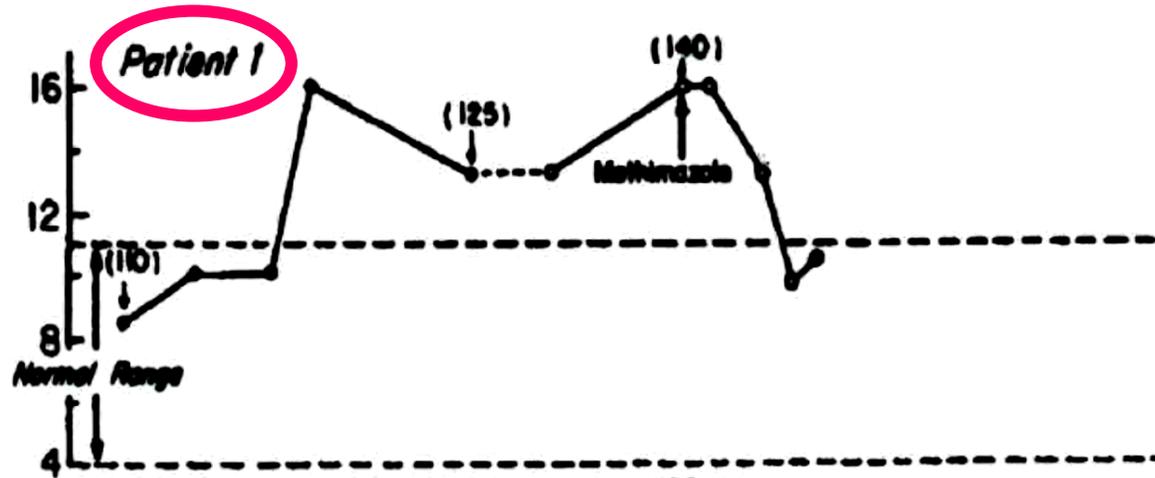


ATSHR +

ATSHR -

Ipertiroidismo iodio-indotto

- *Jod-Basedow effect* descrive l'ipertiroidismo che si verifica a seguito della somministrazioni di abbondanti quantità di iodio in aree dove la **popolazione è iodo-carente**
- I meccanismi sono: slatentizzazione di Morbo di Basedow-Graves o aumentata sintesi e secrezione ormonale di pazienti con noduli autonomi.
- Anche **nelle aree dove la popolazione ha un corretto apporto di iodio, si può indurre un ipertiroidismo quando si utilizzano farmaci contenenti elevate quantità di iodio**, per non corretto funzionamento dei meccanismi omeostatici.



(180 mg iodio giornalieri)

Tireotossicosi da amiodarone

- Farmaco il cui contenuto iodico è pari a 37mg/100mg (di cui 10% disponibile, ovvero 7,4 mg/200mg)
- **Effetti inibitori sulle deiodasi D1 e D2:** ↑ fT4 ↓ fT3 = ipertiroxinemia eutiroidea
- Nelle aree in cui il tenore iodico è elevato l'amiodarone causa soprattutto **ipotiroidismo** per: i) fallimento del fenomeno di escape dall'effetto Wolff-Chaikoff; ii) blocco deiodasi; iii) effetto citotossico;
- Nelle aree a basso tenore iodico l'amiodarone causa soprattutto **tireotossicosi**
- 2 forme di AIT (o Amiodarone Induced Thyrotoxicosis)
- **AIT tipo I** riguarda pazienti con pre-esistenti alterazioni della tiroide in cui l'amiodarone causa un aumento della sintesi ormonale indotto dall'eccesso di iodio (gozzo/noduli; autoAb; ipervascolarizzazione). Terapia: tionamidi
- **AIT tipo II** riguarda pazienti senza pre-esistenti alterazioni della tiroide in cui l'amiodarone causa una tiroidite distruttiva per effetto citotossico diretto (tiroide normale; no autoAb; no vascolarizzazione). Terapia: glucocorticoidi

Tiroidite subacuta di de Quervain

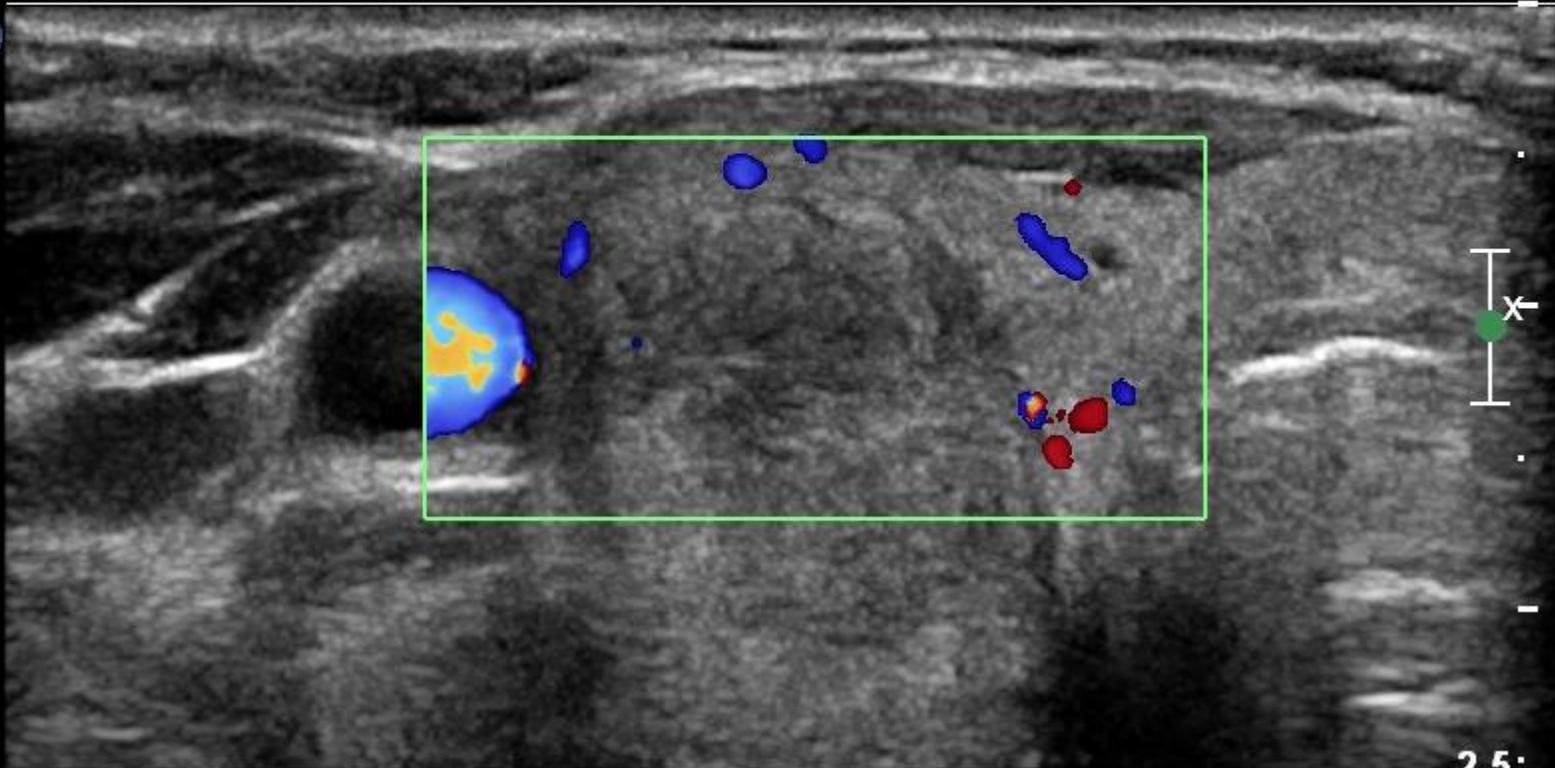
- Infiammazione simil-granulomatosa di verosimile origine virale
- Rappresenta il 5-6% delle tireopatie.
- Nel 50% dei casi la malattia esordisce con i disturbi legati alla tireotossicosi causata dalla **distruzione ghiandolare flogistica**. Successivamente si ha una fase di recupero in cui può comparire un ipotiroidismo generalmente transitorio. Durata di 2-6 mesi. Recidiva del 30% dei pazienti.
- CLINICA variabile. **Fase prodromica simil-influenzale**, **dolore** spontaneo e dolorabilità in loggia tiroidea, **febbre**, sintomi della **tireotossicosi** e tumefazione tiroidea.
- DIAGNOSI: TSH soppresso con FT3 e FT4 elevati no ATSHR. **VES e PCR elevate**. All'ecografia aspetto a carta geografica (migrante), alla scintigrafia no captazione.
- TERAPIA **glucocorticoidi**

FR 11Hz
Ris./Pen.

2D
85%
C 64
P Med.
Ris

CF
71%
812Hz
WF 40Hz
Basso

P



2.5