



FOCUS ON

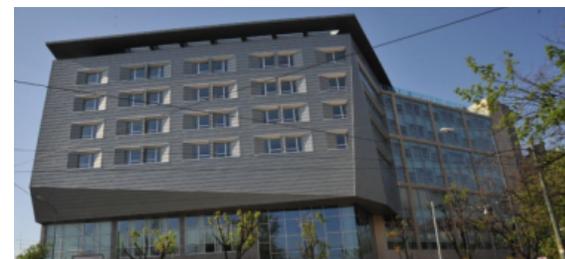
Approccio e gestione dei distiroidismi a livello territoriale: diagnosi, terapie, follow up

Quando il nodulo è sospetto

Laura Fugazzola



*Full Professor of Endocrinology
University of Milan*



*Endocrine Oncology Unit
Istituto Auxologico Italiano IRCCS
Milan, Italy*

IPERTIROIDISMO



FT3



Alta

Normale



Grave

Sub clinico

IPOTIROIDISMO



FT4



Normale

Bassa



Sub clinico

Grave



*E
u
t
i
r
o
i
d
i
s
m
o*



IPOTIROIDISMO

Si intende lo stato morboso derivante da una insufficiente azione metabolica degli ormoni tiroidei a livello tissutale

Nella maggioranza dei casi è causato da insufficiente secrezione tiroidea di T3 e T4 per una lesione primitiva della ghiandola tiroidea

(PRIMITIVO)

o per insufficiente o assente stimolazione della tiroide da parte del TSH

(CENTRALE)

IPOTIROIDISMO

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dell'ipotiroidismo varia a seconda delle aree geografiche per fattori ambientali e genetici.

L'ipotiroidismo nell'adulto ha una prevalenza elevata (5-15%), con maggior frequenza e gravità nelle aree a carenza iodica.

Più frequente nel sesso femminile (circa 8F:1M)

La prevalenza aumenta progressivamente con l'età.

American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction

Paul W. Ladenson, MD; Peter A. Singer, MD; Kenneth B. Ain, MD; Nandalal Bagchi, MD, PhD; S. Thomas Bigos, MD; Elliot G. Levy, MD; Steven A. Smith, MD; Gilbert H. Daniels, MD

ARCH INTERN MED/VOL 160, JUNE 12, 2000

Table 1. Prevalence of Thyroid Dysfunction*

Condition	Reported Prevalences in Adult Populations, %
Hypothyroidism	2
Mild (subclinical) hypothyroidism†	5-17
Hyperthyroidism	0.2
Mild (subclinical) hyperthyroidism‡	0.1-6.0

ATA guidelines (Arch Intern Med, 2000)

..... TSH screening is recommended in:

All adult subjects:

- >35 years of age***
- every 5 years***

.... TSH screening in over-35 adults has an equivalent or more favorable cost-effectiveness in comparison with other widely accepted disease detection strategies, e.g. hypertension, breast cancer, and hypercholesterolemia.

Indications for TSH screening

<i>Organization</i>	<i>Screening recommendations</i>
American Thyroid Association	Women and men >35 years of age should be screened every 5 years.
American Association of Clinical Endocrinologists	Older patients, especially women, should be screened.
College of American Pathologists	Women ≥ 50 years of age should be screened "if they seek medical care"; all geriatric patients should be screened on admission to the hospital and at least every 5 years.
American Academy of Family Physicians	Patients ≥ 60 years of age should be screened.
American College of Obstetrics and Gynecology	Women in "high-risk groups" (those with autoimmune disease or a strong family history of thyroid disease) should be screened starting at 19 years of age.
American College of Physicians	Women ≥ 50 years of age with an incidental finding suggestive of symptomatic thyroid disease should be evaluated.
U.S. Preventive Services Task Force	Insufficient evidence for or against screening
Royal College of Physicians of London	Screening of the healthy adult population unjustified

Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association

- Those with autoimmune disease, such as type 1 diabetes (20,21)
- Those with pernicious anemia (109,110)
- Those with a first-degree relative with autoimmune thyroid disease (19)
- Those with a history of neck radiation to the thyroid gland including radioactive iodine therapy for hyperthyroidism and external beam radiotherapy for head and neck malignancies (111–113)
- Those with a prior history of thyroid surgery or dysfunction
- Those with an abnormal thyroid examination
- Those with psychiatric disorders (114)
- Patients taking amiodarone (37) or lithium (32–34)
- Patients with ICD-9 diagnoses as presented in Table 9

TABLE 9. ICD-9 CODES TO SUPPORT THYROTROPIN TESTING

Adrenal insufficiency	255.41
Alopecia	704.00
Anemia, unspecified deficiency	281.9
Cardiac dysrhythmia, unspecified	427.9
Changes in skin texture	782.8
Congestive heart failure	428.0
Constipation	564.00
Dementia	294.8BA
Diabetes mellitus, type 1	250.01
Dysmenorrhea	625.3
Hypercholesterolemia	272.0
Hypertension	401.9
Mixed hyperlipidemia	272.2
Malaise and fatigue	780.79
Myopathy, unspecified	359.9
Prolonged QT interval	794.31
Vitiligo	709.01
Weight gain	783.9M

MANIFESTAZIONI e CONSEGUENZE dell'IPOTIROIDISMO VARIANO A SECONDA DI:

- Età di insorgenza
 - Grado di disfunzione
 - Durata della disfunzione

L' ipotiroidismo congenito:

- una delle più comuni malattie endocrine neonatali*
- la più frequente causa di ritardo mentale prevenibile*
- la sua diagnosi precoce rappresenta un grande successo della medicina preventiva*



Diagnosi di ipotiroidismo congenito

Screening neonatale per IC: 49^a - 96^a ora di vita



Se risultato positivo (TSH > 10 mU/l)



Conferma diagnostica

TSH - FT4

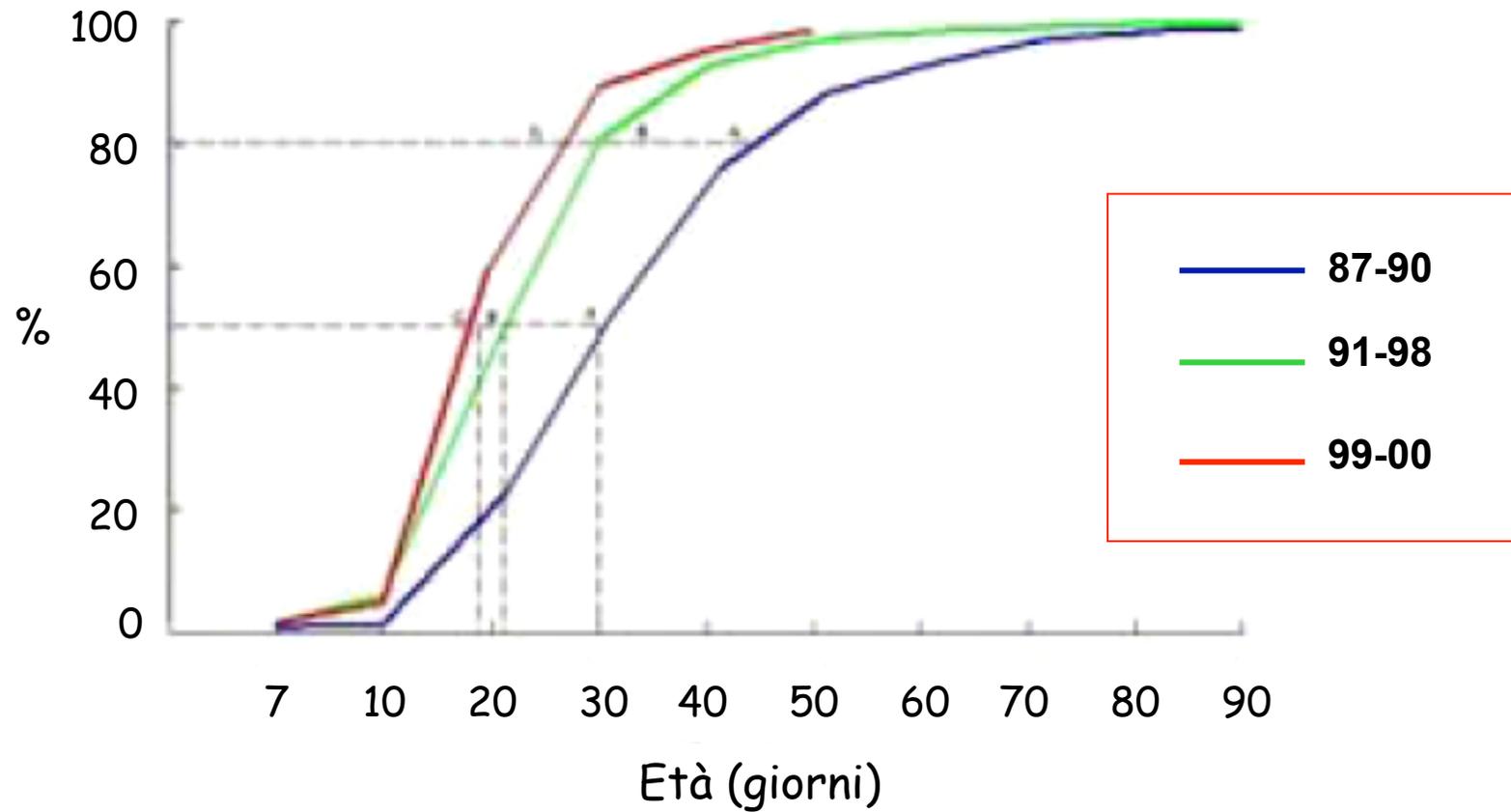
Ecografia tiroidea

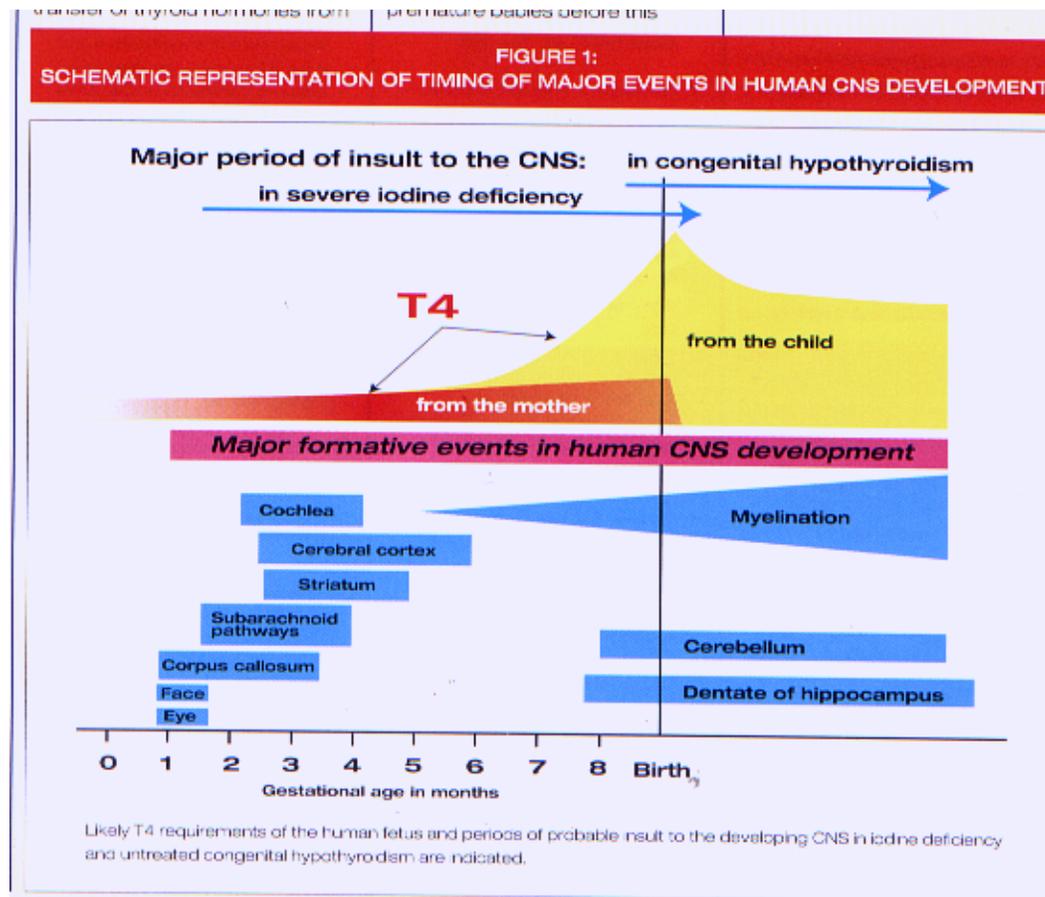
Opzionale:

Scintigrafia tiroide con Tc99m



Inizio terapia con L-T4





LA CORREZIONE DELL'INTROITO DI IODIO MATERNO (a 200 mcg/die) nel 3° trimestre di gravidanza non previene il danno neurologico, ma può essere d'aiuto nel cretinismo mixedematoso.

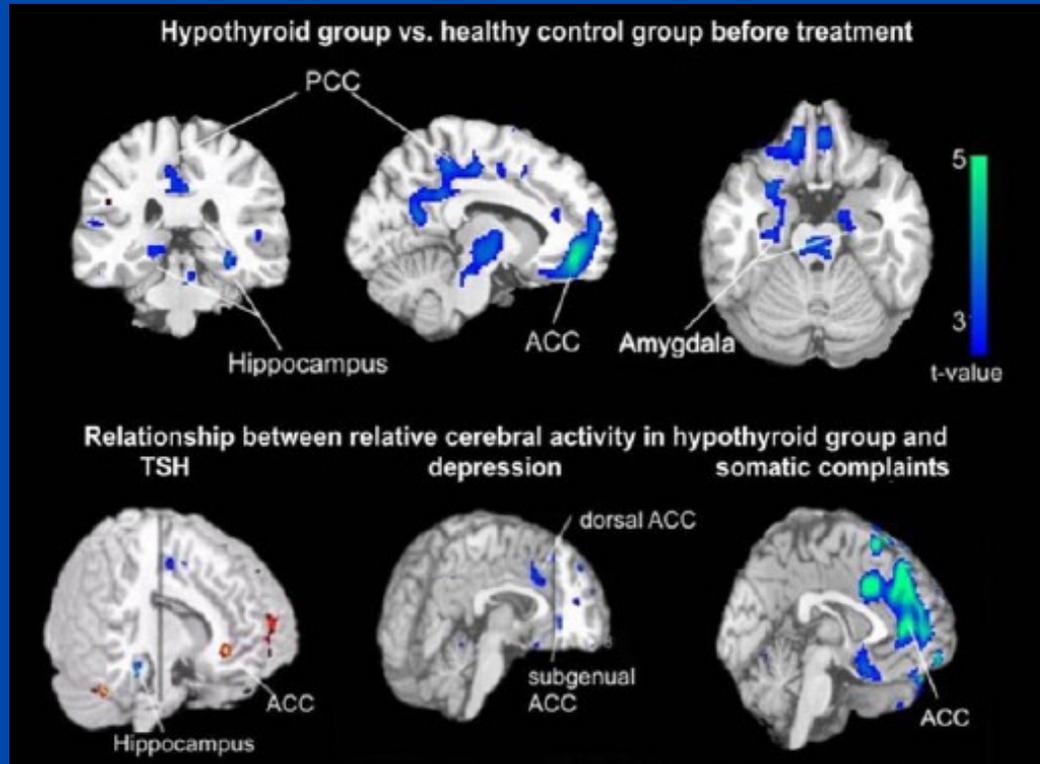
American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction

Paul W. Ladenson, MD; Peter A. Singer, MD; Kenneth B. Ain, MD; Nandalal Bagchi, MD, PhD; S. Thomas Bigos, MD; Elliot G. Levy, MD; Steven A. Smith, MD; Gilbert H. Daniels, MD
 ARCH INTERN MED/VOL 160, JUNE 12, 2000

Table 2. Common Symptoms and Signs of Thyroid Dysfunction

Hypothyroidism	Hyperthyroidism
Fatigue	Fatigue
Weight gain	Weight loss
Cold intolerance	Heat intolerance
Skin dryness	Hyperhidrosis
Hair dryness or loss	
Depression	Nervousness
Dementia	Insomnia
	Tremor
Muscle cramps and myalgias	Muscle weakness
Edema	Dyspnea
Bradycardia	Palpitations
	Tachycardia and atrial tachyarrhythmias
Constipation	Hyperdefecation
Menstrual irregularity (especially menorrhagia)	Menstrual irregularity (especially hypomenorrhea)
Infertility	

IPOTIROIDISMO lieve/grave: EFFETTI SU SNC



Apatia
Sonnolenza
Calo memoria
Adinamia
Ansia/depressione
Eloquio lento

IPOTIROIDISMO: EFFETTI SUL METABOLISMO LIPIDICO

↑↑ COLESTEROLO TOTALE e LDL
↑ TRIGLICERIDI e VLDL

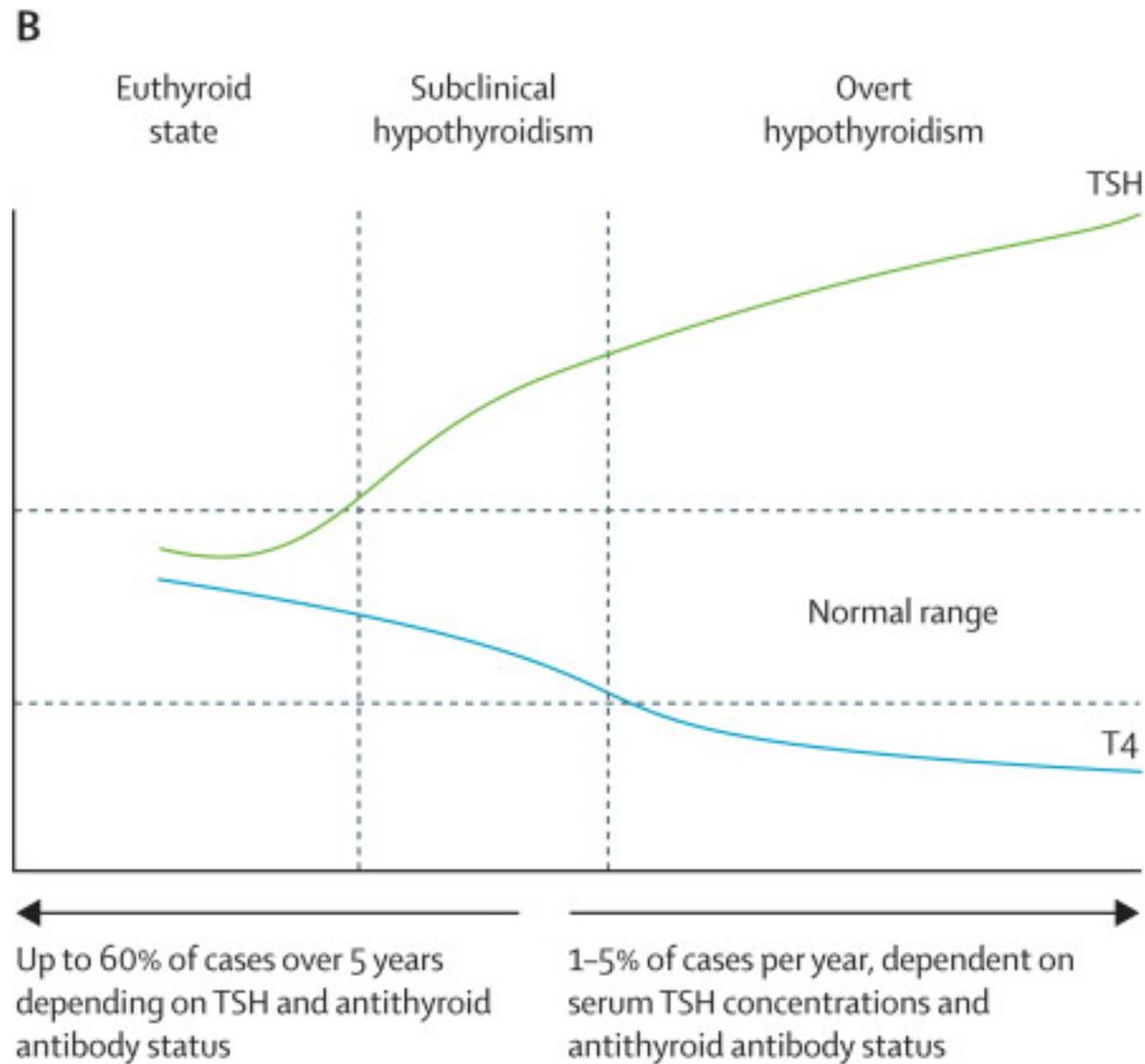
Nell'ipotiroidismo vi è riduzione del
catabolismo delle LDL

L'AUMENTO DELLA COLESTEROLEMIA (+10-30%) E'
UNO DEGLI INDICI PIU' SENSIBILI DELLA
RIDUZIONE ANCHE LIEVE DELLA FUNZIONE
TIROIDEA

W Subclinical thyroid disease

David S Cooper, Bernadette Biondi

Lancet 2012; 379: 1142-54



IPOTIROIDISMO SUBCLINICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- **↑ COLESTEROLO**
- **↑ OMOCISTEINA**
- **↑ PRESSIONE ARTERIOSA MINIMA**
- **↑ RISCHIO DI MALATTIA ISCHEMICA**

**+
Alterazioni della funzione contrattile del cuore**

COMA MIXEDEMATOSO

Stadio finale di ipotiroidismo non trattato, spesso + patologia scatenante (es.: polmonite o infarto cardiaco)

Quadro caratterizzato da:

sonnolenza e letargia → coma (ipossia cerebrale)

ipotermia

ipoventilazione → ritenzione CO_2 e $\downarrow O_2$

intossicazione da H_2O

iponatremia, ipoglicemia, acidosi resp
shock e morte

Spiccata bradicardia, versamento pericardico + segni neurologici focali o generalizzati

The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction

TABLE 1. Causes of subclinical hypothyroidism

Bernadette Biondi and David S. Cooper

80-90% circa dei casi →

Iatrogeno

Chronic autoimmune thyroiditis (risk factors: family history of autoimmune thyroid disease, personal or family history of associated autoimmune disorders, Down syndrome, Turner's syndrome)

Persistent TSH increase in subacute thyroiditis, postpartum thyroiditis, painless thyroiditis

Thyroid injury: partial thyroidectomy or other neck surgery, radioactive iodine therapy, external radiotherapy of the head and neck

Drugs impairing thyroid function: iodine and iodine-containing medications (amiodarone, radiographic contrast agents), lithium carbonate, cytokines (especially interferon α), aminoglutetimide, ethionamide, sulfonamides, and sulfonyleureas

Inadequate replacement therapy for overt hypothyroidism [inadequate dosage, noncompliance, drug interactions (iron, calcium carbonate, cholestyramine, dietary soy, fiber, *etc.*), increased T₄ clearance (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, *etc.*), malabsorption]

Thyroid infiltration (amyloidosis, sarcoidosis, hemochromatosis, Riedel's thyroiditis, cystinosis, AIDS, primary thyroid lymphoma)

Central hypothyroidism with impaired TSH bioactivity

Toxic substances, industrial and environmental agents

TSH receptor gene mutations; G α gene mutations

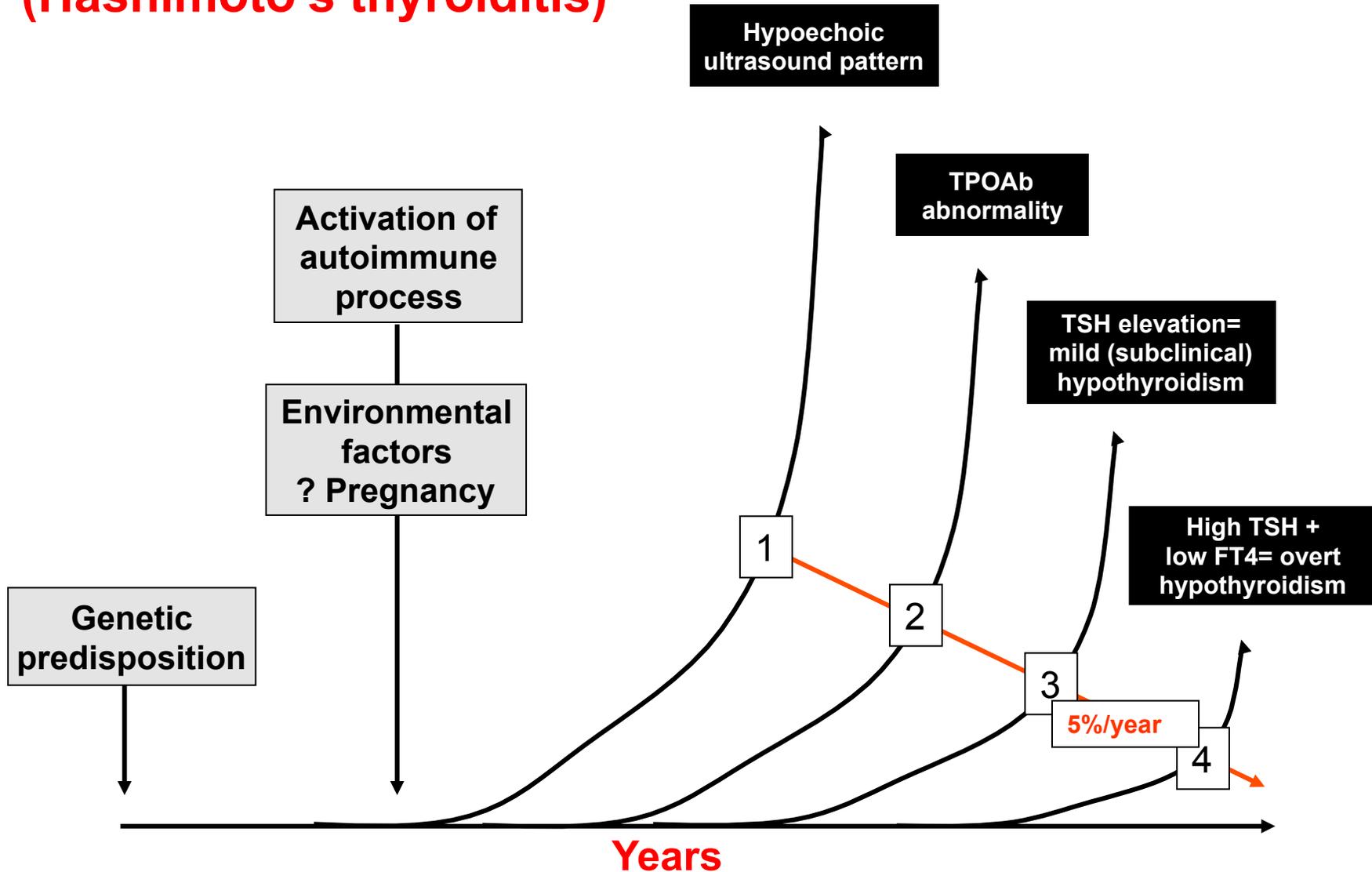
TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE

La più comune causa di ipotiroidismo cronico nelle aree con sufficiente apporto di iodio
E' causata dalla distruzione del tessuto tiroideo da parte di processo autoimmune a cui partecipano sia fattori cellulari che umorali, con progressiva infiltrazione linfocitaria della tiroide.

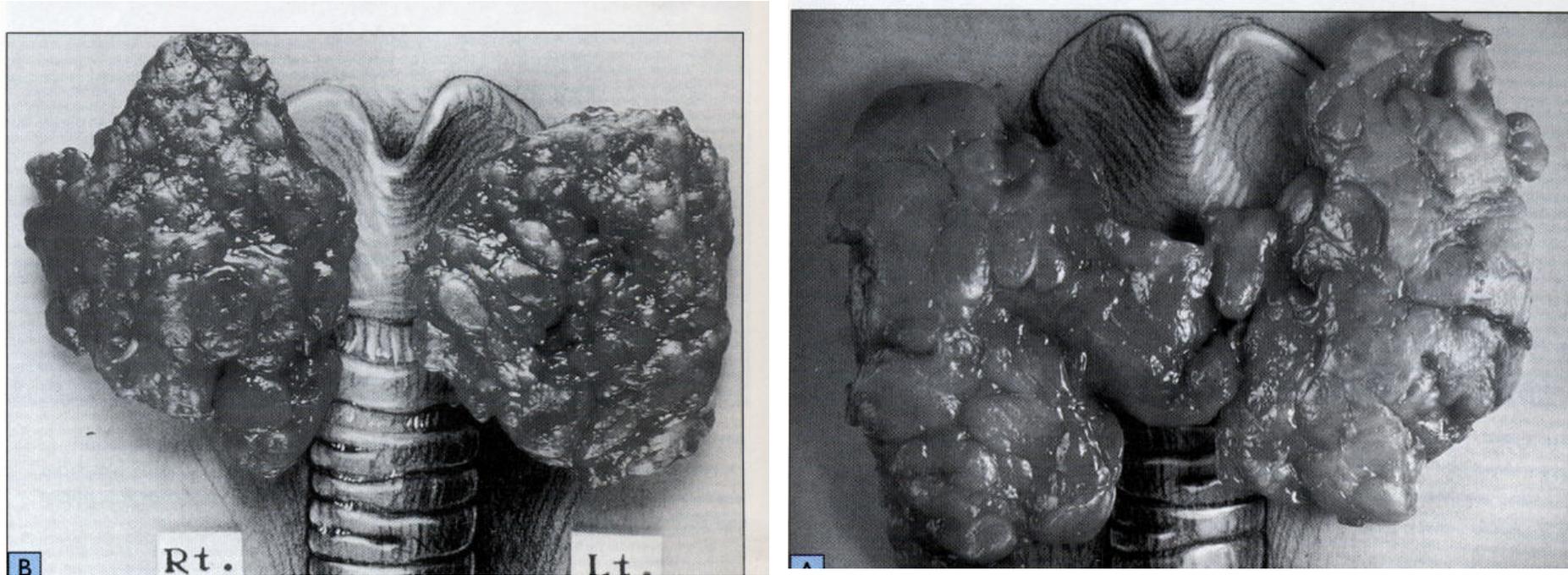
Malattia mediata da linfociti T

Marcatori sierici: Anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) e anti-tireoglobulina (Tg)

Progression of autoimmune thyroid disease (Hashimoto's thyroiditis)



TIROIDITE DI HASHIMOTO



Processo diffuso, architettura lobulare e pseudonodulare



Alla palpazione la tiroide è dura e la superficie è irregolare

TIROIDITE DI HASHIMOTO

SINTOMI E SEGNI

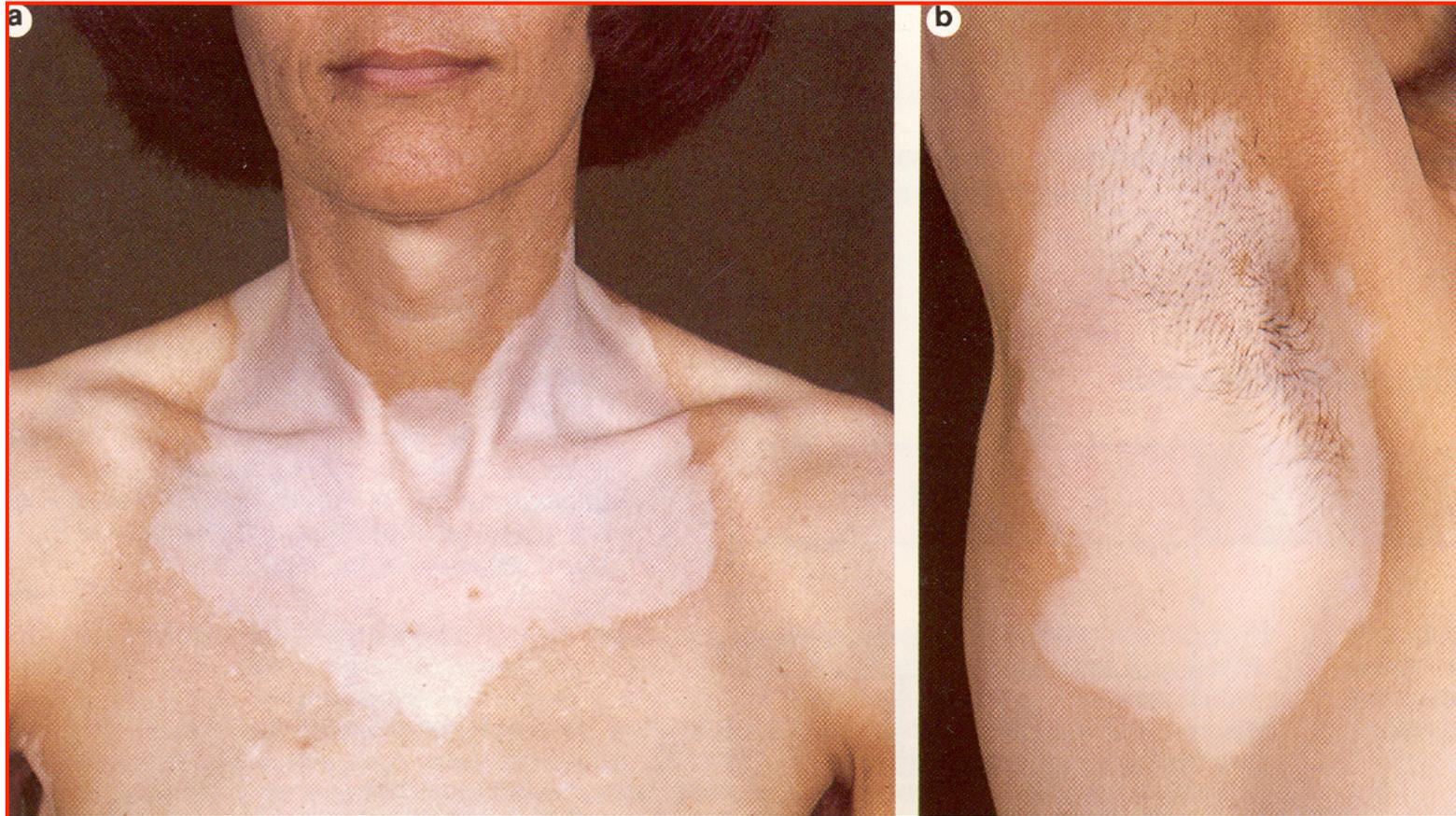
Ipotiroidismo subclinico o manifesto

- Astenia
- Sonnolenza
- Secchezza cute/capelli
- Bradicardia
- Ritenzione idrica
- Alterazioni PA
- Aumento ponderale
- Riduzione appetito
- Intolleranza al freddo
- Stipsi

Gozzo

- Diffuso
- Consistenza aumentata
- Non dolente

Hashimoto + vitiligo



IPOTIROIDISMO PRIMARIO DIAGNOSI DI LABORATORIO

TSH ↑ ↑ (N: 0.3-4 mU/L)
Free T4 ↓ (N: 9-20 pmol/L)

IPOTIROIDISMO LIEVE o SUBCLINICO:

Free T4 N
TSH ↑

Se TIROIDITE AUTOIMMUNE

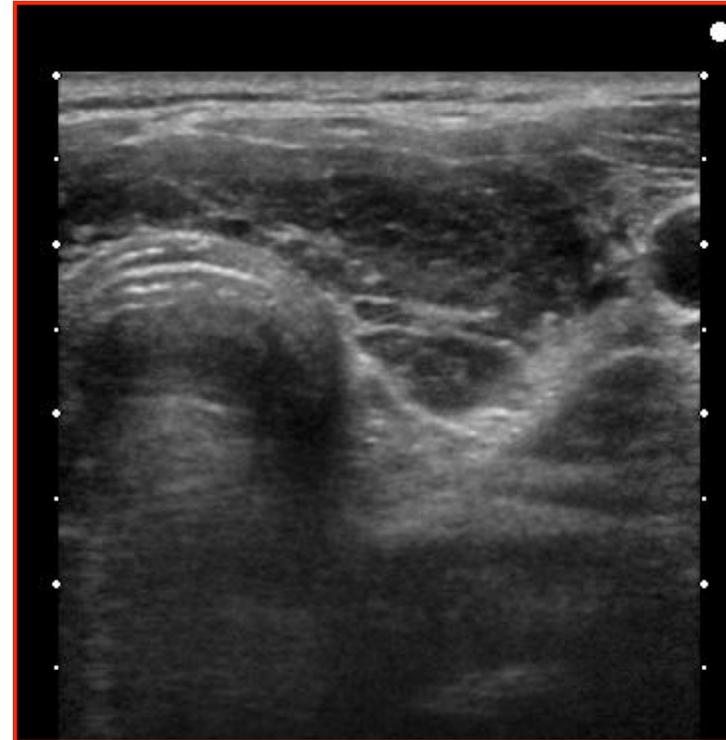
Ab anti TPO + (85%)

Ab anti TG + (70%)

Ipotiroidismo autoimmune: aspetto ecografico



normale

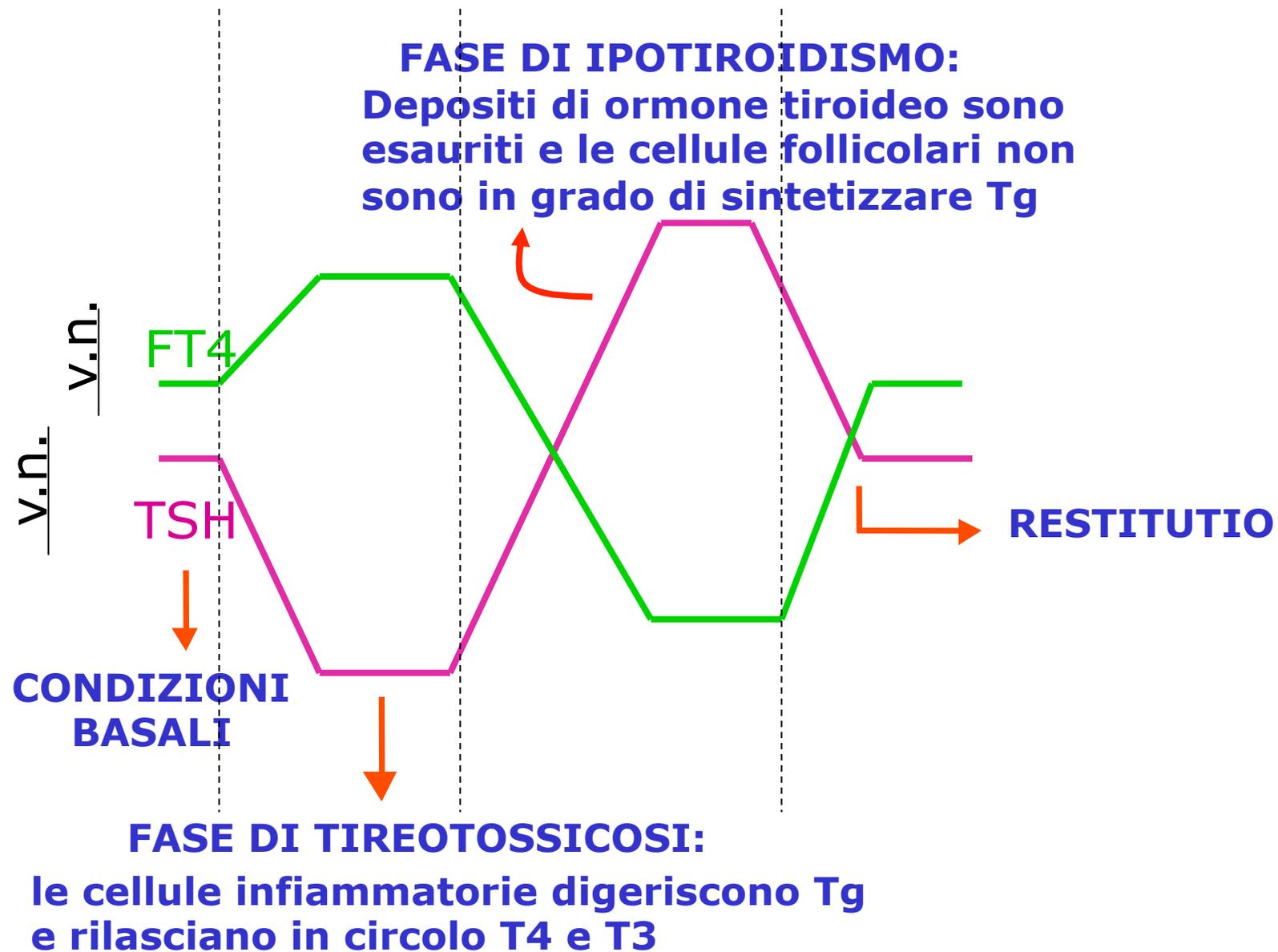


autoimmune

IPOTIROIDISMO IATROGENO

- **CHIRURGIA:** 2-4 settimane dopo tiroidectomia totale
- **RADIAZIONI:**
 - Settimane/mesi dopo terapia con radioiodio (I-131)
 - Anni dopo terapia radiante esterna del collo
- **FARMACI:**
 - anti-tiroidei: metimazolo, propiltiouracile,...
 - **AMIODARONE:** 37% ioduro (7-21 mg ioduro/die):
eccesso di circa 100 volte sul fabbisogno giornaliero di Iodio
 - Incidenza IPO: Italia= 5%, USA= 20%
 - Incidenza IPER: Italia= 12%, USA= 1-2%
 - **CARBONATO DI LITIO:** 50% gozzo e 20% ipotir subclinico
 - **INTERFERONE- α**

Le tiroiditi subacute sono di tipo distruttivo

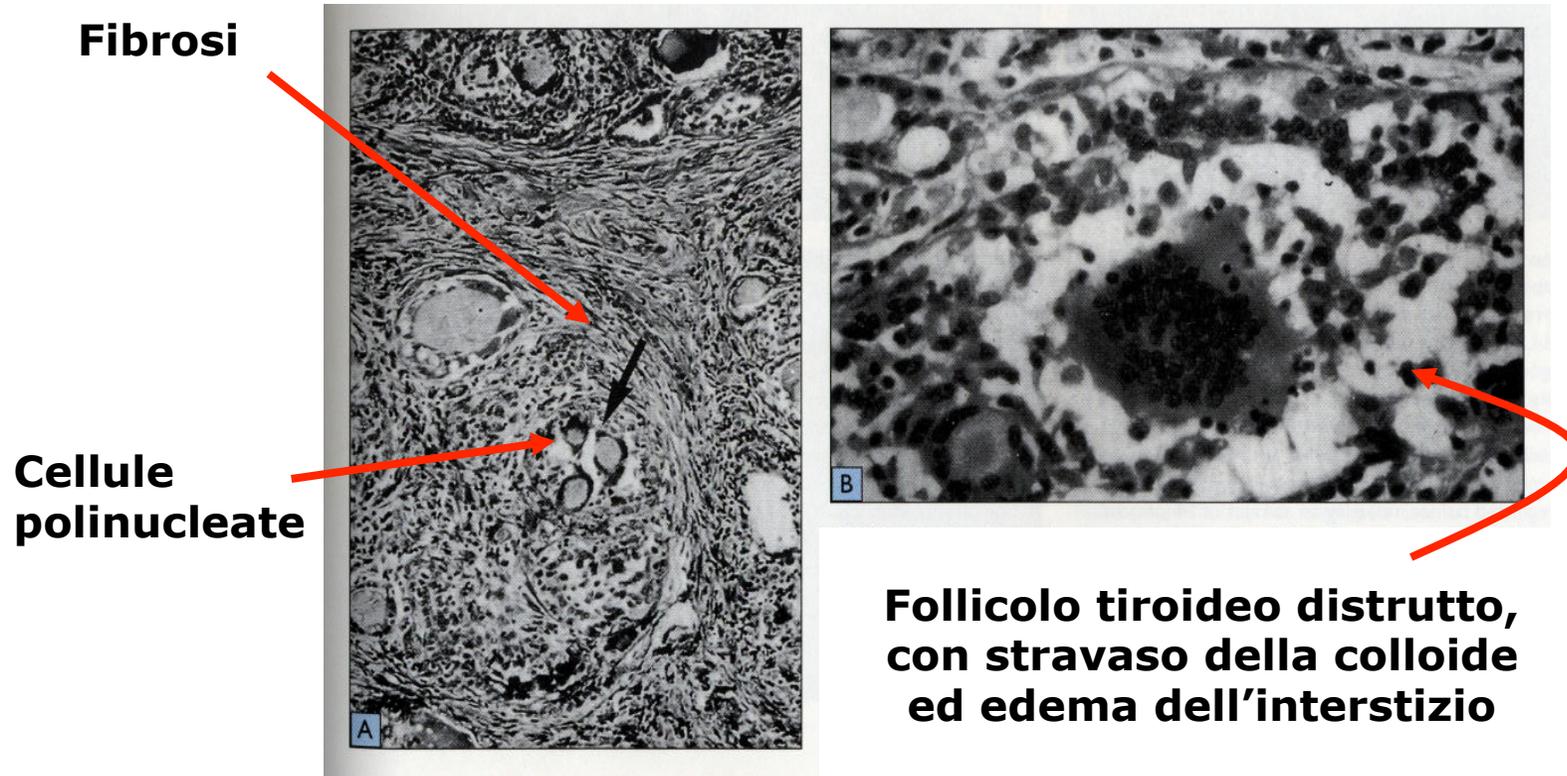


Tiroidite di De Quervain

- **1-5% di tutte le tireopatie**
- **Picco di incidenza: 30-50 anni**
- **Eziologia virale**
- **Stagionale (picco in primavera-autunno)**
- **Preceduta sovente da infezione orofaringea**

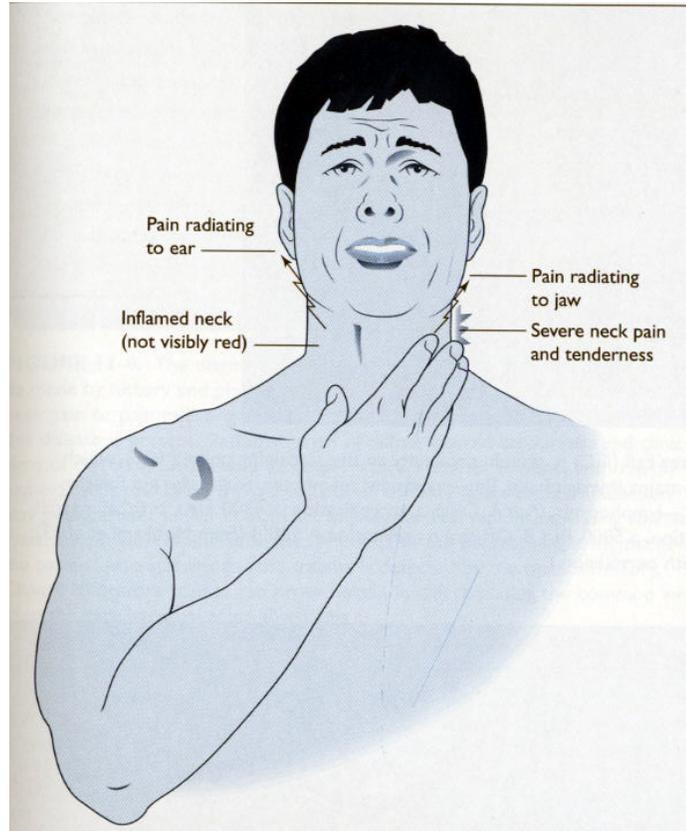
Tiroidite di De Quervain - Anatomia Patologica

Infiltrato infiammatorio migrante con formazione di granulomi e fibrosi dei follicoli colpiti



La tiroide ritorna alla normalità, generalmente alcuni mesi dopo l'esordio, anche spontaneamente

Tiroidite di De Quervain - Sintomatologia



DOLORE:

- **NELLA REGIONE DEL COLLO**
- **IRRADIATO ALL'ORECCHIO**
- **MIGRANTE DA UN LOBO ALL'ALTRO**

TIROIDE DURA, DOLENTE E DOLORABILE, A VOLTE AUMENTATA DI DIMENSIONI

**FEBBRICOLA
SINTOMI DI TIREOTOSSICOSI**

Tiroidite di De Quervain - Diagnosi

LABORATORIO

- **Fase tireotossica**
 - **TSH soppresso con FT4/FT3 N o ↑**
 - **Anticorpi anti-TPO/Tg: - (o +)**
 - **VES ↑ ↑**
 - **Leucocitosi**
 - **IL-6 ↑**

- **Fase ipotiroidea (facoltativa)**
 - **TSH ↑ con FT4/FT3 N o ↓**
 - **VES normalizzata**

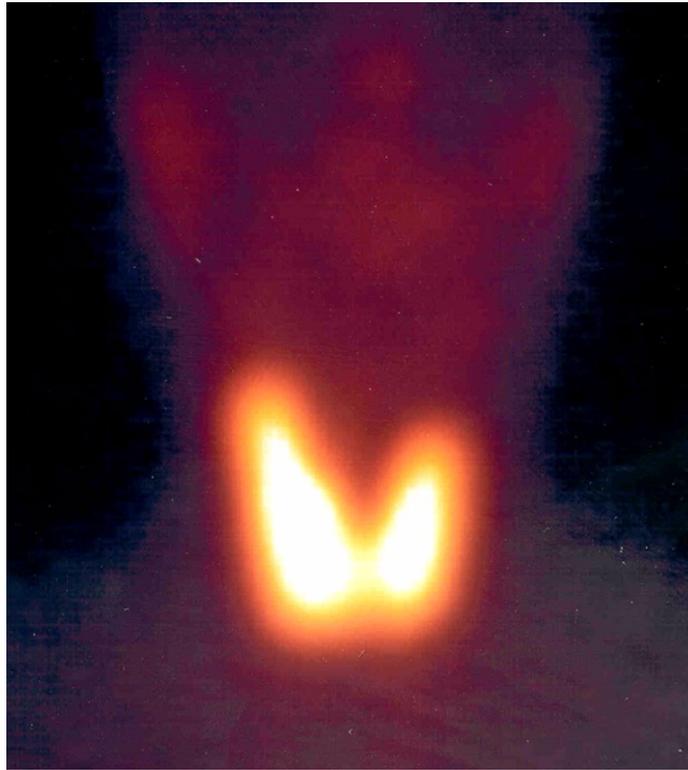
Tiroidite di De Quervain - Diagnosi

ECOGRAFIA TIROIDEA

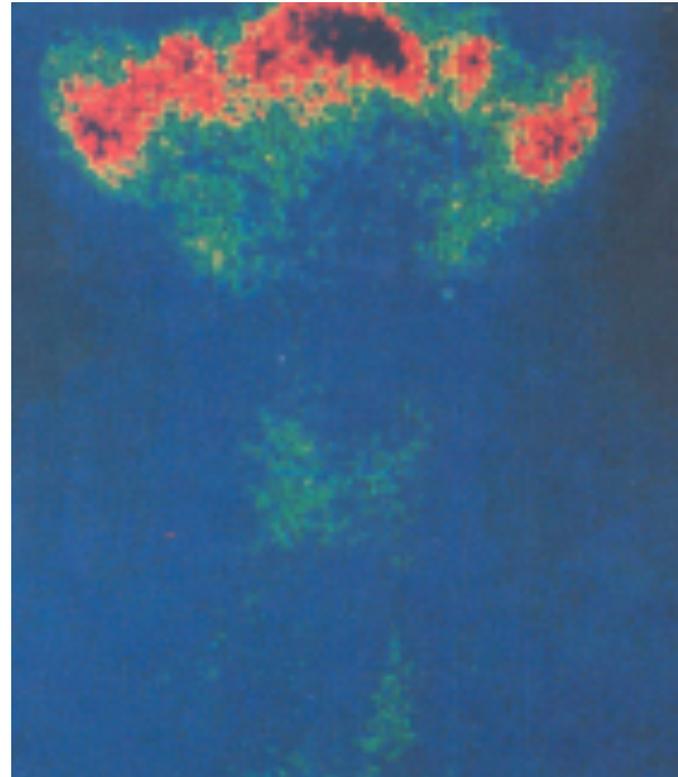
- AREA INFIAMMATA APPARE COME CHIAZZA IPO-ANECOGENA NON DELIMITATA**
- MAGGIORE COINVOLGIMENTO DI UN LOBO RISPETTO ALL'ALTRO**

Tiroidite di De Quervain - Diagnosi

Scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc



Graves



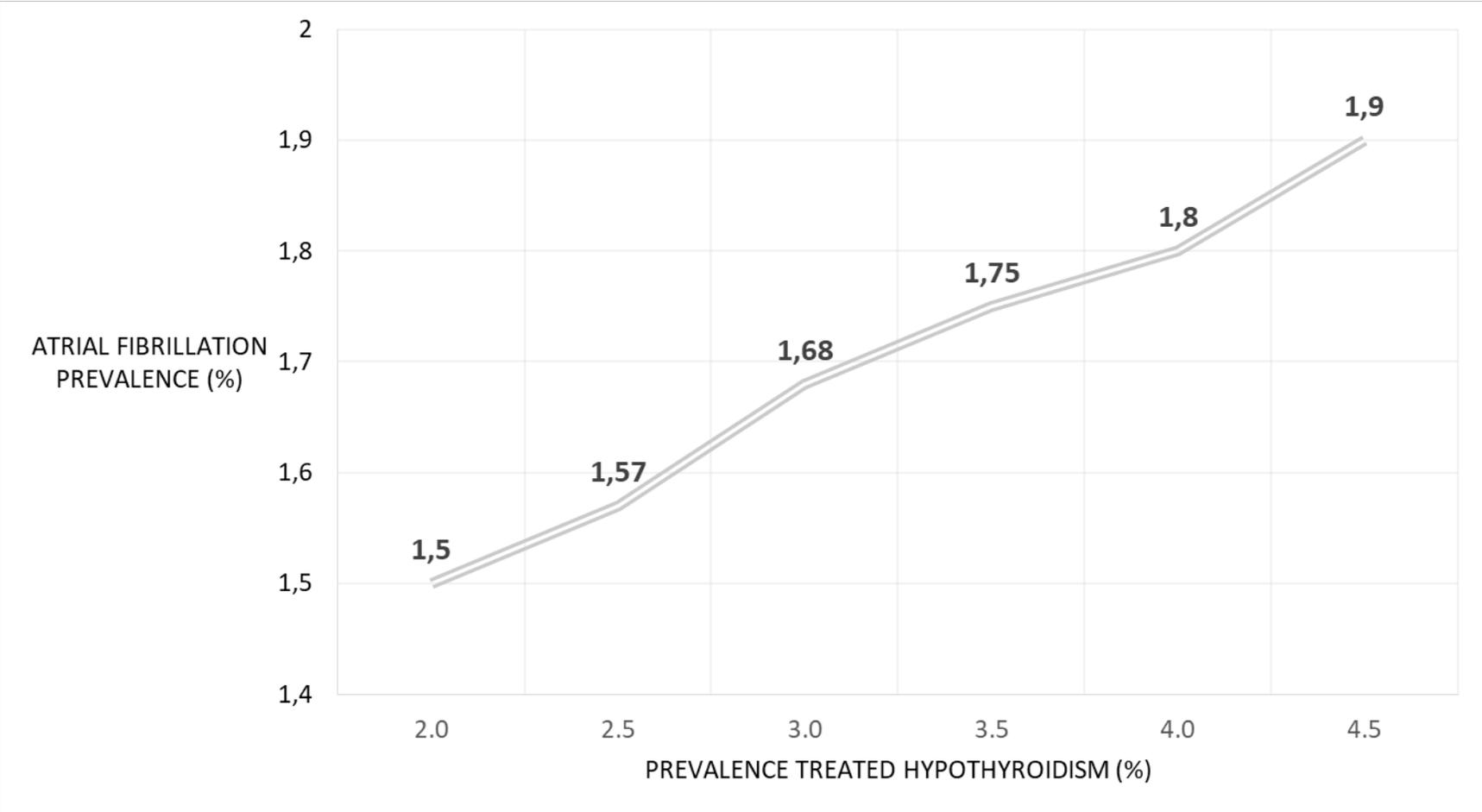
De Quervain

Tiroidite di De Quervain - Cenni di terapia

ANTIINFIAMMATORI STEROIDEI O NON STEROIDEI **Benessere immediato ma...**

- **DELTACORTENE**
 - Dose iniziale 50 mg
 - Dosi scalari per 2 mesi
- **ACIDO ACETISALICILICO (in casi meno severi)**
 - 1-2 gr al dì per 20 giorni
- **β-bloccante nella fase tireotossica**
- **Recidiva nel 10-20% dei casi alla sospensione del trattamento**
- **Completa restitutio ad integrum nella maggioranza**

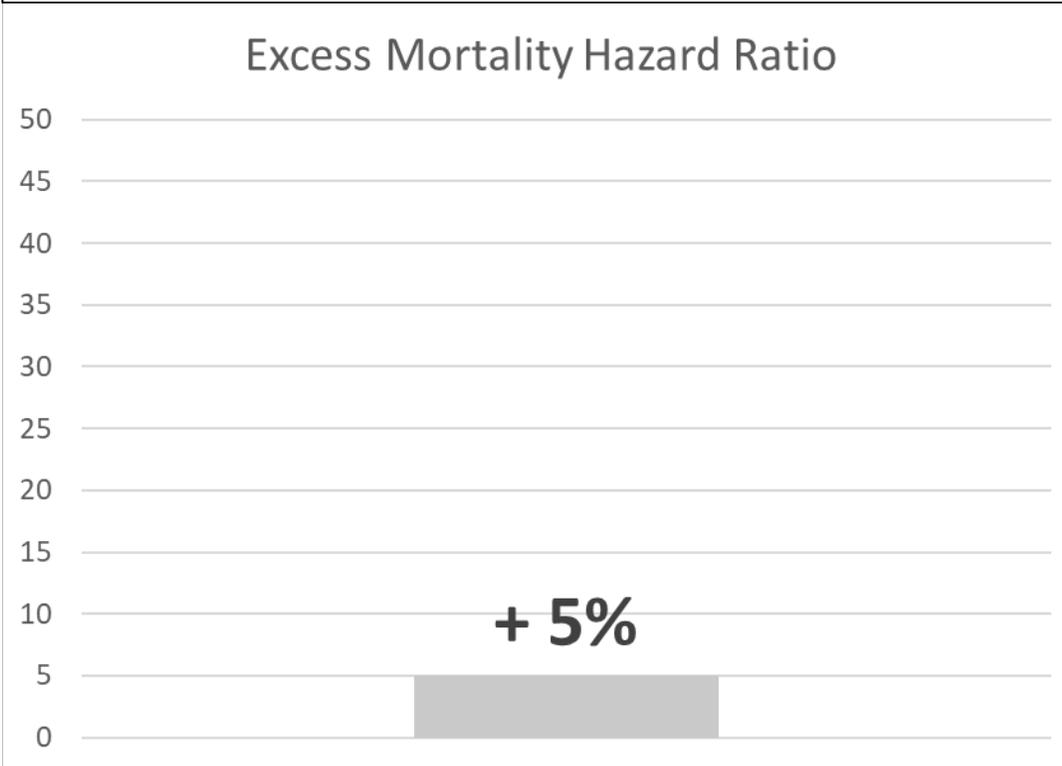
Trends, Determinants and Associations of Treated Hypothyroidism in the United Kingdom, 2005-2014



Over- and Under-Treatment of Hypothyroidism Is Associated with Excess Mortality

a register-based cohort study of 235,168 individuals

- HR per 6 months of elevated TSH
- *Treated vs. controls*

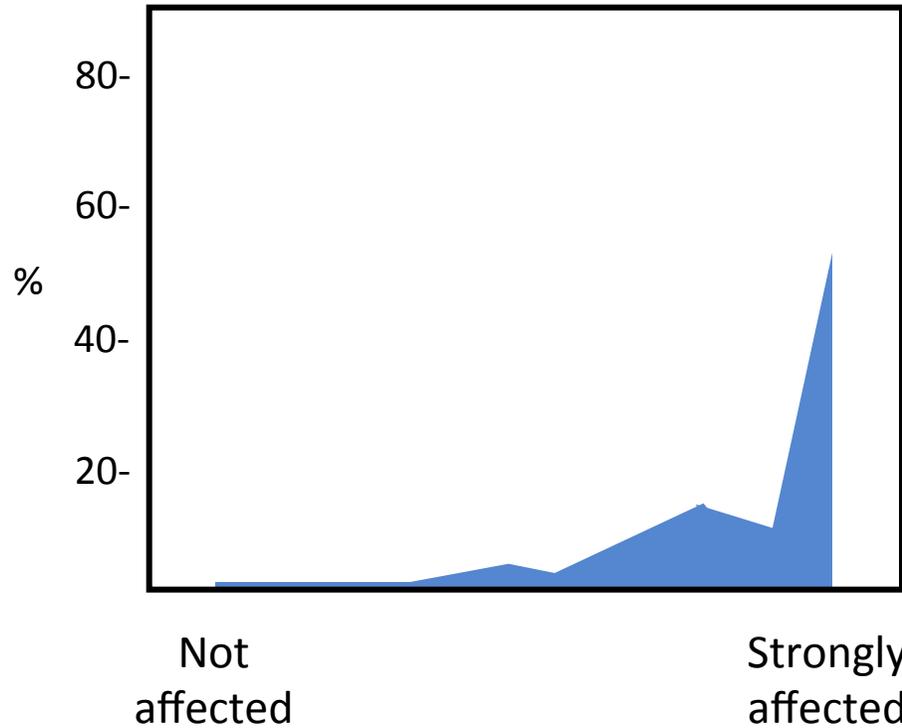


- HR per 6 months of decreased TSH
- *Treated vs. controls*

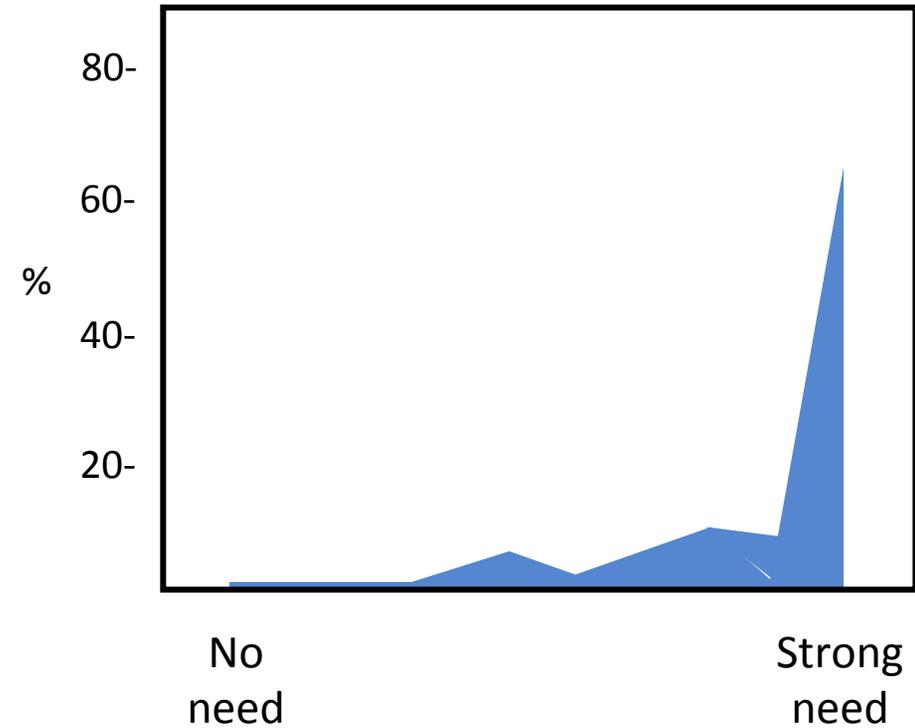


Hypothyroid Patients' Satisfaction: An Online Survey

How has your life been affected by your hypothyroidism?

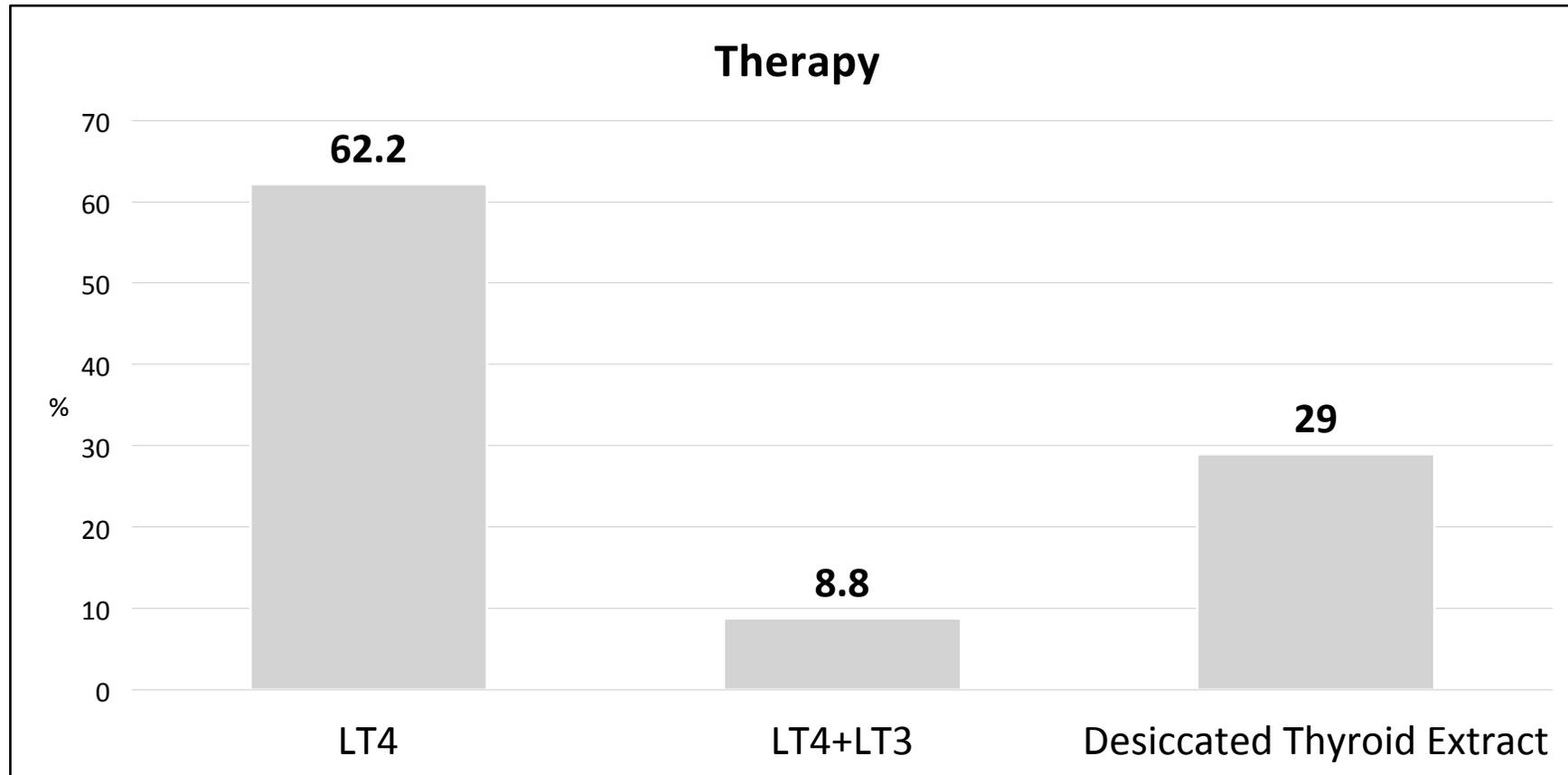


How would you rate the need for new treatments for hypothyroidism?



Hypothyroid Patients' Satisfaction: An Online Survey

11.166 hypothyroid respondents



Un po' di storia....

1870s-80s: Mixedema viene attribuito alla diminuita funzione tiroidea e pseudo-cretinismo osservato in animali e umani dopo tiroidectomia

1891: primo trattamento sostitutivo con ormone tiroideo, effettuato iniettando SC estratto di tiroide di pecora ad un paziente ipotiroideo

1892: primo trattamento sostitutivo con ormone tiroideo con somministrazione orale di estratto di tiroide ad un paziente ipotiroideo

1914: purificazione dei cristalli di tiroxina, che divengono disponibili per la commercializzazione

1926: identificazione della struttura della tiroxina e sintesi dell'ormone

1940s : commercializzazione della tiroxina

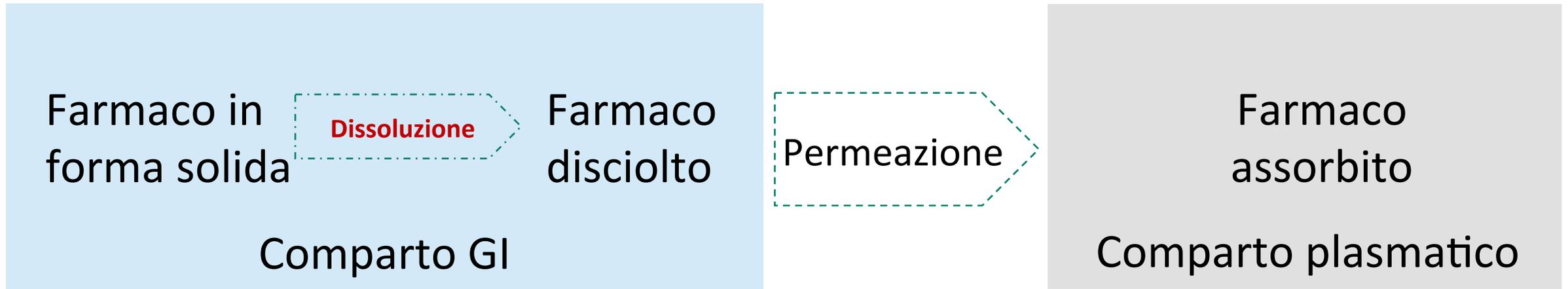
1960s : levotiroxina sintetica
sostituisce estratti secchi di tiroide per il trattamento dei pazienti

Levotiroxina

- ✓ farmaco più utilizzato per l'ipotiroidismo
- ✓ uno dei farmaci maggiormente utilizzati (6° farmaco più consumato in assoluto tra tutti quelli in prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale e il più consumato in assoluto tra quelli endocrinologici)



Assorbimento



Tutto ciò che rallenta la dissoluzione, rallenta l'assorbimento e il profilo farmacocinetico.

La permeazione avviene nel piccolo intestino, duodeno, digiuno e ileo.

La L-tiroxina viene assorbita prevalentemente nel digiuno e ileo. La frazione di assorbimento, che nella maggior parte dei casi è un processo passivo, dipende da molti fattori, tra cui le caratteristiche intrinseche del farmaco e le caratteristiche anatomiche e funzionali del soggetto che assume il farmaco

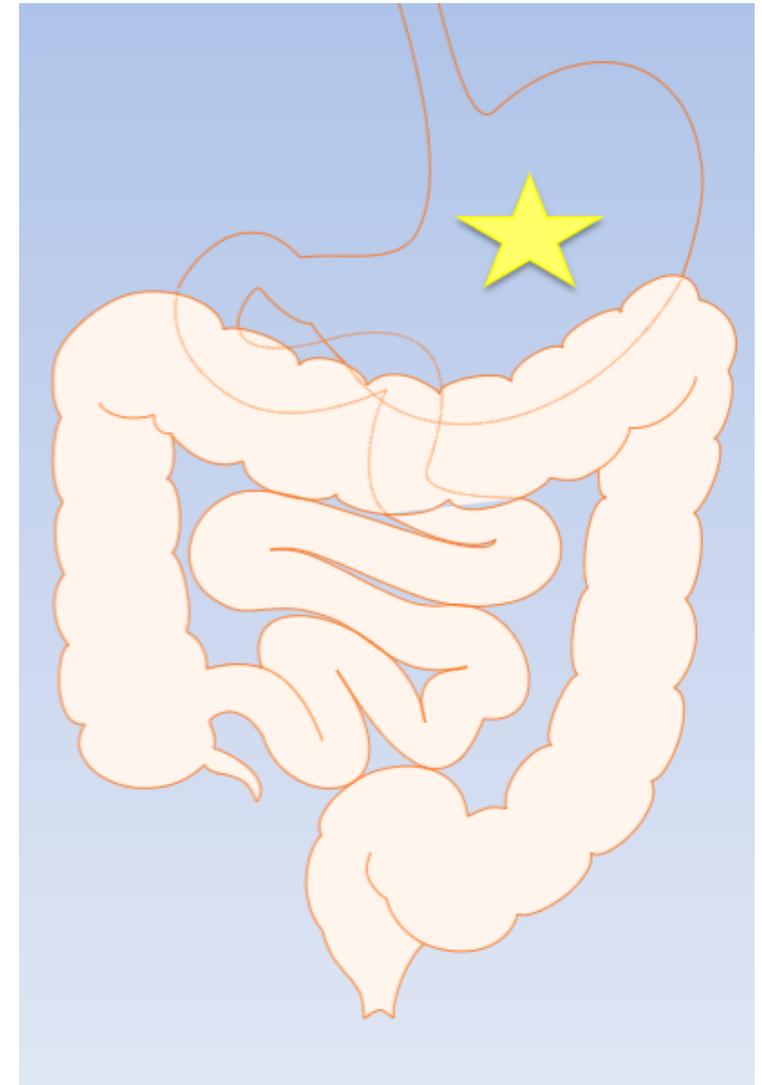
Assorbimento

Ambiente gastrico (elevata acidità) → ruolo essenziale nella dissoluzione delle formulazioni solide

Il pH gastrico influenza l'assorbimento di tiroxina, in maniera inversamente proporzionale (ridotto assorbimento per aumento pH).

Per la L-tiroxina l'ambiente acido è indispensabile per il passaggio da sale sodico a forma nativa.

Il picco di assorbimento della tiroxina è di circa 2 ore con una biodisponibilità a digiuno del 60-80%, ma il picco di assorbimento è più lungo nei soggetti ipotiroidei



Assorbimento

Il processo di assorbimento è significativamente influenzato da:

- ✓ cibo
- ✓ condizioni riducenti l'acidità gastrica
- ✓ uso di farmaci interferenti
- ✓ condizioni di malassorbimento
- ✓ diversa bioequivalenza tra preparazioni di L-T4
- ✓ compliance del paziente

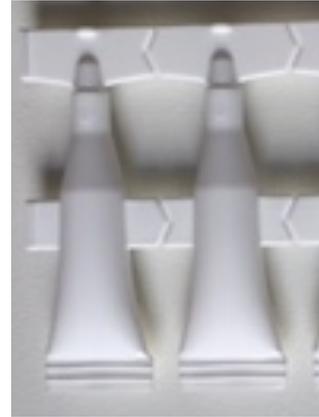


TABLE 1. FACTORS THAT HAVE BEEN SHOWN TO IMPAIR LEVOTHYROXINE INTESTINAL ABSORPTION

<i>Gastrointestinal comorbidities</i>	<i>Concomitant medications</i>	<i>Food components</i>
Jejunioileal bypass Bowel resection Inflammatory bowel disease Celiac disease Lactose intolerance <i>Helicobacter pylori</i> infection Chronic gastritis Pancreatic insufficiency Hepatic cirrhosis Diabetic gastroparesis	<i>Proton pump inhibitors</i> Cholestyramine Colesevelam Ferrous sulfate Sucralfate <i>Calcium carbonate</i> <i>Aluminum hydroxide</i> Sevelamer hydrochloride Lanthanum carbonate Polystyrene sulfonate resin Raloxifene Orlistat Ciprofloxacin	Fiber Soya products Enteral nutrition <i>Espresso coffee</i>



Forme farmaceutiche



Contenitori monodose

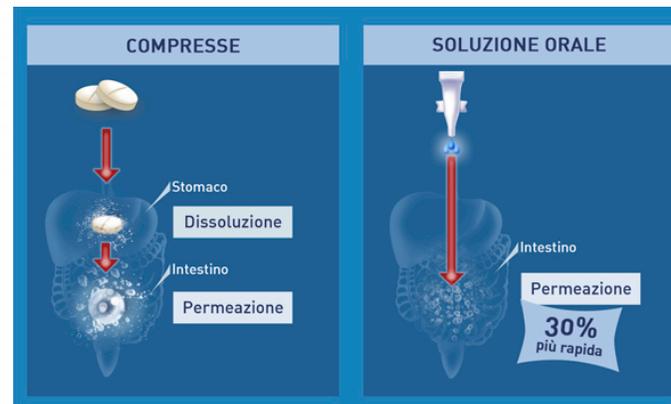
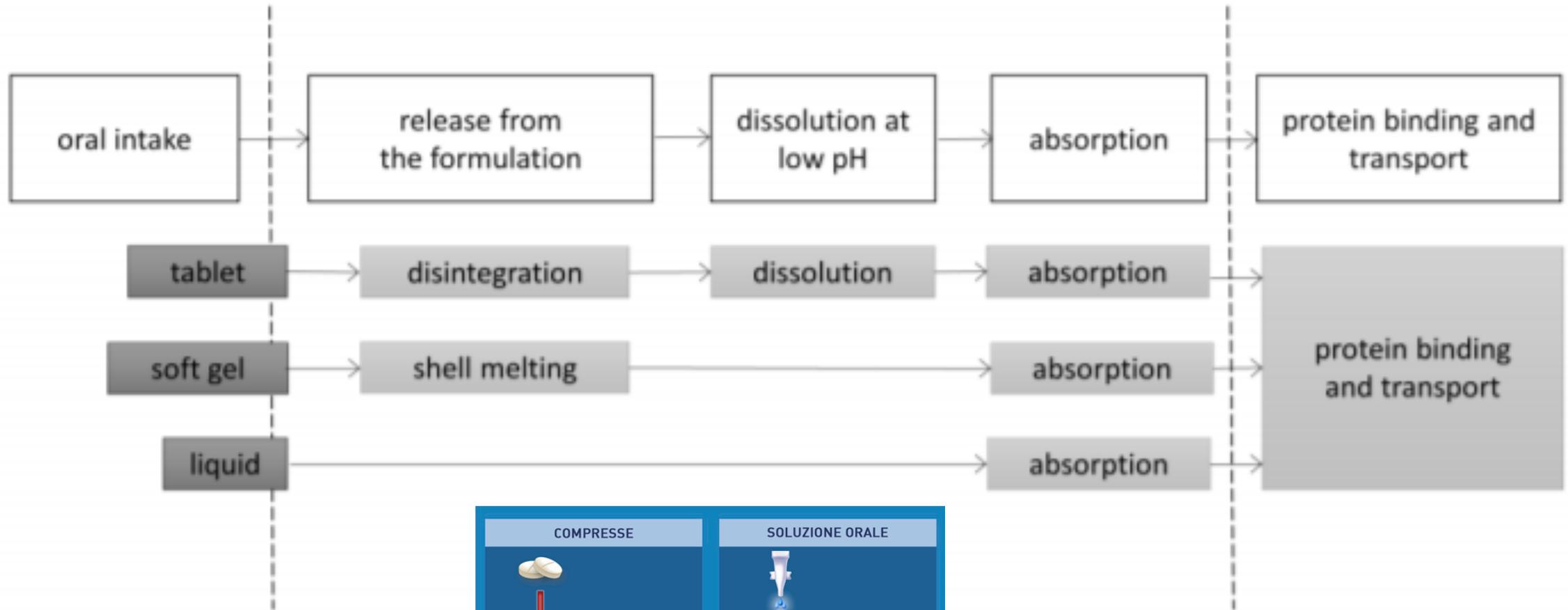
Soft gel



Flacone



Assorbimento e forme farmaceutiche



Forma farmaceutica liquida: vantaggi

- ✓ Facile deglutizione (per pazienti anziani e bambini)
- ✓ Assorbimento più rapido → < tempi di attesa tra l'assunzione del farmaco e la prima colazione
- ✓ Miglioramento della compliance terapeutica da parte del paziente
- ✓ Ridotta interferenza con altri farmaci
- ✓ Utile in particolari categorie di pazienti che non possono assumere le compresse
- ✓ Può essere somministrata direttamente in bocca al paziente senza necessità che debba essere sollevato

SIRINGA DOSATRICE

- ✓ consente di erogare una dose da un minimo di 10 mcg (0,5ml) con intervalli di 2 mcg a salire secondo la necessità.
- ✓ consente una soluzione ottimale nei casi di vie di nutrizione alternative.

TABELLA DI CONVERSIONE
(ml = mcg: 20)

0,5 ml	10 mcg
0,6 ml	12 mcg
0,7 ml	14 mcg
0,8 ml	16 mcg
0,9 ml	18 mcg
1,0 ml	20 mcg
1,1 ml	22 mcg
1,2 ml	24 mcg
1,3 ml	26 mcg
1,4 ml	28 mcg
1,5 ml	30 mcg
1,6 ml	32 mcg
1,7 ml	34 mcg
1,8 ml	36 mcg
1,9 ml	38 mcg
2,0 ml	40 mcg
2,1 ml	42 mcg
2,2 ml	44 mcg
2,3 ml	46 mcg
2,4 ml	48 mcg
2,5 ml	50 mcg
2,6 ml	52 mcg
2,7 ml	54 mcg
2,8 ml	56 mcg
2,9 ml	58 mcg
3,0 ml	60 mcg
3,1 ml	62 mcg
3,2 ml	64 mcg
3,3 ml	66 mcg
3,4 ml	68 mcg
3,5 ml	70 mcg
3,6 ml	72 mcg
3,7 ml	74 mcg
3,8 ml	76 mcg
3,9 ml	78 mcg
4,0 ml	80 mcg
4,1 ml	82 mcg
4,2 ml	84 mcg
4,3 ml	86 mcg
4,4 ml	88 mcg
4,5 ml	90 mcg
4,6 ml	92 mcg
4,7 ml	94 mcg
4,8 ml	96 mcg
4,9 ml	98 mcg
5,0 ml	100 mcg

Ma.....

Quale delle seguenti formulazioni di L-T4 prescriveresti a un paziente che viaggia molto?

Quale delle seguenti formulazioni di L-T4 prescriveresti a un paziente che ha una colazione costante in termini di alimenti ingeriti ed orario?

Quale delle seguenti formulazioni di L-T4 prescriveresti a un paziente che ha scarsa compliance?



TABLE 2. COMMON WEAKNESSES OF AVAILABLE STUDIES INVESTIGATING LEVOTHYROXINE FORMULATIONS

Study design related

- Heterogeneous design
- Overwhelmingly case reports, limited number of large studies
- Only the most difficult cases were included, often after long unsuccessful titration
- Geographic clustering of studies
- Multicentric studies are sparse
- Availability of novel formulations has been limited until recently
- Low number of randomized controlled trials
- Noncrossover design
- If crossover, immediate switch (carry over effect) with washout periods less than 53 days
- Nonstandardized meal in food interference studies
- Nonstandardized coffee in breakfast interference studies
- Either fT4/TT4 (after single dose) or TSH (after months) is reported, not both

Patient, disease, and medication related

- The effect of thyroid volume and residual thyroid function on TSH response ignored
- Overwhelmingly gastric disorders and drug interferences, only few intestinal interferences were studied
- Pediatric patients underrepresented
- Elderly patients underrepresented/not selectively studied
- Patients with enteric feeding not studied
- TSH circadian rhythm rarely considered
- The effect of the natural course of autoimmune thyroiditis overlooked
- The differential effect of intermittent (e.g., *H. pylori* infection, course of 4–8 weeks therapy with proton pump inhibitors) versus constant (atrophic gastritis, sevelamer therapy) is rarely considered

fT4, free thyroxine; TSH, thyrotropin; TT4, total thyroxine.

Drawbacks

Scarsi trials randomizzati e controllati

Mancata standardizzazione dei pasti negli studi di interferenza

Non considerati effetti della funzione tiroidea residua e del corso naturale della tireopatia autoimmune

Pazienti pediatrici ed anziani scarsamente rappresentati

Gestione della terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo in situazioni particolari

- ✓ **Gravidanza:** alterazioni della funzione tiroidea nelle donne in gravidanza possono avere importanti ripercussioni sia per la madre che per il feto (aumentata prevalenza di aborto, parto pretermine, emorragia post partum, basso peso alla nascita e alterazioni neuropsichiche)
- ✓ aumento di dosaggio necessario nel 50-85% delle gravidanze, con un aumento del 25-50% rispetto ai valori preconcezionali e ritorno ai dosaggi basali nella maggior parte delle donne dopo il parto [**aumento del 30-50% circa al momento della conferma di gravidanza, con aumenti di un ulteriore 5% nel secondo e terzo trimestre**]



- necessità di fornire ormone tiroideo al feto
- aumento dei livelli di TBG come effetto della aumentata concentrazione estrogenica che porta ad una ridotta clearance epatica di questa proteina



- ridotto assorbimento della tiroxina, per es. per assunzione di ferro e calcio
- iperemesi gravidica

Gestione della terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo in situazioni particolari

- ✓ età infantile: attenzione alla compliance! sono state utilizzate compresse sminuzzate e sciolte in acqua o latte oppure preparazioni liquide che, da esperienze cliniche, hanno una maggiore biodisponibilità (dosaggio inferiore rispetto alle compresse)
 - Nell'IC iniziare non più tardi di 2 settimane dopo la nascita, con dosaggio iniziale variabile a seconda del grado di gravità dell'IC, fino ad un dosaggio massimo di **15 mcg/Kg/die**.
Prima valutazione di adeguatezza da 1 a 2 settimane dall'inizio del trattamento e poi ogni 2 settimane fino alla normalizzazione dei valori di TSH; in seguito ogni 1-3 mesi fino ai 12 mesi. Tra i 12 mesi e i 3 anni di età la valutazione del TSH può essere eseguita ogni 2-4 mesi e poi ogni 3-6 mesi fino al completamento dell'accrescimento staturale.
 - **Frequenti variazioni di dosaggio necessarie nel bambino e nell'adolescente come conseguenza della crescita e delle variazioni nel metabolismo.** D'altro lato è di fondamentale importanza che la dose sostitutiva sia adeguata in questa particolare fase per i possibili effetti negativi sullo sviluppo scheletrico e neurologico e quindi sulle performance scolastiche e sportive sia di un dosaggio eccessivo che insufficiente. La valutazione del TSH viene generalmente eseguita da 4 a 8 settimane dopo ogni variazione di dosaggio.

IPERTIROIDISMO



FT3



Alta

Normale



Grave

Sub clinico

IPOTIROIDISMO



FT4



Normale

Bassa



Sub clinico

Grave

*E
u
t
i
r
o
i
d
i
s
m
o*



TIREOTOSSICOSI

Stato morboso dovuto ad una eccessiva azione metabolica degli ormoni tiroidei a livello tissutale

IPERTIROIDISMO quando è determinato da un aumento dell'attività **sintetica** della tiroide

IPERTIROIDISMO

DEFINIZIONE

Si intende lo stato morboso derivante da una esagerata azione metabolica degli ormoni tiroidei a livello tissutale

Nella maggioranza dei casi è causato da esagerata secrezione tiroidea di T3 e T4 per una autonomia funzionale primitiva della ghiandola tiroidea (Ipertir. PRIMITIVO) o per aumentata stimolazione della tiroide da parte del TSH (Ipertir. CENTRALE)

Cause di ipertiroidismo

- **Gozzo diffuso**
 - • malattia di Graves-Basedow
 - ipertiroidismo familiare non autoimmune
 - sindrome di McCune Albright
- **Gozzo nodulare**
 - • multinodulare tossico
 - • adenoma tiroideo autonomo
 - Ca. follicolare iperfunzionante
- **Ipertiroidismo CG dipendente:**
 - tumori del trofoblasto
 - ipertiroidismo gestazionale familiare
- • **Ipertiroidismo TSH-dipendente (TSH-oma)**
 - **Struma ovarii**

Cause di tireotossicosi

- **Tiroiditi distruttive**
 - subacuta di De Quervain
 - silente: sporadica o post-partum
 - da farmaci
 - amiodarone tipo 2
 - interferone alfa
 - da trauma chirurgico o sportivo
 - da radiazioni
- **Ingestione ormoni tiroidei**
 - factitia
 - inconsapevole
 - alimentare
 - iatrogena



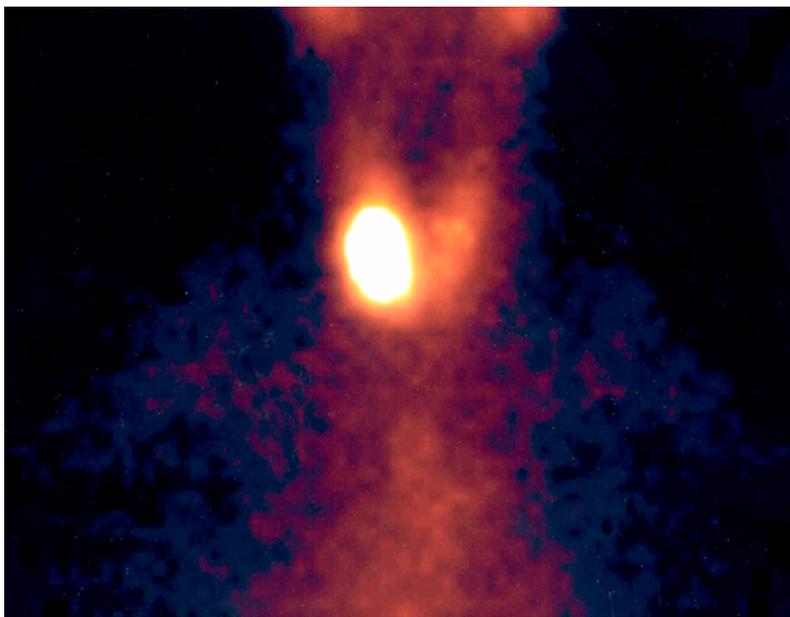
ADENOMA/GMN PRETOSSICO-TOSSICO

F/M=2-3:1

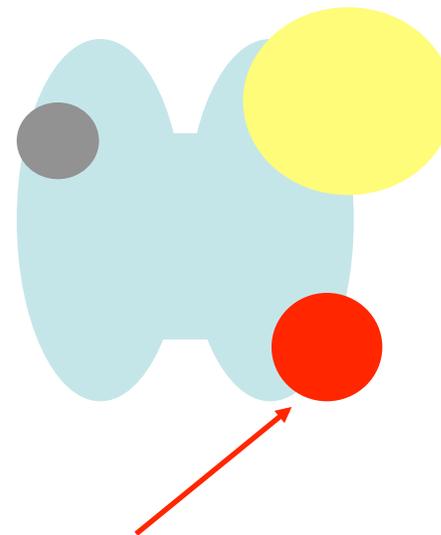
Può essere un adenoma follicolare capsulato o un'area nodulare autonoma nell'ambito di un gozzo.

OL N ↑ , TSH ↓ , Ab -

ADENOMA PLUMMER



GMN



MUTAZIONI DEL TSH RECETTORE

AUMENTO DI FUNZIONE

Met 453 Thr
Ile 486 Phe/Met
Ser 505 Arg
Val 509 Ala
Ile 568 Thr
Asp 619 Gly
Ala 623 Ile/Val
Phe 631 Leu/
Cys
Thr 632 Ile
Asp 633 Glu/Tyr
Asn 650 Tyr
Asn 670 Ser
Cys 672 Tyr

PERDITA DI FUNZIONE

Cys 41 Ser
Arg 109 Gln
Pro 162 Ala
Ile 167 Asn
Gln 324 Stop
Cys 390 Trp
Asp 410 Asn
Phe 525 Leu
Trp 546 Stop

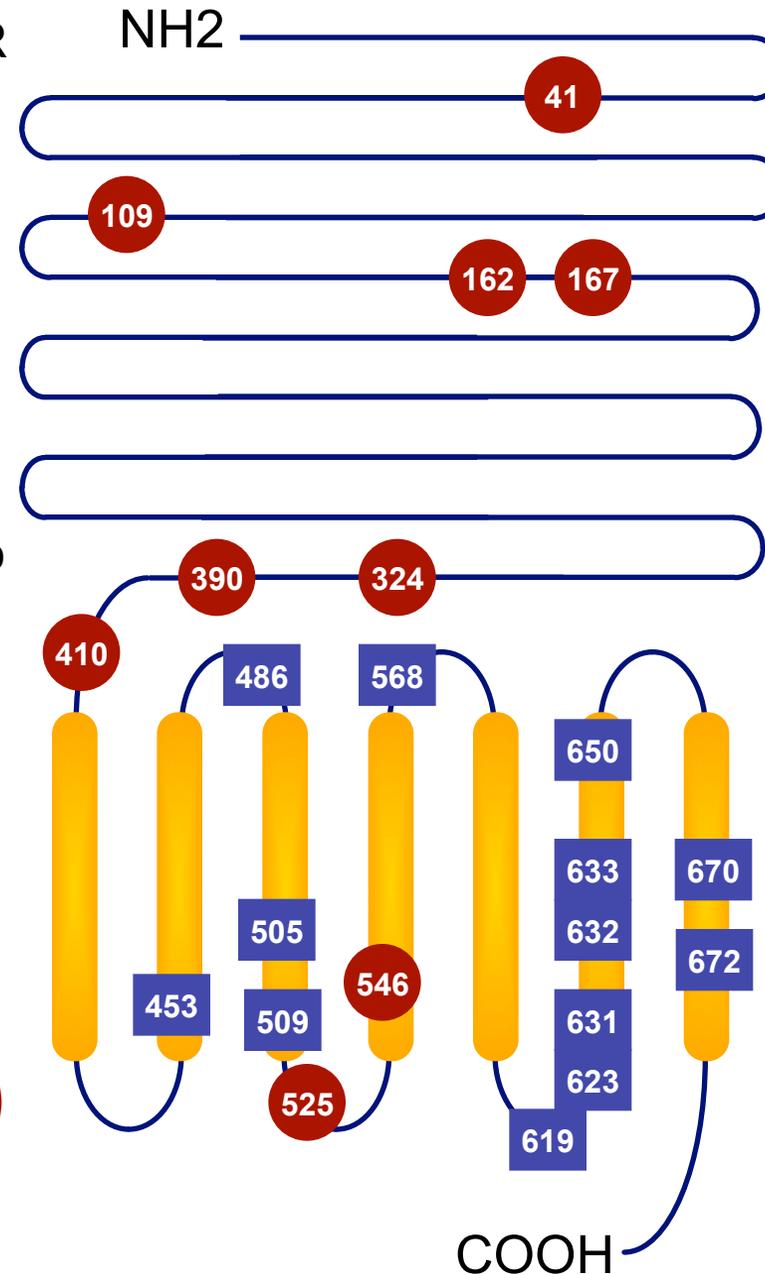
Attivano costitutivamente il TSH-R

↓
stimolo continuo
sulla cellula tiroidea

↓
• a crescere
• a secernere ormoni tiroidei
in modo assolutamente autonomo
dallo stimolo fisiologico

↓
IPERTIROIDISMO

↓
• SOMATICHE
• GERMLINE

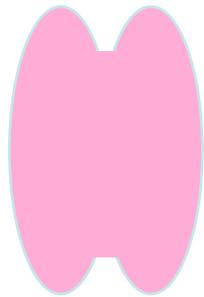


MUTAZIONI SOMATICHE DEL TSH RECETTORE

carezza di iodio

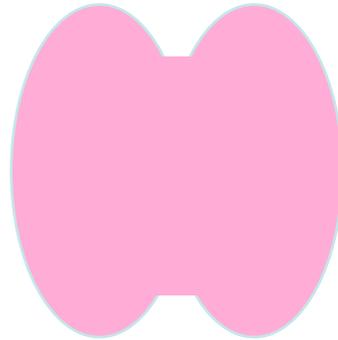


TSH



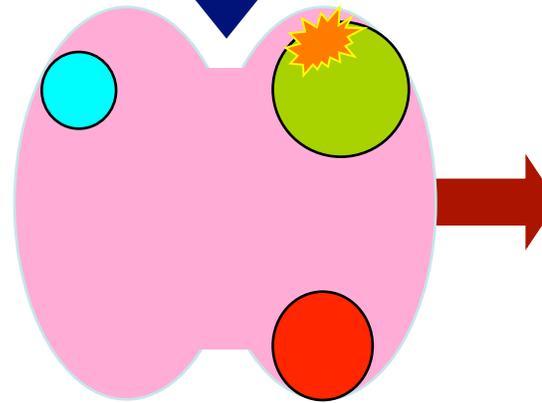
Tiroide normale

TSH



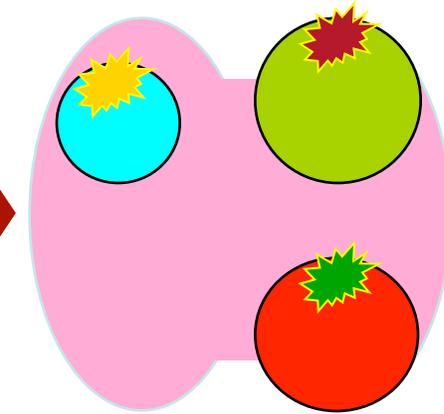
Gozzo

TSH



GMNpreT

TSH < 0.01



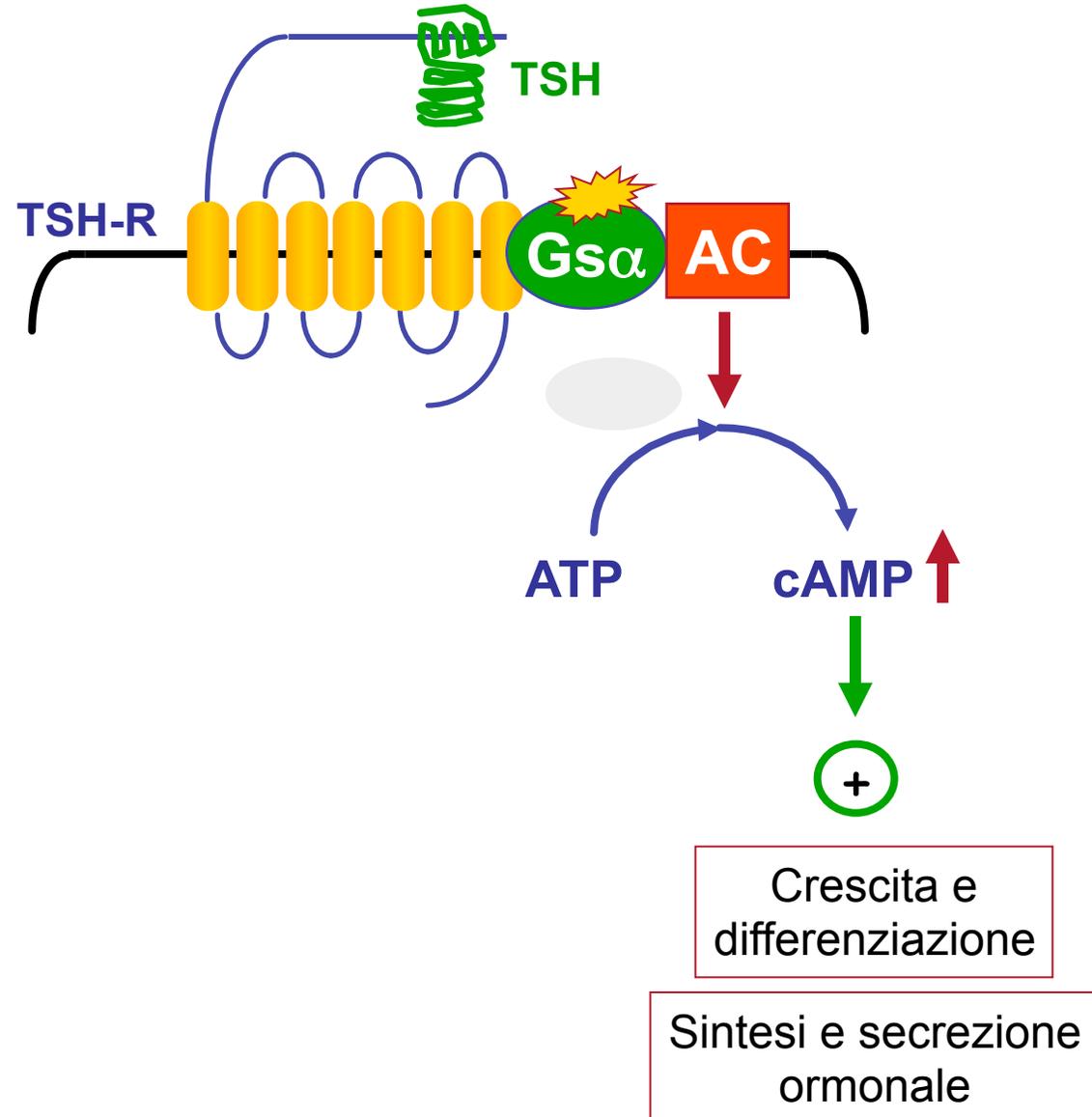
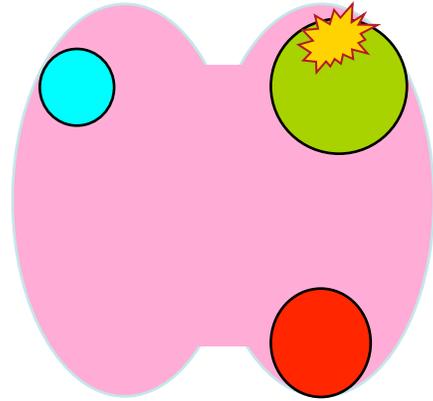
GMNT



Mutazioni somatiche TSH recettore

MUTAZIONI DELLA $Gs\alpha$

Raramente
Noduli tossici





MALATTIA DI GRAVES-BASEDOW

Prevalenza 1%
Eta' qualsiasi (3-4 decade)
Rara nell'infanzia
femmine/maschi 5-8/1
Predisposizione familiare



FT4 ↑ , FT3 ↑ , TSH ↓

TRAb ++ (80%)

Ab-TPO e Ab-Tg spesso +

Dosaggio di III^a generazione

v.n. <1 U/L

Patogenesi Graves

Evento scatenante

- insulto chimico, virale, biologico, trauma, stress?
- espressione aberrante di Ag HLA di classe II
- antigeni criptici
- epitopi reattivi in TSHR
- eccesso iodio, radiazioni, farmaci (IFN)

Suscettibilità genetica

- familiarità
- propensione a sviluppare Ab anti-tiroide è un tratto autosomico dominante
- disordine oligogenico

Sesso (F/M= 8-10:1)

- steroidi sessuali
- gravidanza
- cromosoma X



M. Graves'-Basedow: manifestazioni extratiroidee

Mixedema pretibiale

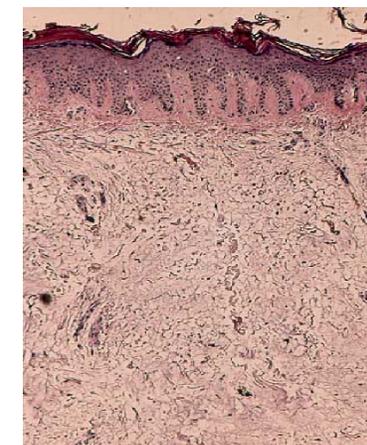
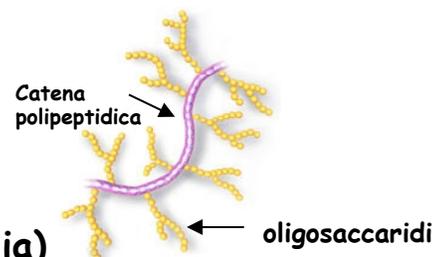
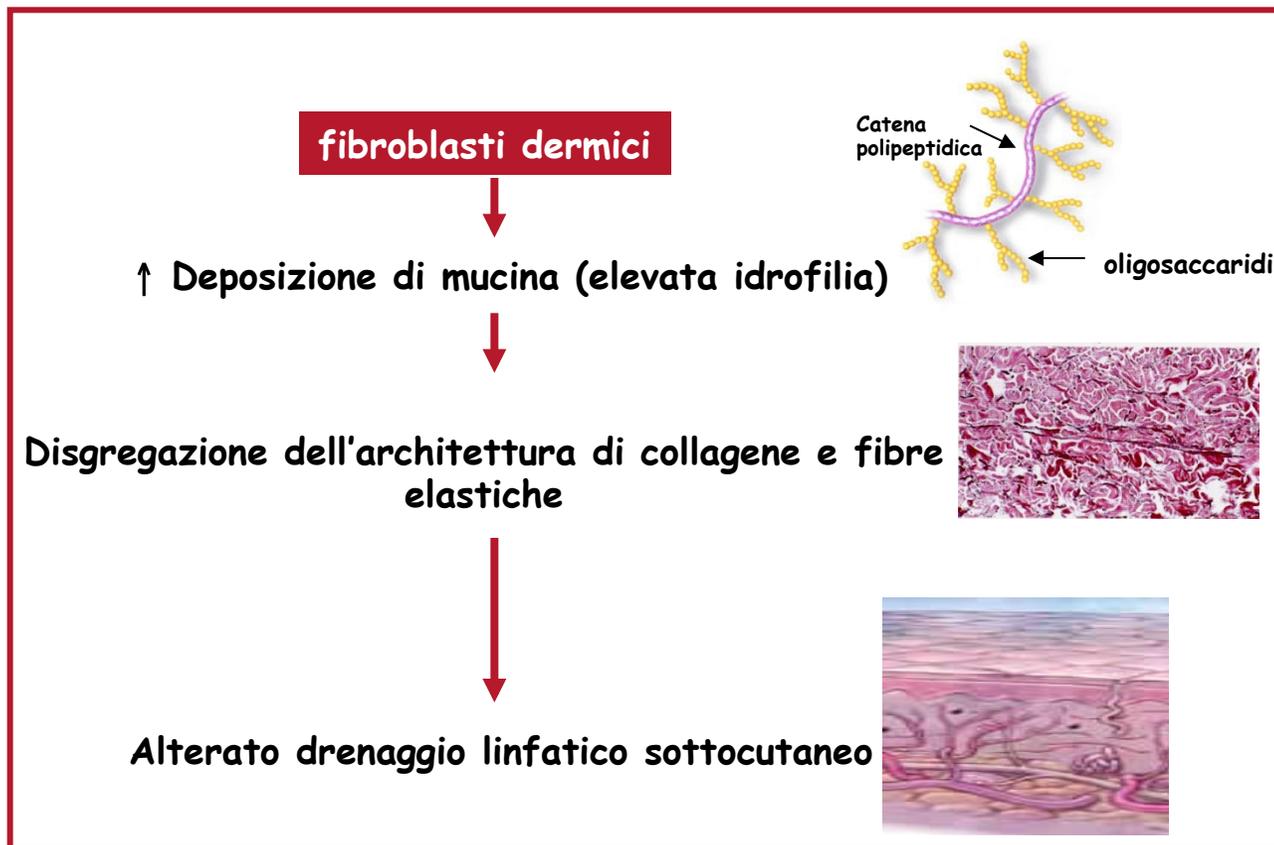
Orbitopatia basedowiana



Mixedema pretibiale

Lesione infiltrativa del derma associata alle tireopatie autoimmuni.

Regioni colpite:
pretibiale/ dorso del piede
descritto interessamento cute radiale*





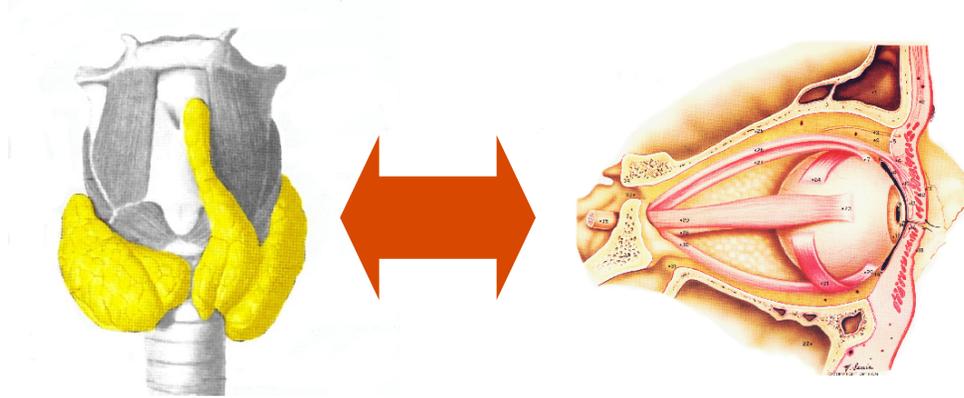
Forma nodulare



Forma elefantiasica



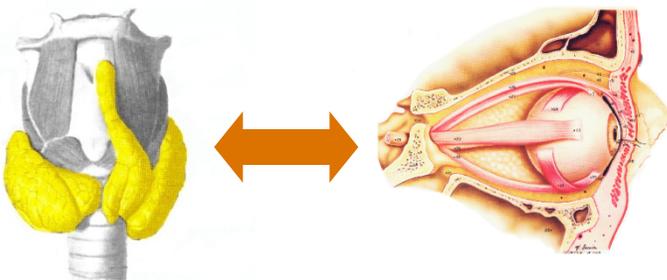
Orbitopatia basedowiana (OB)



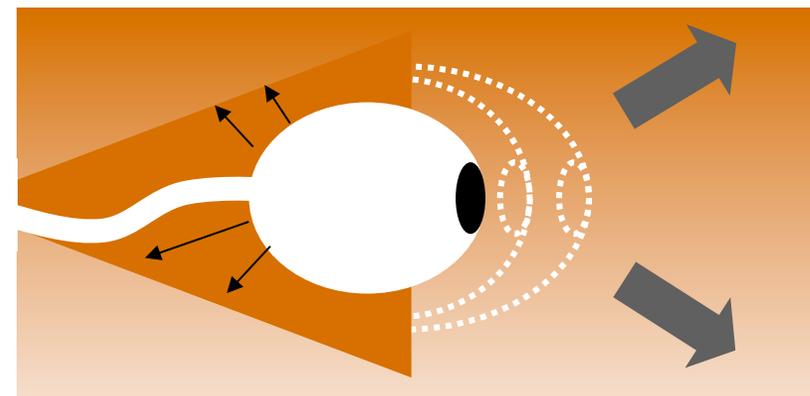
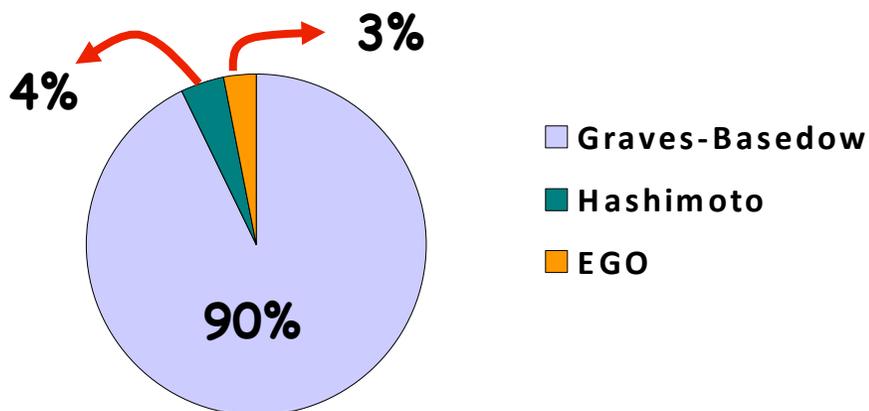
Malattia autoimmune caratterizzata dal coinvolgimento dei **muscoli estrinseci** dell'occhio e del **tessuto connettivo-adiposo retrobulbare** che può insorgere in corso di tireopatia autoimmune (morbo di Graves-Basedow, tiroidite cronica di Hashimoto, oftalmopatia eutiroidea)



OFTALMOPATIA BASEDOWIANA (OB)



Coinvolgimento dei **muscoli estrinseci** dell'occhio e del **tessuto connettivo-adiposo retrobulbare**



Volume della cavità orbitale ↔ Contenuto dell'orbita

Incidenza totale: 13.9 casi/100'000/anno

Il rapporto F/M più elevato in oftalmopatia lieve (ratio 9.3) rispetto a oftalmopatia severa (ratio 1.4)

Epidemiologia (2)

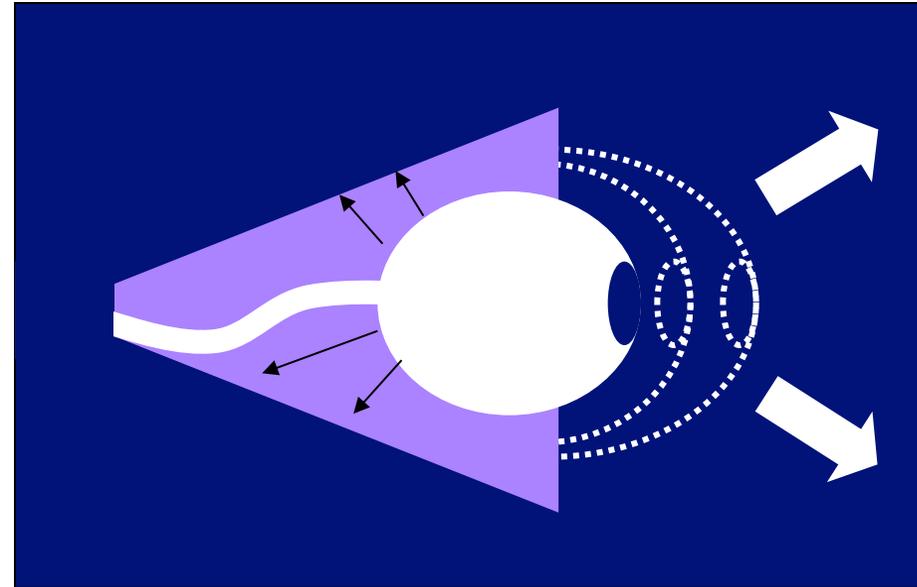
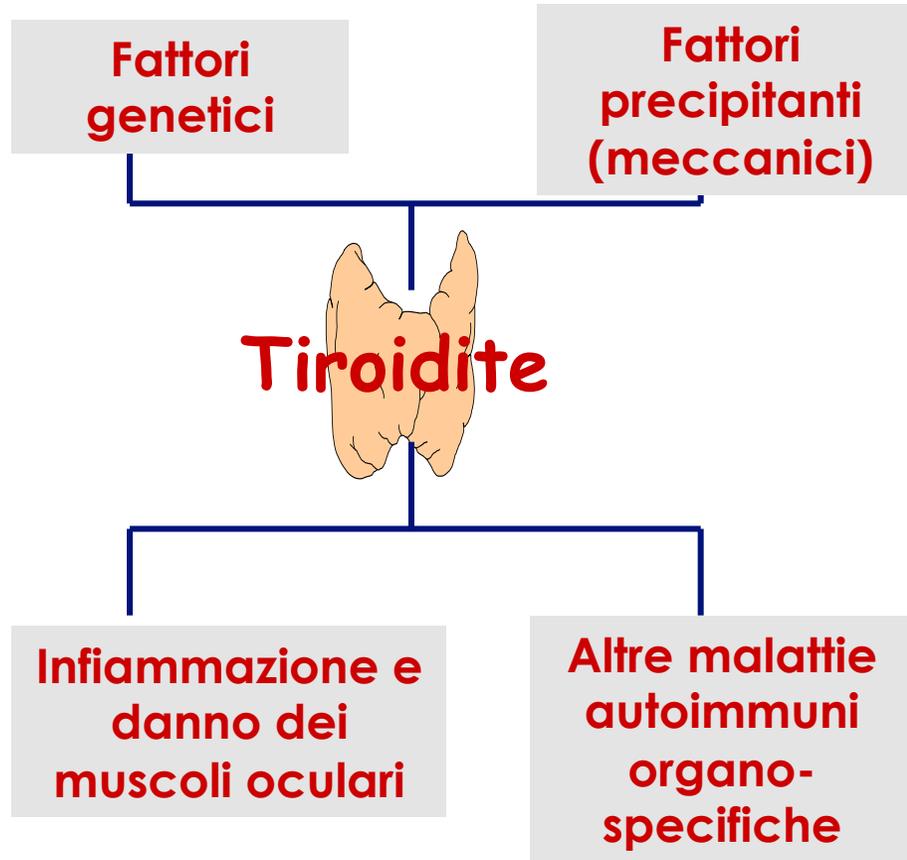
La maggior parte dei pazienti ha manifestazioni lievi-moderate

forme severe rappresentano il 3-5%

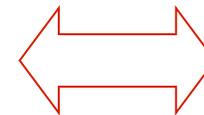
Malattia di Graves-Basedow: l'oftalmopatia compare successivamente all'ipertiroidismo nel 41%, è contemporanea nel 39,4%, precede l'ipertiroidismo nel 19,6%.

L'interessamento oculare può essere bilaterale nell'85-95% dei pazienti o unilaterale (5-15%); in caso di oftalmopatia bilaterale, l'interessamento è frequentemente asimmetrico

Patogenesi



Volume della
cavità
orbitale

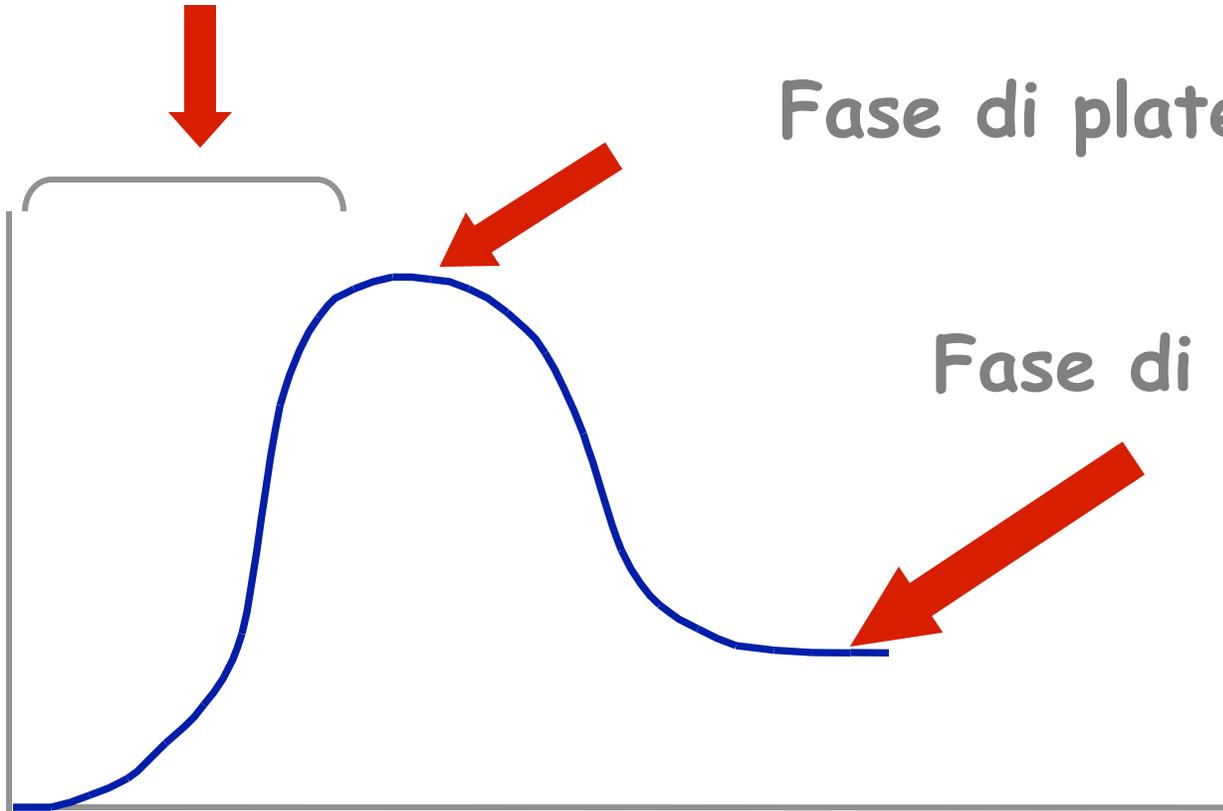


Contenuto
dell'orbita

Storia naturale della malattia

Curva di Rundle

Fase dinamica



Fase di plateau

Fase di stabilizzazione

Fattori di rischio

Prevenibili

Fumo

associazione con OB, severità e scarsa
responsività alla terapia

Disfunzione tiroidea

ipertiroidismo ed ipotiroidismo influenzano
negativamente l'outcome della malattia

Radioiodio

progressione della malattia oculare nel 15% dei
pazienti dopo I¹³¹

Non Prevenibili

Fattori genetici

scarsamente definiti

Età

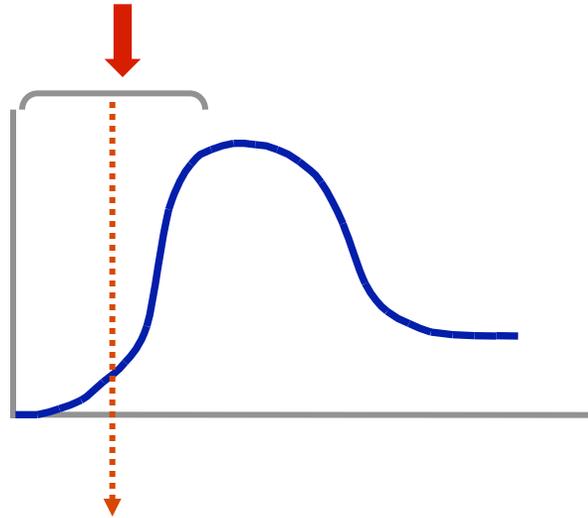
picco incidenza tra 5^a e 7^a decade

Sesso

> severità nei M (più anziani)

Attività

Fase dinamica



Intervento terapeutico

Rispetto alla visita
precedente

CAS: clinical activity score

Dolore orbitale

Dolore ai movimenti

Edema palpebrale

Iperemia palpebrale

Iperemia congiuntivale

Chemosi

Proptosi (aumento ≥ 2 mm)

Riduzione visus

Riduzione motilità oculare di 8°

Totale

Malattia attiva: $CAS \geq 4/10$ $CAS \geq 3/7$

Severità

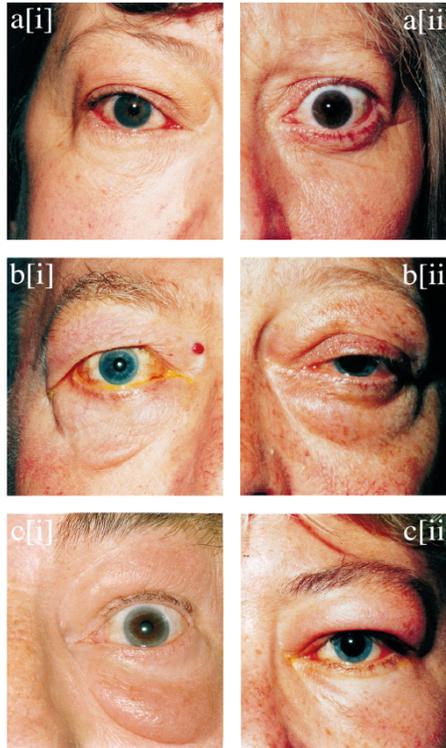
NOSPECS (**N**o signs or symptoms; **O**nly signs, no symptoms; **S**oft tissue involvement; **P**roptosis; **E**xtraocular muscle involvement; **C**orneal involvement, **S**ight loss)

classe	grado	alterazione
0	Non segni o sintomi	
1	Solo segni	
Coinvolgimento dei tessuti molli con segni o sintomi		
2	0	Assente
	a	Minimo
	b	Moderato
	c	Marcato
Proptosi		
3	0	< 23 mm
	a	23-24 mm
	b	25-27 mm
	c	≥ 28 mm
Coinvolgimento dei muscoli extraoculari		
4	0	Assente
	a	Limitazione movimenti estremi dello sguardo
	b	Riduzione mobilità oculare
	c	Fissità del globo

Coinvolgimento corneale		
5	0	Assente
	a	Cheratite punctata
	b	Ulcerazione
	c	Perforazione
Calo del visus		
6	0	> 20/30
	a	20/30-20/60
	b	20/60-20/200
	c	< 20/200

Valutazione oculistica: EO dei tessuti molli

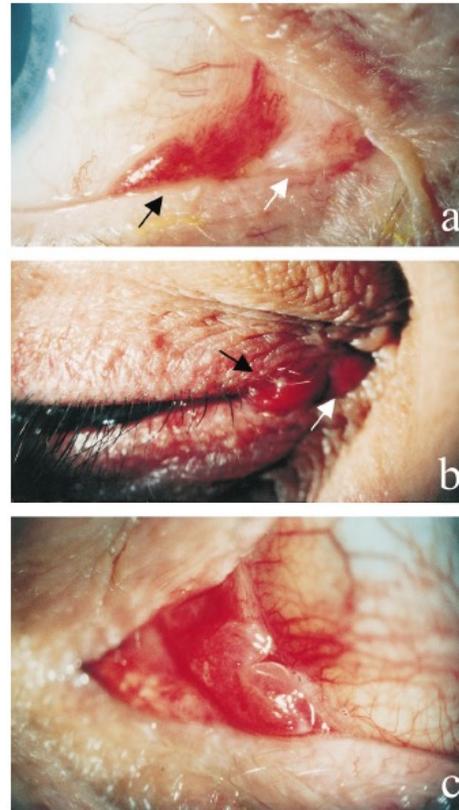
Edema palpebrale



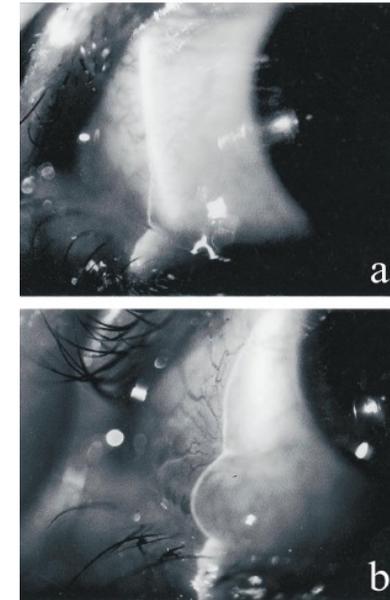
Iperemia congiuntivale



Protrusione caruncola



Chemosi



Grading of chemosis (absent and moderate grades not shown)
a) mild chemosis, with beam divergent in inferior 50% of aperture, (b) severe chemosis with conjunctiva prolapsing over mid-eyelid plane.

Tonometria → importante la misurazione sia in posizione primaria che in elevazione

Esoftalmometria (Hertel) → misurazione della proptosi oculare (mm)

Esame del segmento anteriore e fundus oculi

Misurazione dell'acuità visiva (linee di Snellen)



Valutazione ortottica

Valutazione obiettiva:
retrazioni palpebrali
misurazione della fessura palpebrale (mm)
ritardo palpebrale

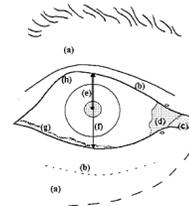
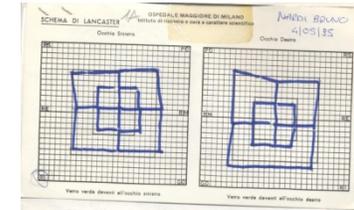


Fig. 2 Eyelid terminology and measurement of eyelid retraction. (a) Preseptal eyelid; (b) pretarsal eyelid; (c) canaliculus; (d) plica; (e) marginal reflex distance; (f) palpebral aperture (fissure width); (g) conjunctivochalasis; and (h) lateral flare.

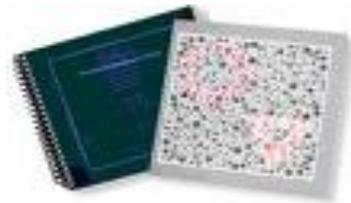


Studio della motilità estrinseca oculare
-test di Hess-Lancaster



-arco di Goldman (quantificazione del grado di compromissione e possibile raffronto per CAS).

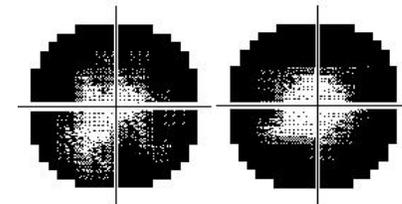
Percezione dei colori → HRR



Campo visivo computerizzato

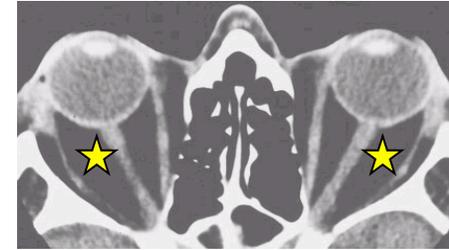
In caso di:

- discromatopsia
- calo del visus
- dolore in elevazione



TC orbite

-Contenuto adiposo retrobulbare



-Diametri della muscolatura estrinseca orbitale



-Complesso nervo ottico e guaine

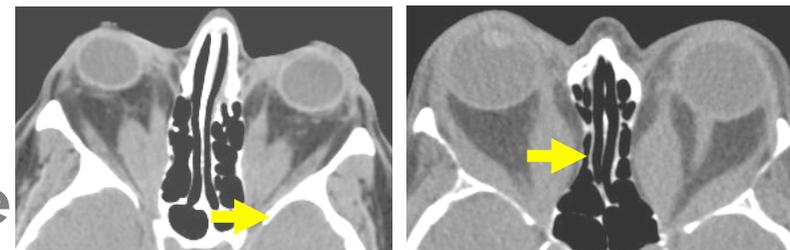


-Eventuali dislocazioni delle ghiandole

lacrimali

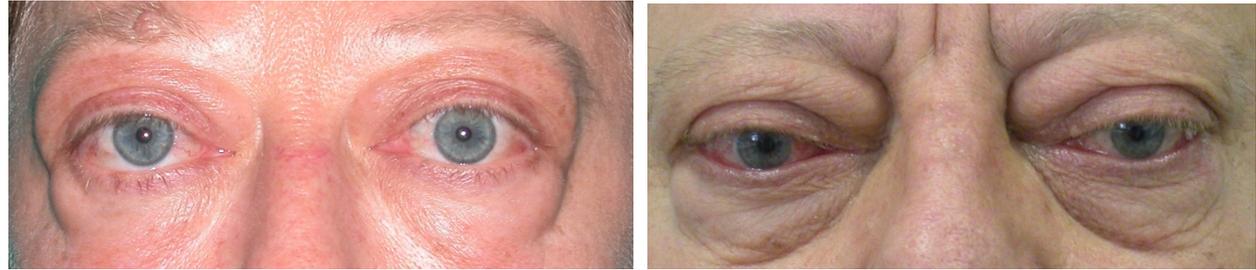


-Modificazioni delle strutture ossee



Quadri clinici

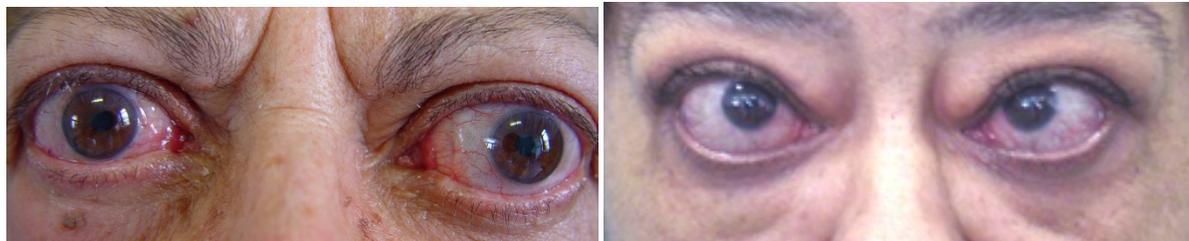
Forma
prevalentemente
infiammatoria



Forma prevalentemente
miopatica



Forma mista



SEGNI E SINTOMI OCULARI

1. Secondari all'aumentato tono simpatico

-spasmo palpebra superiore → sguardo sbarrato

-incapacità della palpebra superiore a seguire il bulbo oculare nello sguardo verso il basso → segno di Graefe

2. Orbitopatia basedowiana

-alterazioni infiammatorie e infiltrative del tessuto orbitario (infiltrazione linfocitaria ed edema, deposizione di mucopolisaccaridi nei muscoli estrinseci oculari-retti inferiori e mediali)

-infiammazione congiuntiva, lacrimazione

-**diplopia**

-protrusione bulbi oculari (esoftalmo)

-lagoftalmo (impossibilità alla chiusura delle palpebre)

-interessamento corneale (cheratite ulcerativa)

-interessamento nervo ottico (diminuzione acuità visiva)

Forme cliniche imaging



**Prevalente
interessamento
muscolare**



**Prevalente interessamento del
tessuto adiposo**

Neuropatia ottica



Riduzione dell'acuità visiva
Alterazione della percezione dei colori
Desaturazione

HRR
Campo visivo con difetti assoluti/relativi
TC orbite: affollamento apice orbitario
PEV: aumento della latenza

Terapia

Terapia medica

- Trattamento della malattia di base
- Terapie di sostegno
- Terapia immunosoppressiva

Terapia chirurgica

- Decompressione orbitaria
- Chirurgia muscolare
- Chirurgia palpebrale

Terapia radiante

Terapia corticosteroidea

Efficace solo nella fase attiva della malattia (azione anti-infiammatoria, immunosoppressiva ?)

Prednisone per os

Durata: 12-20 settimane

Effetti collaterali: marcati

Alte dosi (50 mg/die)

Metilprednisolone e.v.

Durata: 14-32 settimane

Effetti collaterali: insonnia, dispepsia, ↑ transaminasi, ↑ glicemia

Alte dosi (variabili 500-1000 mg/settimana)

Protocollo d'infusione variabile



IPERTIROIDISMO: sintomi



SINTOMI

- nervosismo
- cardiopalmo
- dispnea
- calo ponderale
- astenia
- intolleranza al caldo
- sintomi oculari
- aumento dell'appetito
- alvo frequente
- oligomenorrea

FREQUENZA %

70-100
70-100
60-80
60-80
40-80
40-80
40-80
20-60
10-40
3-10



IPERTIROIDISMO: segni

SEGNI

- Gozzo
- tachicardia
- mani sudate
- tremori distali
- ipercinesia
- segni oculari
- aumento PA differenziale
- oftalmopatia basedowiana
- fibrillazione atriale
- mixedema pretibiale*

FREQUENZA %

85-100
85-100
75-90
50-80
50-80
50-80
50-80
50-60
20
5

METABOLISMO INTERMEDIO

- aumento NEFA
- riduzione colesterolo
- ridotta tolleranza al glucosio



DIAGNOSI

Dati clinici utili per la diagnosi differenziale dell'ipertiroidismo

Autoimmune

- Manifesto, severo
- FT4 e FT3 elevate
- Gozzo diffuso
- Oftalmopatia
- **Ab anti-tiroide positivi**
- Malattie autoimmuni associate (vitiligine!)
- Familiarità frequente per tireopatie
- Più frequente nel giovane

Non autoimmune

- Subclinico, moderato
- FT4 sovente normale
- Gozzo nodulare
- No oftalmopatia
- **Ab anti-tiroide negativi**
- No associazioni con malattie autoimmuni
- Familiarità rara
- Più frequente in età avanzata

Autoantigeni e autoanticorpi in tireopatie autoimmuni

- **TSHR: ↑ TRAb in**
 - **80% Graves**
 - **30% AITD**
- **TPO: ↑ Ab anti-TPO in**
 - **80-85% AITD**
 - **70 % Graves**
 - **5% normali**
- **Tg: ↑ Ab anti-Tg in**
 - **70% AITD**
 - **60% Graves**
 - **15% normali**

Anticorpi contro il recettore del TSH (TRAb)

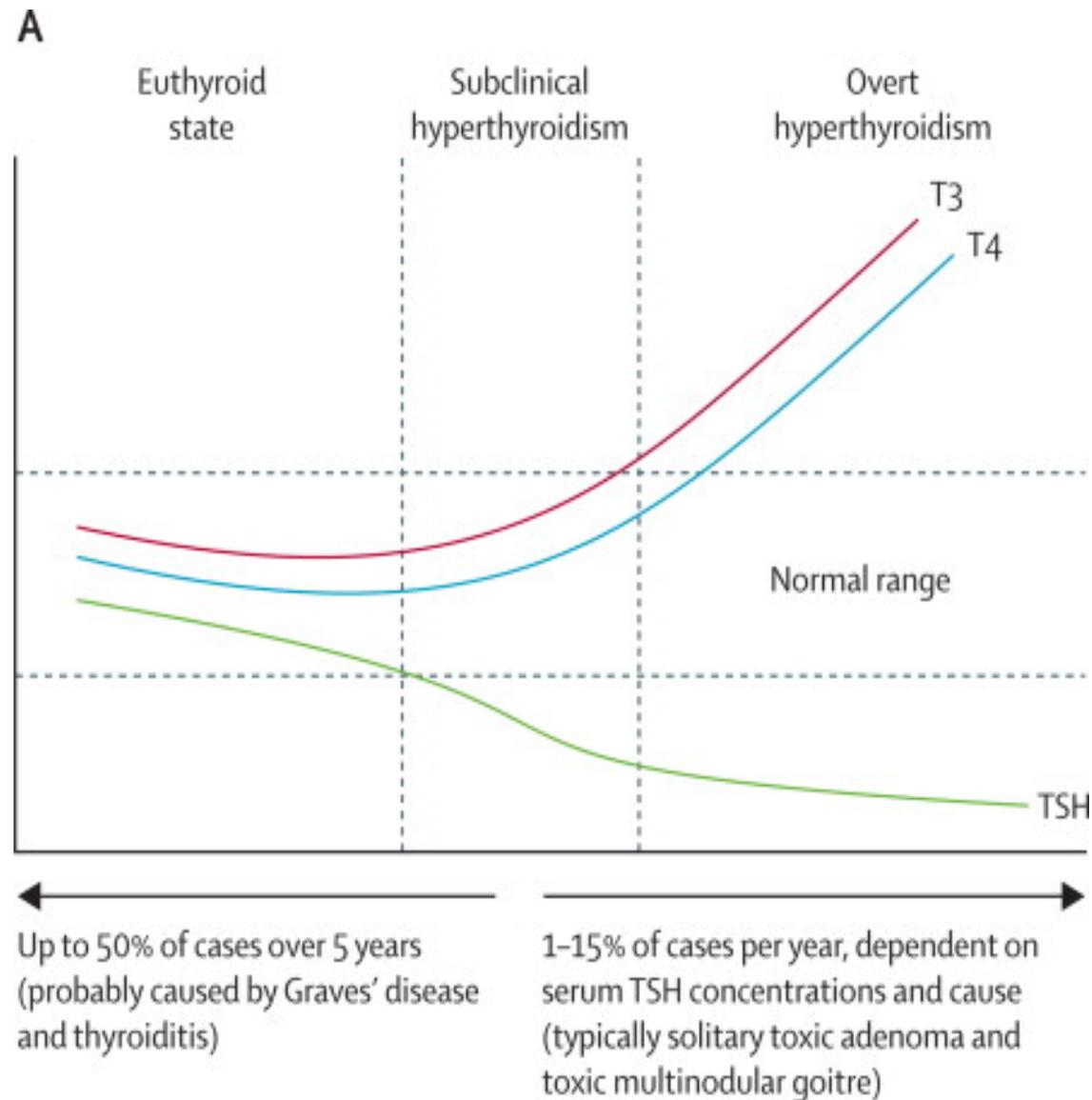
Terminologia e Ruolo Patogenetico

- **Stimolanti (TSAb)**
 - Malattia di Graves-Basedow
 - Oftalmopatia basedowiana
- **Bloccanti (TBAb)**
 - Tiroidite cronica autoimmune
 - Ipotiroidismo transitorio neonatale

W Subclinical thyroid disease

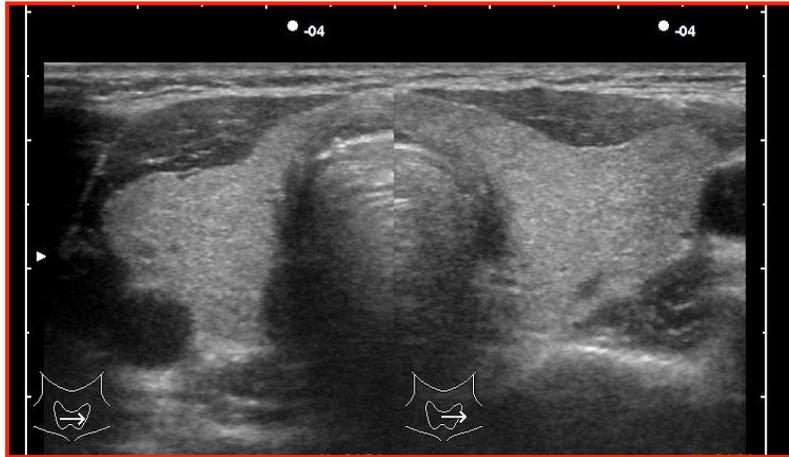
David S Cooper, Bernadette Biondi

Lancet 2012; 379: 1142-54

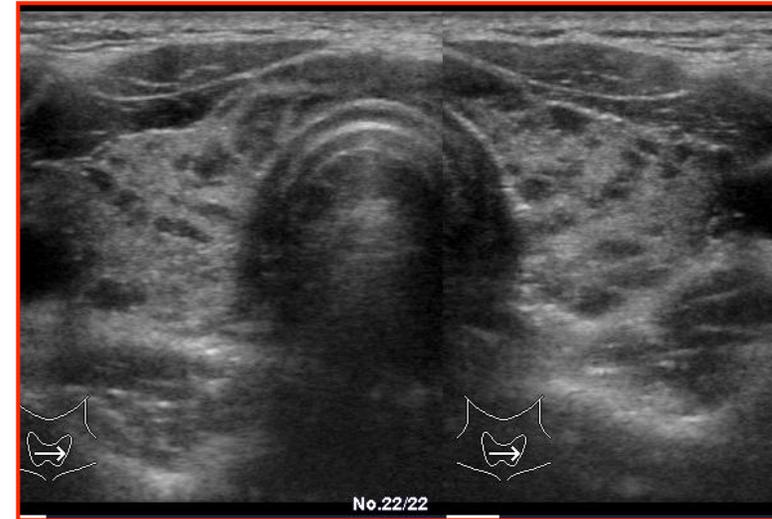


ECOGRAFIA TIROIDEA

normale

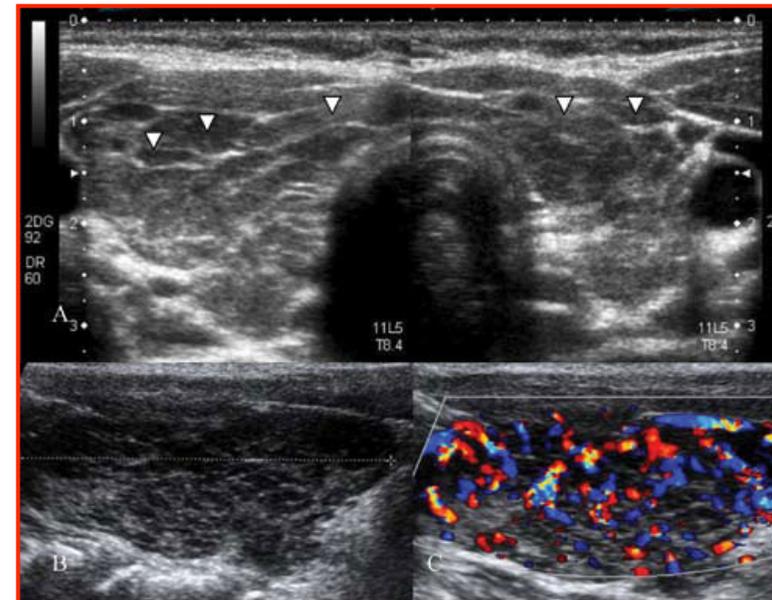


Graves



Ecografia tiroidea:

Tiroide aumentata di volume,
Ecostruttura disomogenea con tipico
aspetto a "groviera"
Ipoecogenicità diffusa
Aumento della vascolarizzazione

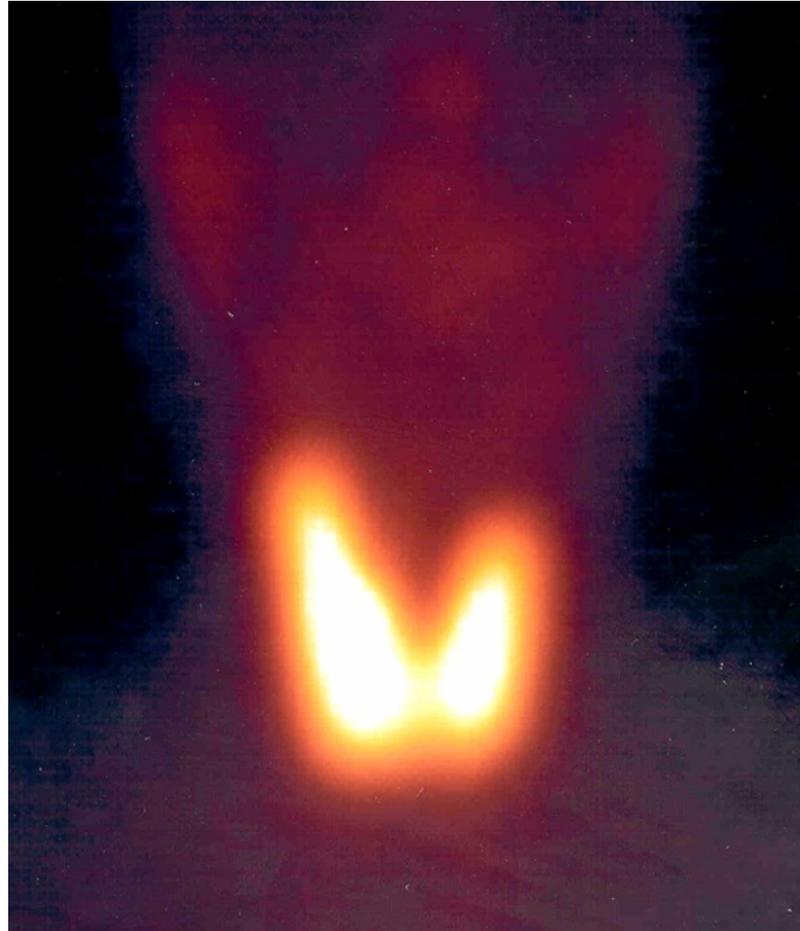


Indicazioni all'uso diagnostico della scintigrafia tiroidea

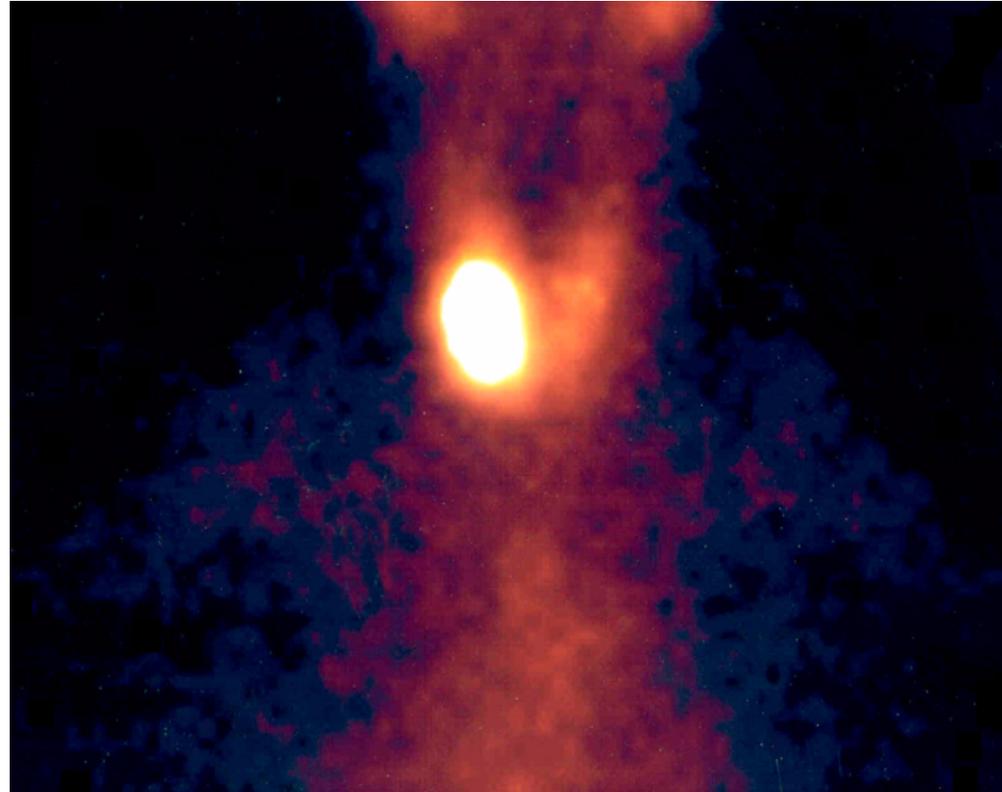
- **Sospetto di tireotossicosi (factitia o da tiroidite distruttiva)**
- **Casi dubbi di ipertiroidismo (AutoAb negativi)**
- **Diagnosi differenziale dei noduli solidi ("caldo" vs "freddo")**

A discrezione dello specialista

TIREOSCINTIGRAFIA CON Tc 99m: MORBO DI GRAVES



TIREOSCINTIGRAFIA CON Tc 99m: ADENOMA TOSSICO O PRETOSSICO



Sindrome da resistenza all'azione degli ormoni tiroidei

(Sindrome di Refetoff)

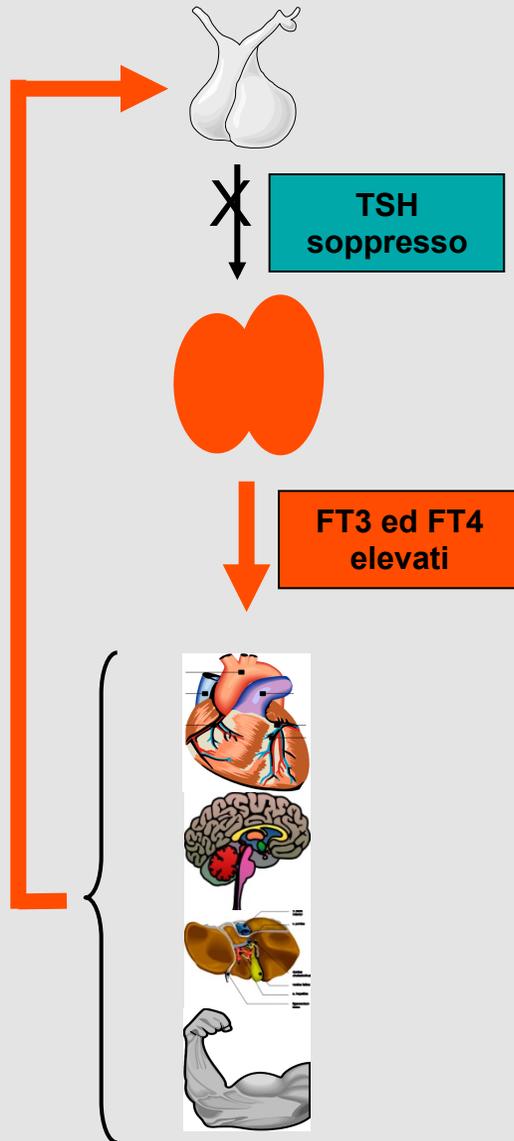
RARA malattia autosomica dominante

RIDOTTA RISPOSTA dei tessuti bersaglio all'azione degli ormoni tiroidei

FT3 ed FT4 elevate con TSH dosabile

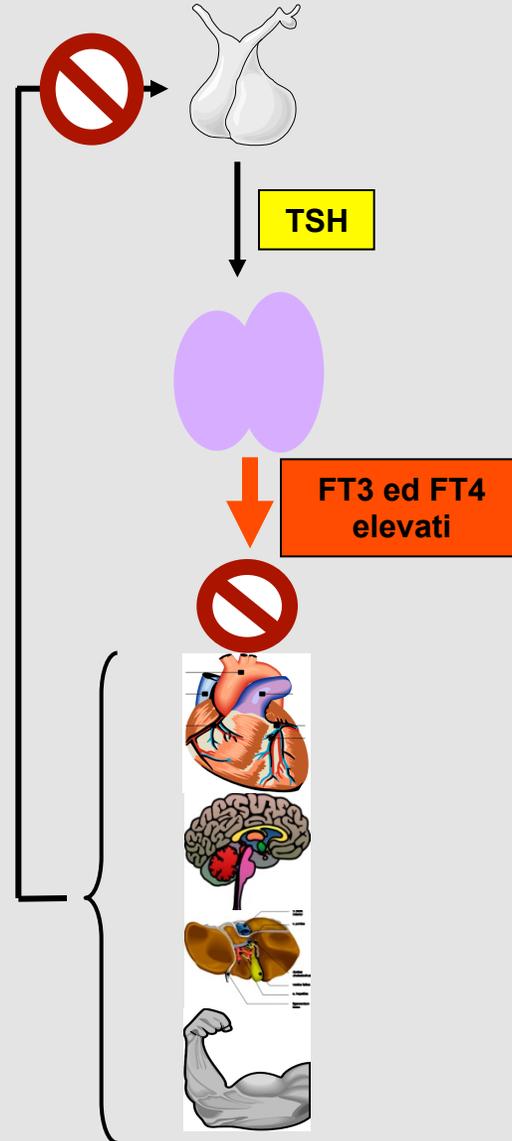
Associata a mutazioni del recettore per gli ormoni tiroidei (TR β)

Iperitiroidismo



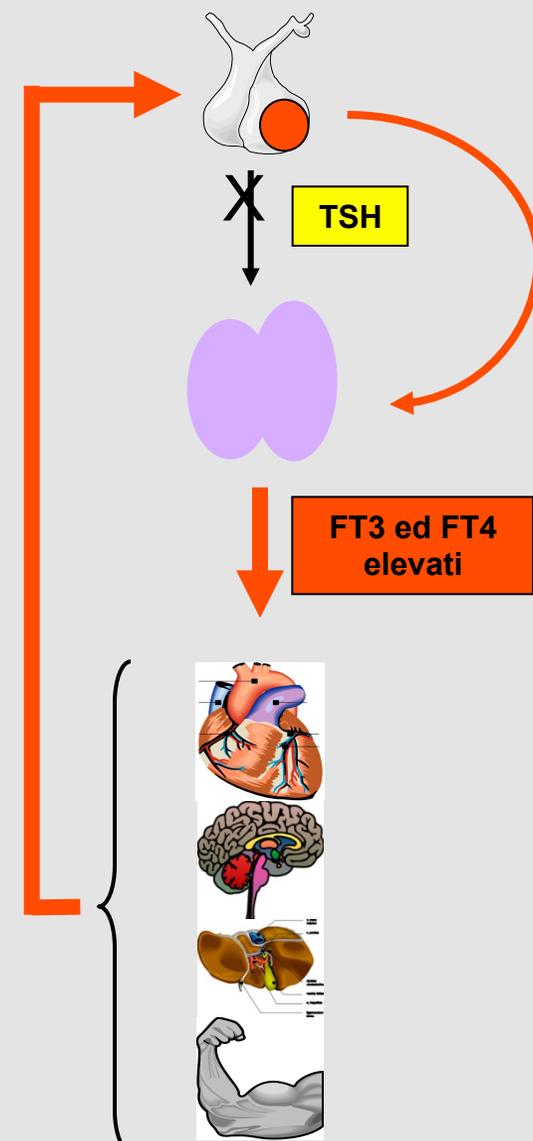
Sintomi tireotossici

RTH



Scarsi sintomi tireotossici

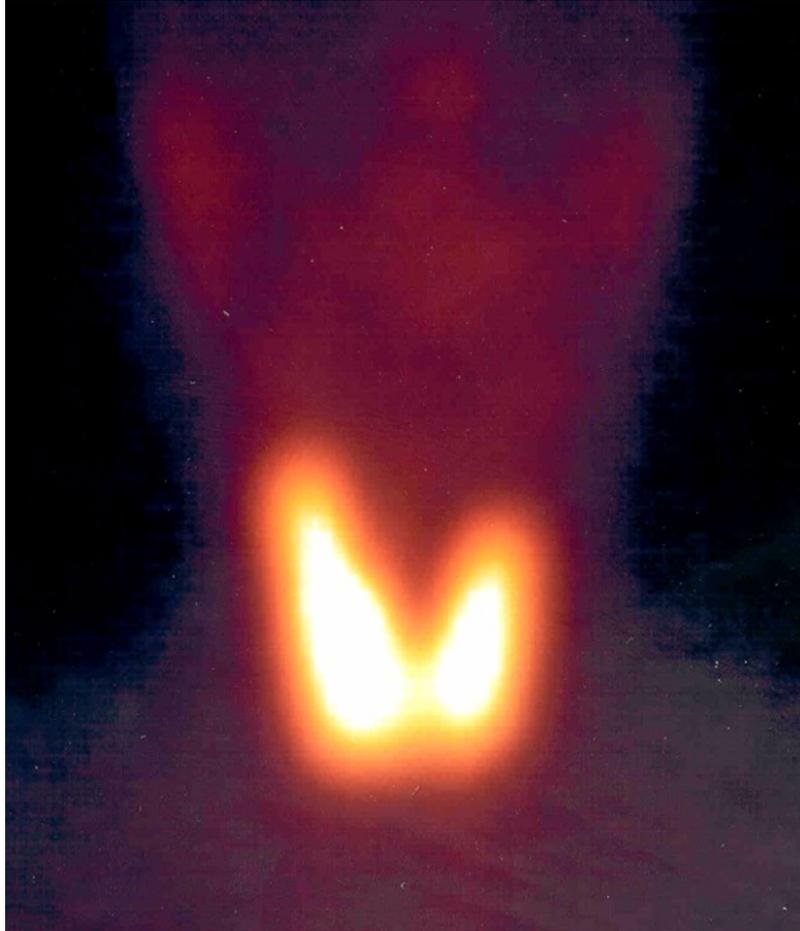
TSH-oma



Sintomi tireotossici

terapia

MORBO DI GRAVES



TERAPIA

medica

radiometabolica

chirurgica



Terapia medica



Tionamidi

Meccanismo d'azione: riducono la sintesi degli ormoni tiroidei

A) **Metimazolo:**

Emivita 12-16 ore

Dose: 0.5-1 mg/kg/die

B) **Propiltiuracile:**

Emivita 4-6 ore

Dose : 5-10 mg/kg/die

MODALITA' SOMMINISTRAZIONE

- Titration

- B&R

Durata trattamento: 12-18 mesi



Terapia chirurgica



Tiroidectomia totale:

Ipotiroidismo nel 100% dei casi

Complicanze:

Dolore

Ipocalcemia transitoria (1-7 gg)

Cheloide

Ipoparatiroidismo permanente

Paralisi delle corde vocali

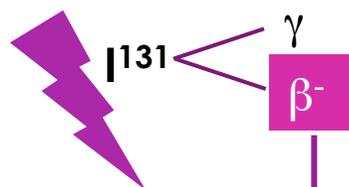
Raucedine transitoria

Tracheostomia transitoria

Emorragia/Ematoma

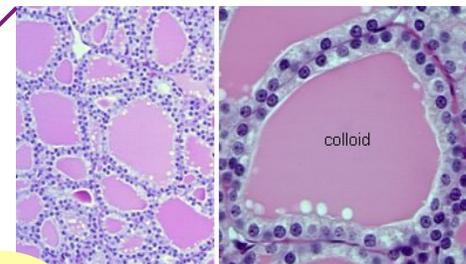


Terapia radiometabolica



γ
 β^-

Percorso medio 0.36 mm nei tessuti molli



FT3

FT4

FT3

FT4

Danno cellulare con reazione infiammatoria e distruzione follicolare.

Fibrosi con conseguente riduzione del parenchima funzionante.

Ipotiroidismo è l'obiettivo della terapia e non effetto collaterale!



OB: TERAPIA

Forme "mild"

sostegno → Lacrime artificiali

Severità + attività ($CAS \geq 3/7$ o $\geq 4/10$)

sostegno →
Lacrime artificiali
Lenti prismatiche

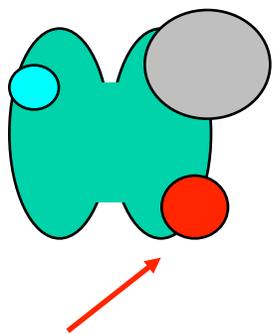
medica → Glucocorticoidi (GC) →
per os
e.v.

radiante (eventuale associazione con GC): dati controversi in letteratura

chirurgica → Decompressione urgente (in caso di neuropatia ottica)



Gozzo uninodulare o multinodulare TOSSICO: TERAPIA



~~Terapia medica~~



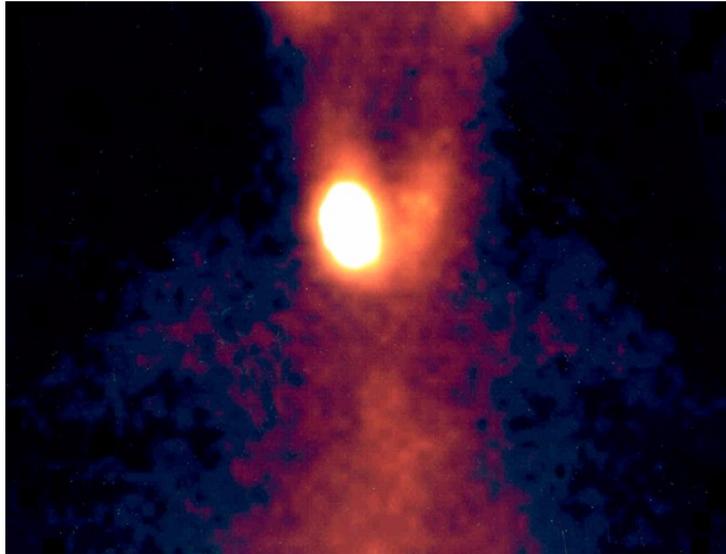
Terapia radiometabolica



Chirurgia

TERAPIA RADIOMETABOLICA con ^{131}I

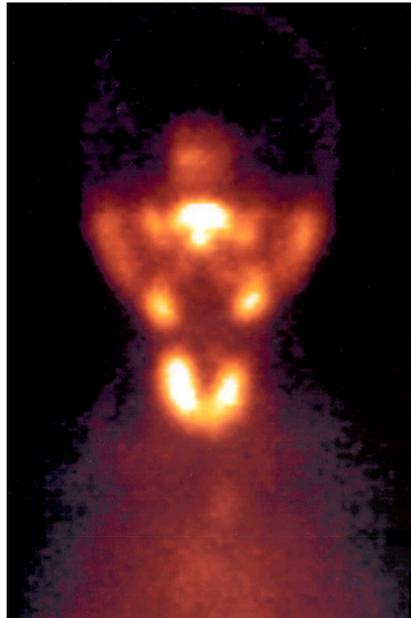
GOZZO MULTINODULARE TOSSICO



Captazione selettiva da parte dei noduli ipercaptanti (scarsa irradiazione del parenchima extranodulare)



Riduzione del funzionamento e del volume



Deve essere eseguita in condizioni di TSH soppresso

Interventi terapeutici diversi a seconda della natura dell'ipertiroidismo

Autoimmune

- Anti-tiroidei
- Terapia ablativa (chirurgia o ^{131}I)
 - recidive
 - dimensioni gozzo
 - oftalmopatia

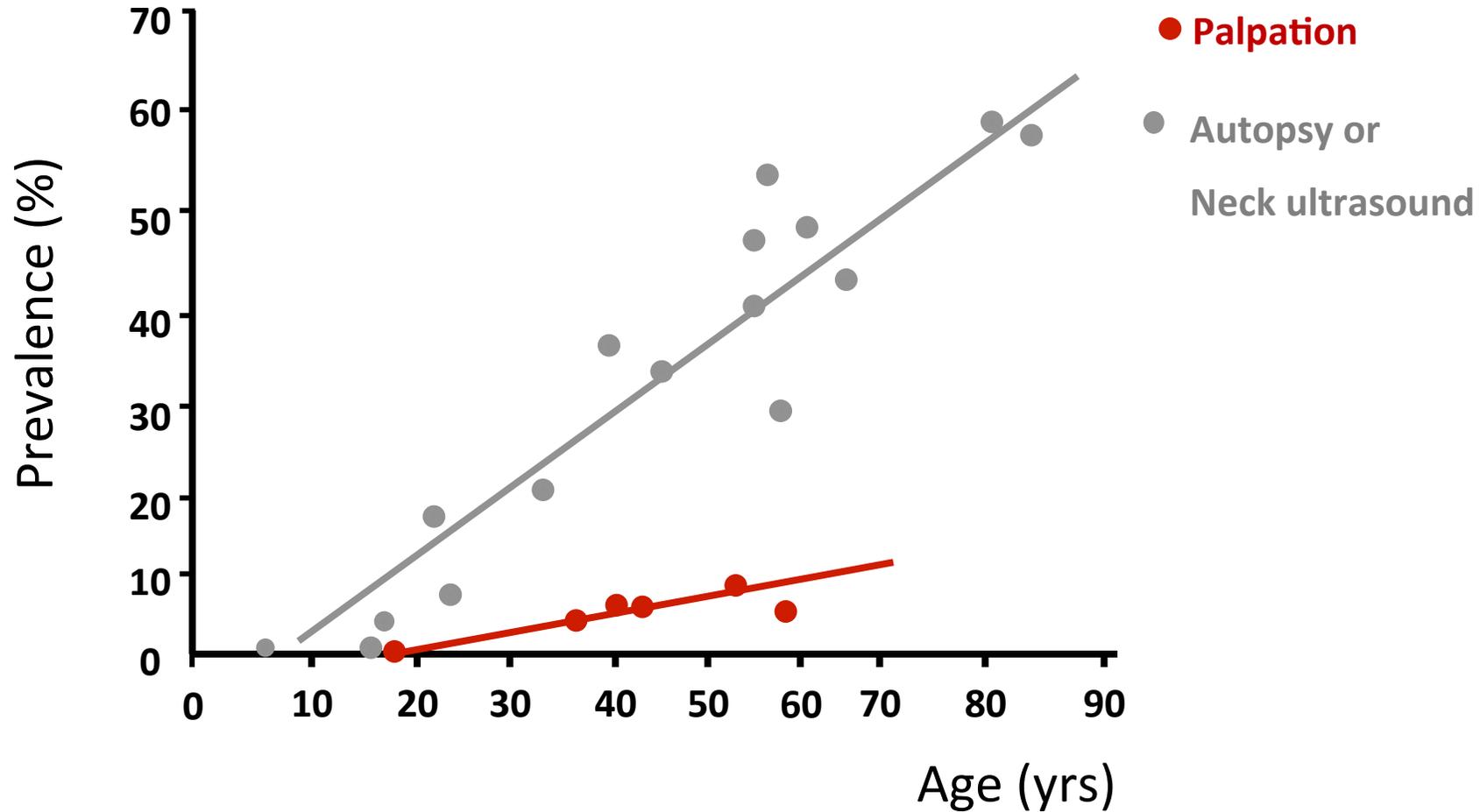
Non autoimmune

- Terapia ablativa (chirurgia o ^{131}I)
- Anti-tiroidei in caso di controindicazioni o inizialmente per ridurre manifestazioni dell'ipertiroidismo

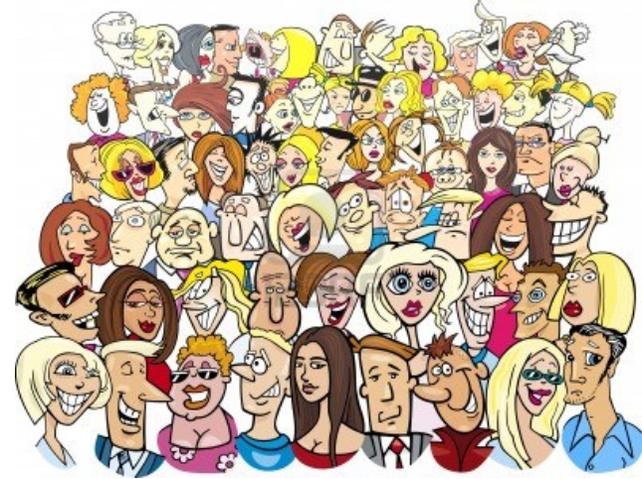


I noduli tiroidei sono molti frequenti
Come conseguenza del largo utilizzo di tecniche di
immagine molto sensibili, un numero sempre
maggiore vengono di noduli viene rilevato in
maniera incidentale

Thyroid nodule prevalence



(Mazzaferri et al. 1993)



I noduli tiroidei vengono diagnosticati ecograficamente
nel 20% della popolazione di età 20–79 anni
La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età a
52% per le donne e 29% per gli uomini

Ma per fortuna.....
Solo il 3-5% dei noduli tiroidei sono
MALIGNI



In zone non interessate dal fall out radioattivo, l'incidenza annuale
del cancro della tiroide è di
1.2 and 2.6 casi per 100.000 nei **maschi** e
2.0–3.8 cai per 100.000 nelle **femmine**

Incidenze più alte in Svezia, Francia, Giappone, Stati Uniti

Inoltre.....

La prognosi del cancro della tiroide è estremamente buona
con una **sopravvivenza a 5 anni >85%**

L'incidenza annuale di morte per tumore della tiroide è:

0.2-1.2 per 100000 nei **maschi** e

0.4-2.8 per 100000 nelle **femmine**

(<1% di tutti i decessi per neoplasia)

**Come “scovare” tra i tanti noduli
quello maligno?!?**



La diagnosi

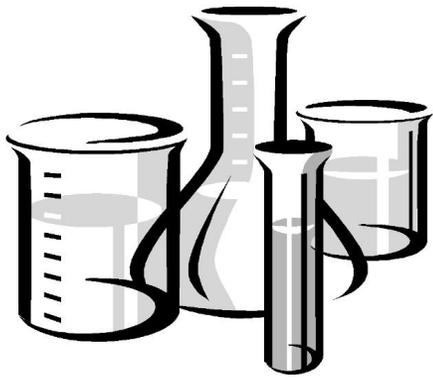
Valutazione biochimica



Ecografia del collo



Citologia su agoaspirato



Biochemical evaluation

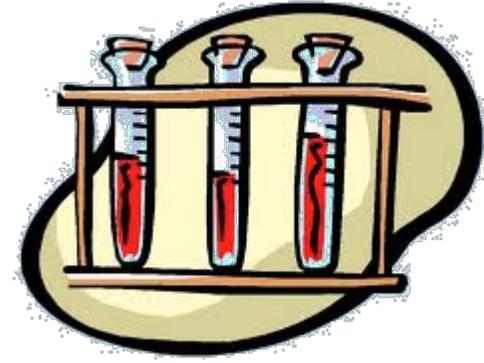
Neck ultrasound

Echocolor Doppler

Fine needle aspiration

Thyroid scintigraphy

Diagnosi biochimica

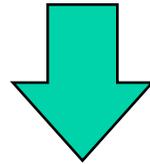


TSH, (FT4), anticorpi anti-tiroide

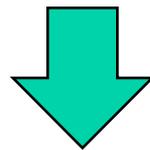
**CALCITONINA: marcatore di carcinoma
midollare della tiroide**

TSH normale

calcitonina elevata

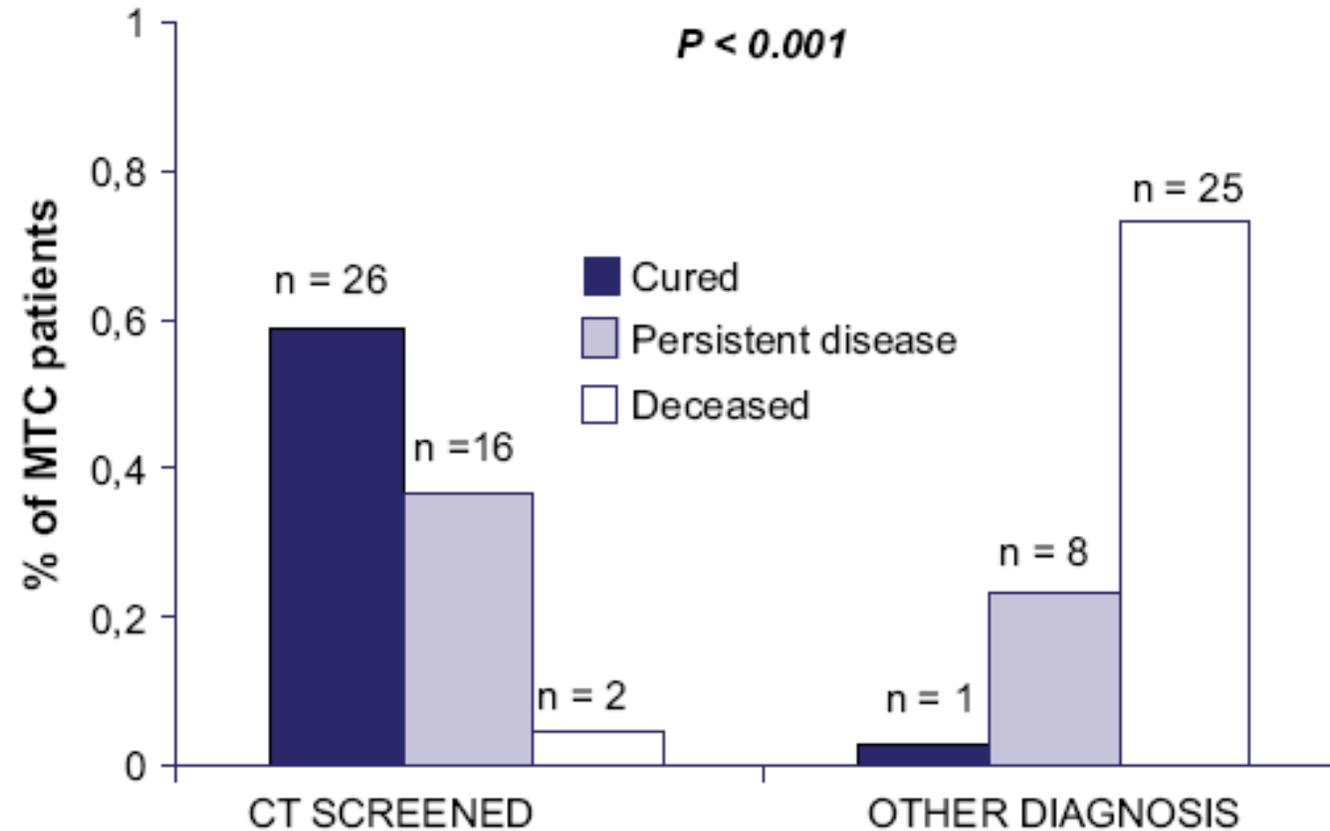


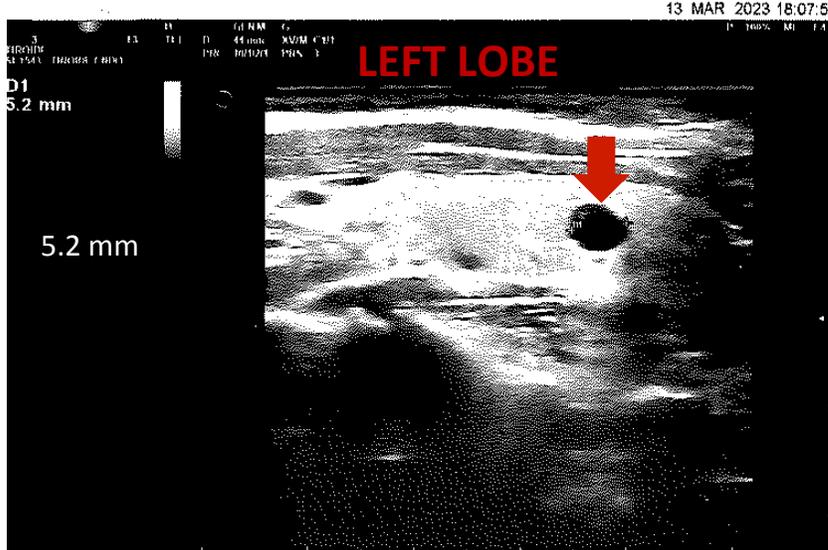
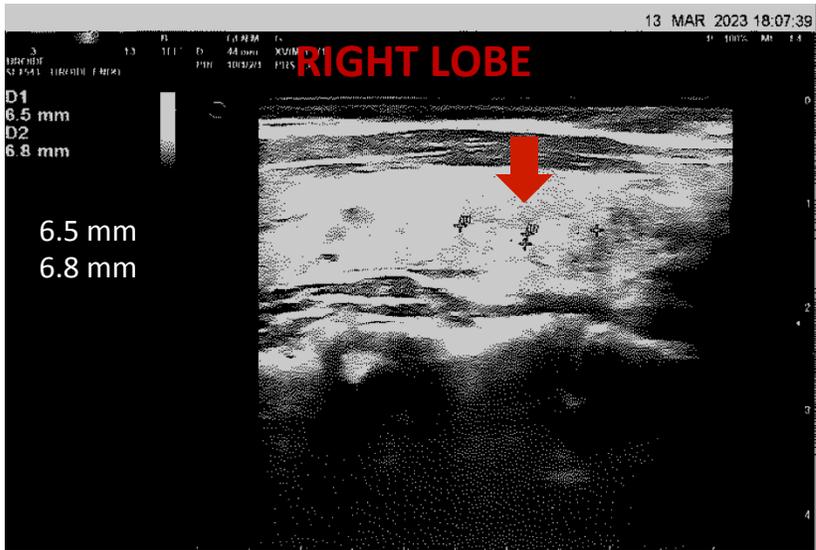
**sospetto
carcinoma midollare della tiroide**



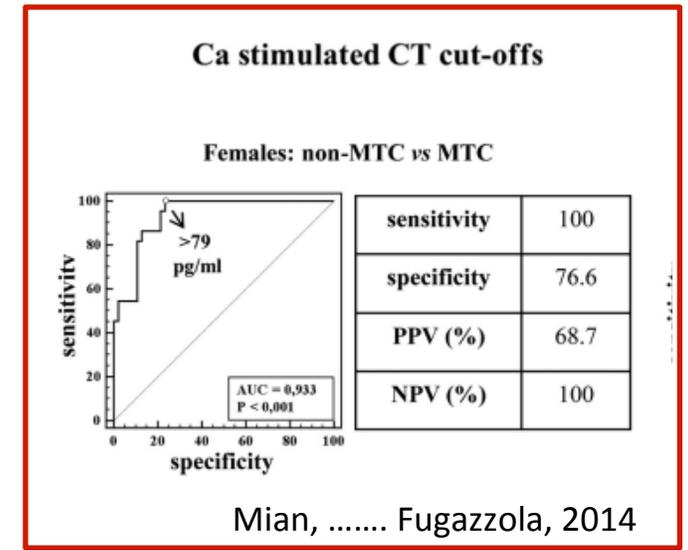
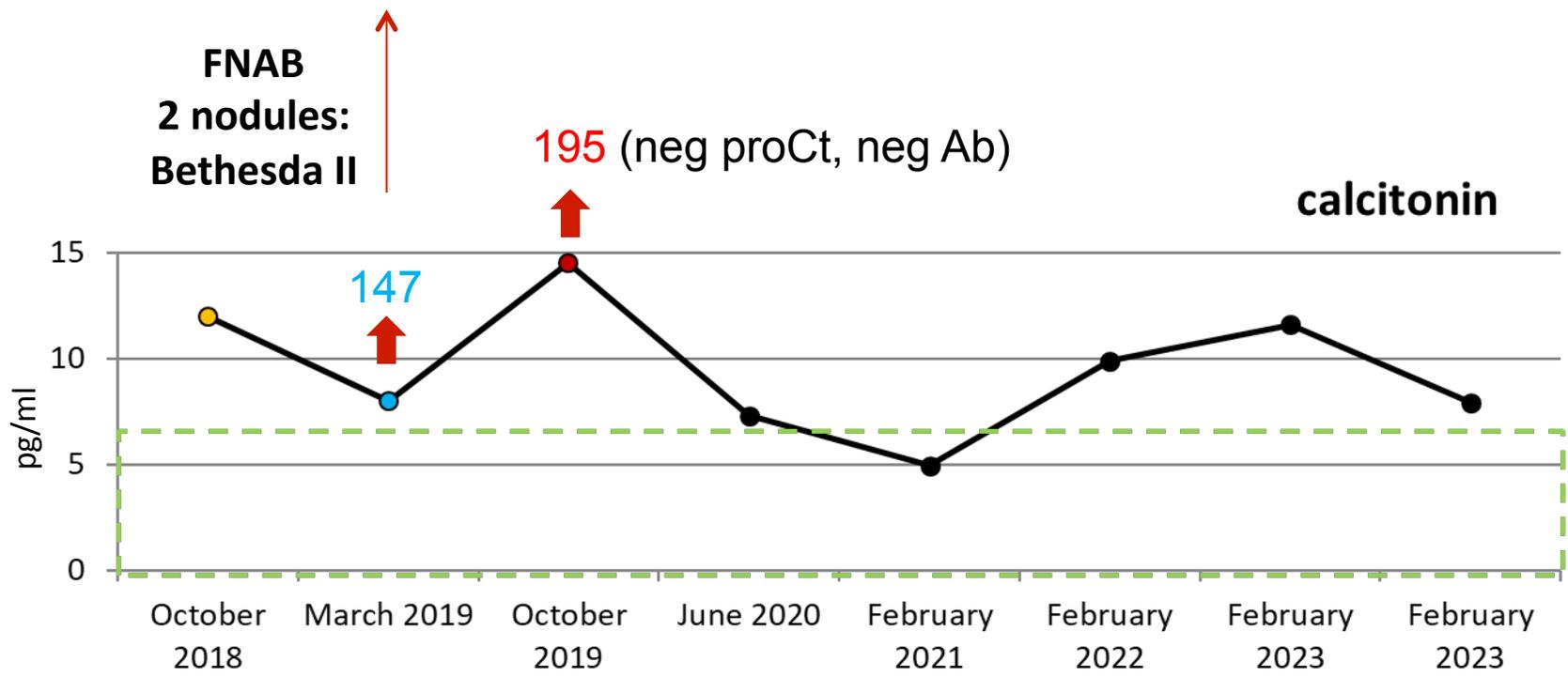
test di stimolo

Ct routine measurement associates with reduced morbidity and increased survival

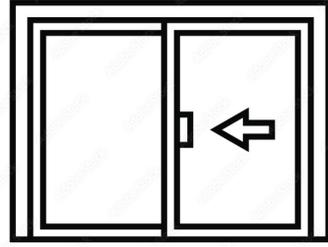




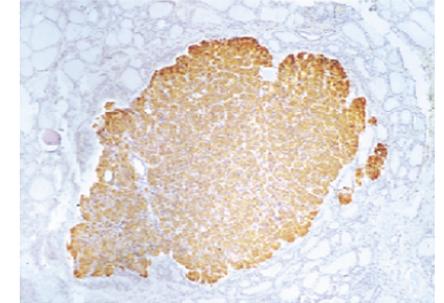
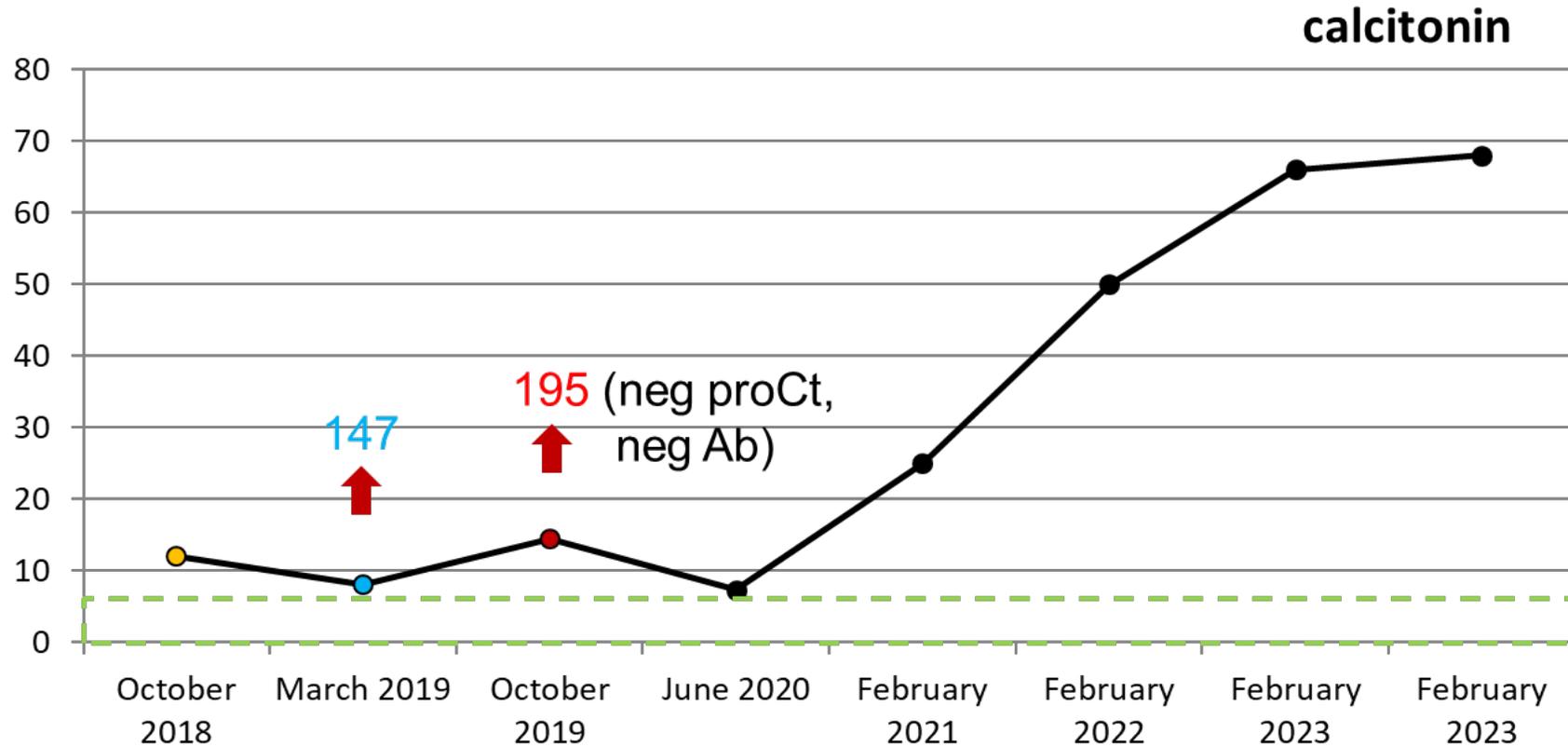
Female, 63 yrs old
No known interferences



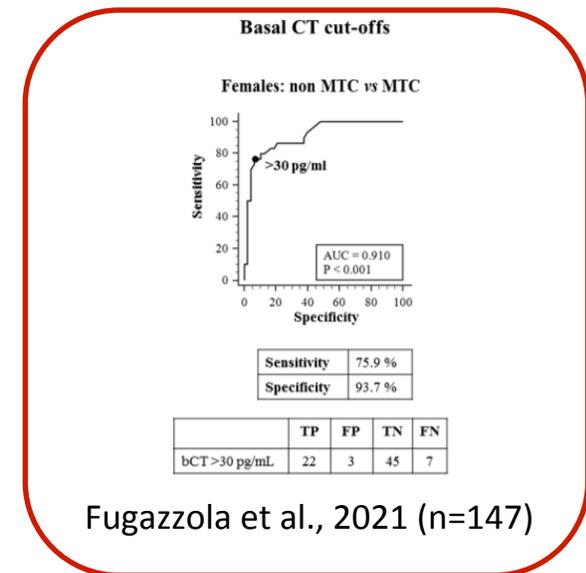
Sliding doors.....



Female, 63 yrs old
No known interferences



Medullary microcarcinoma



What can we learn from this ‘sliding door’ clinical case?

Mildly elevated Ct results are not to be always interpreted as benign/malignant

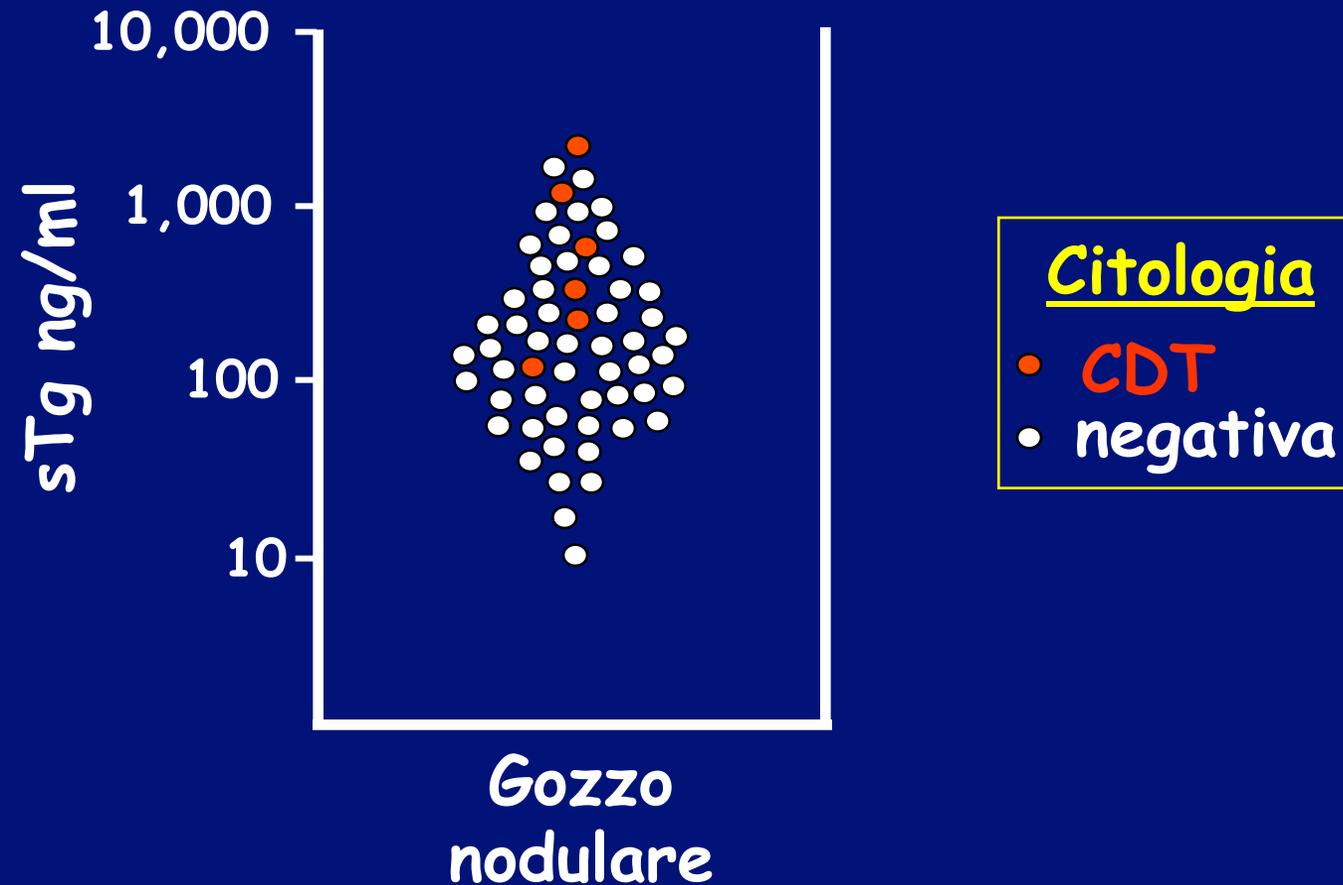
Mildly elevated Ct values must be considered an alert



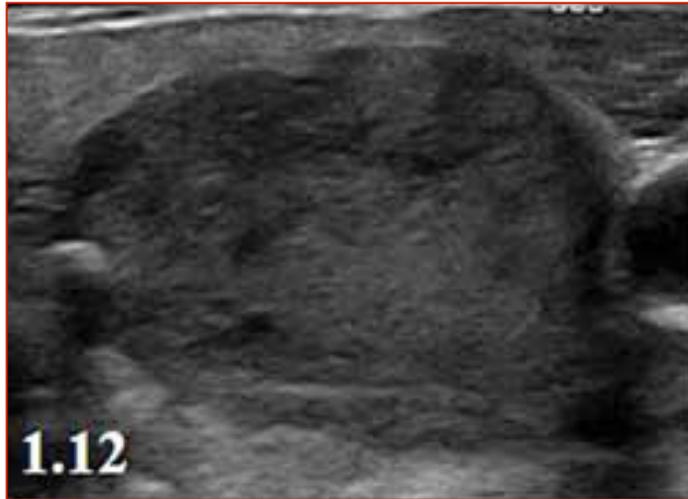
Follow Ct trend to detect small, curable MTCs!



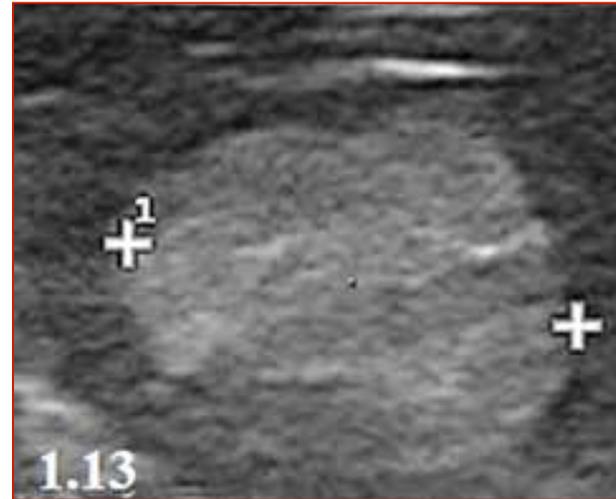
Il dosaggio della Tg nel siero non ha valore
nella diagnosi differenziale dei noduli tiroidei



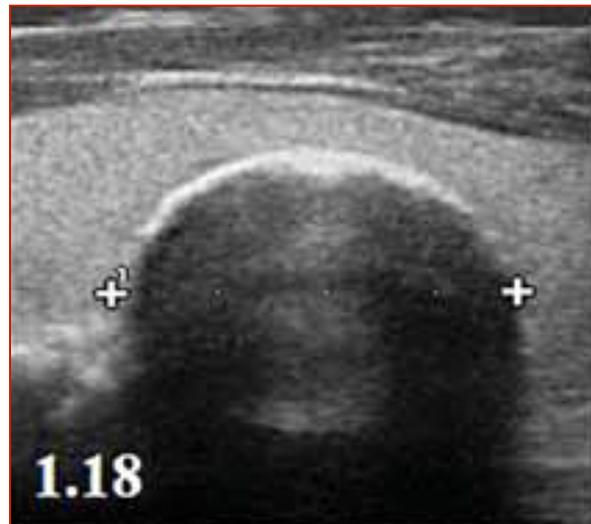
Diagnosi ecografica



ipoecogeno



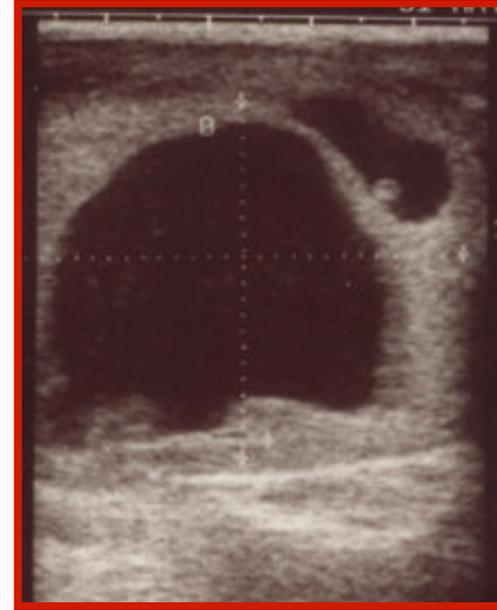
iperecogeno



nodulo calcifico-macrocalcificazione a guscio

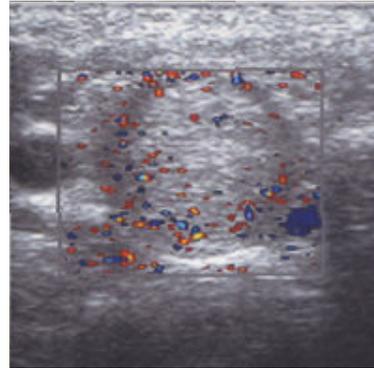
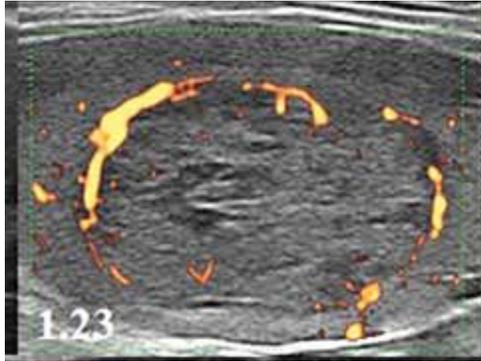


Thyroid ultrasound

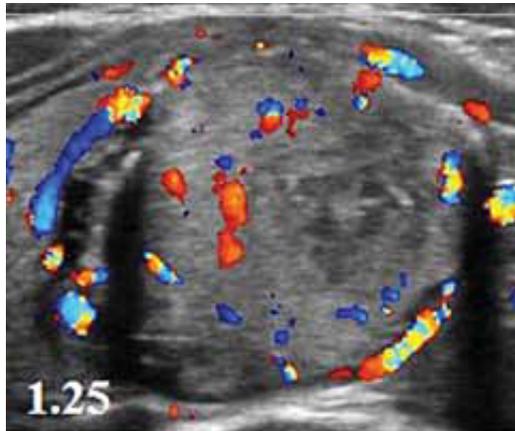
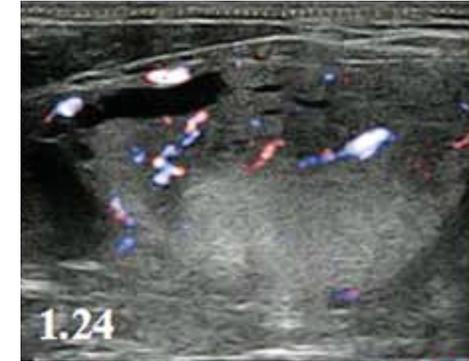


position, shape, size,
margins, content,
echogenic pattern

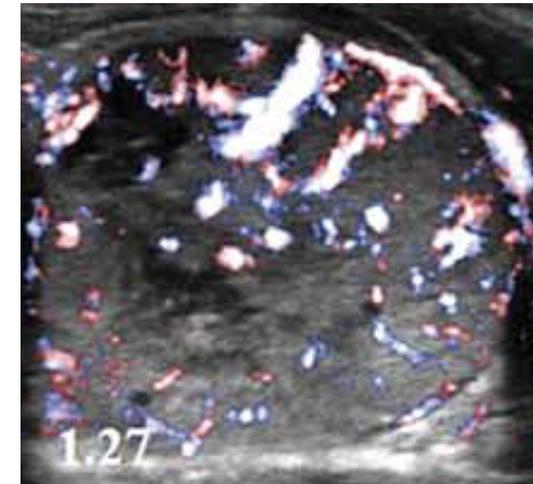
Vascularizzazione
perinodulare



Vascularizzazione
intranodulare lieve

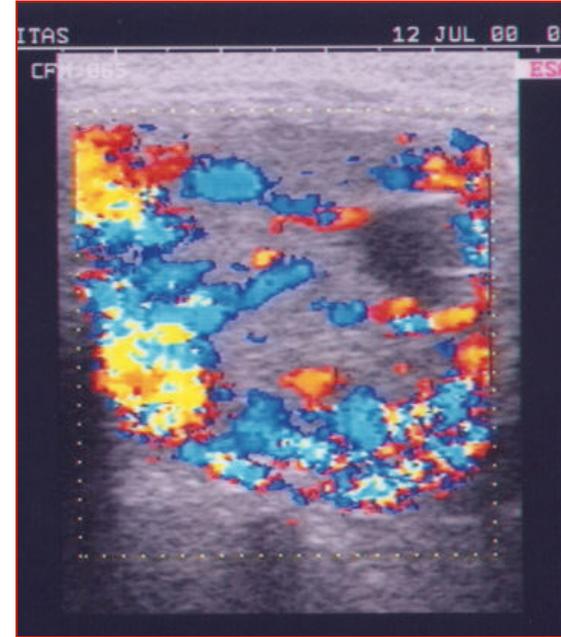
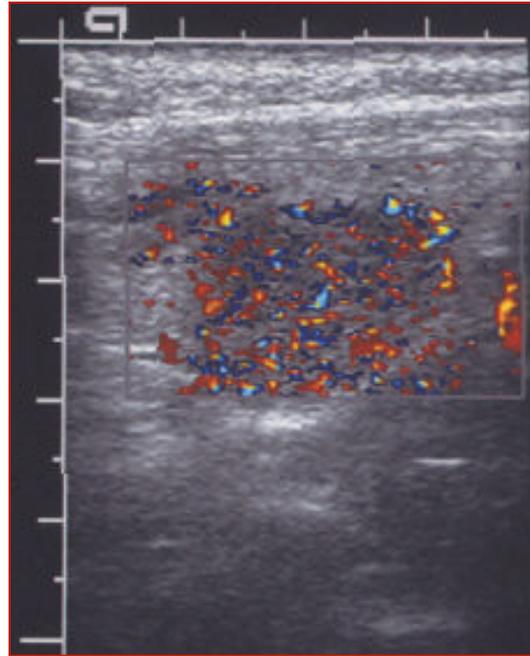


Vascularizzazione peri e
intranodulare lieve

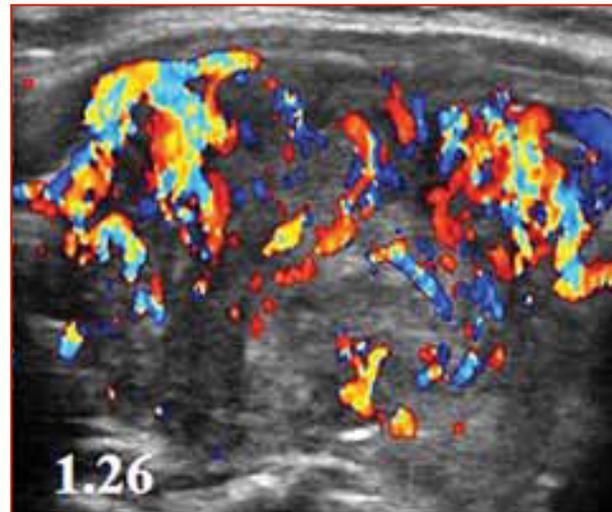


Vascularizzazione peri e
intranodulare aumentata

ECO-COLORDOPPLER



Vascularizzazione
intranodulare aumentata



European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

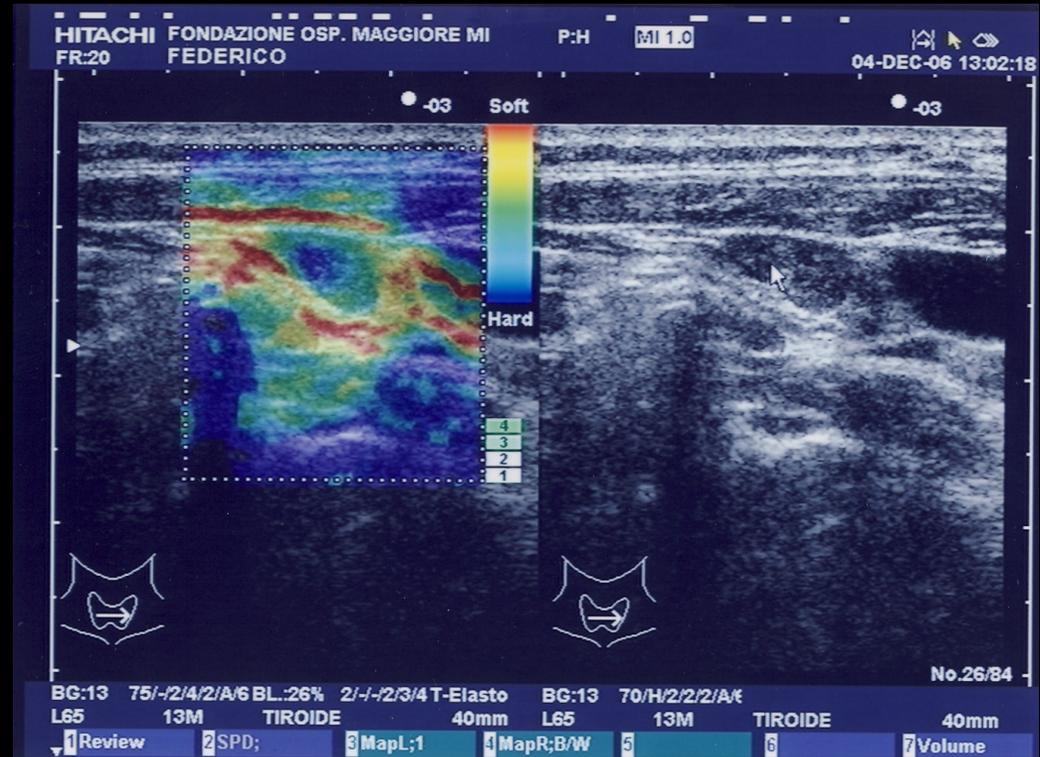
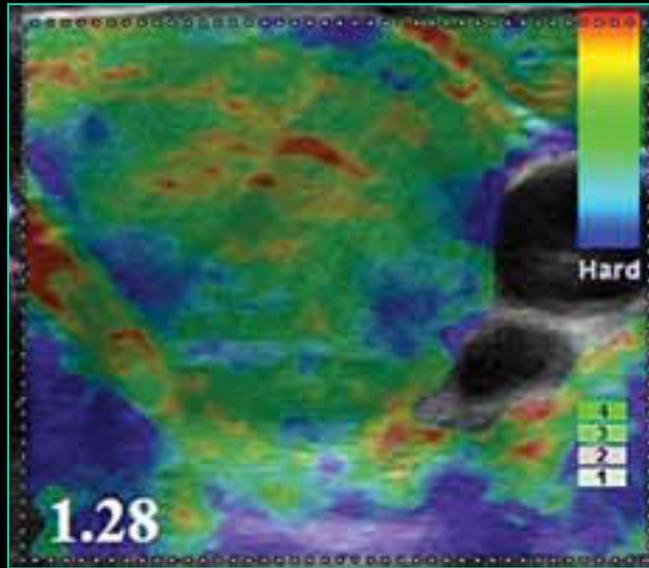
Gilles Russ^a Steen J. Bonnema^b Murat Faik Erdogan^c Cosimo Durante^d
Rose Ngu^e Laurence Leenhardt^a

Recommendation

R9: The routine use of Doppler US is not recommended for US malignancy risk stratification.

QOE = +; SOR = grade 2

ELASTOSONOGRAFIA



European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

Gilles Russ^a Steen J. Bonnema^b Murat Faik Erdogan^c Cosimo Durante^d
Rose Ngu^e Laurence Leenhardt^a

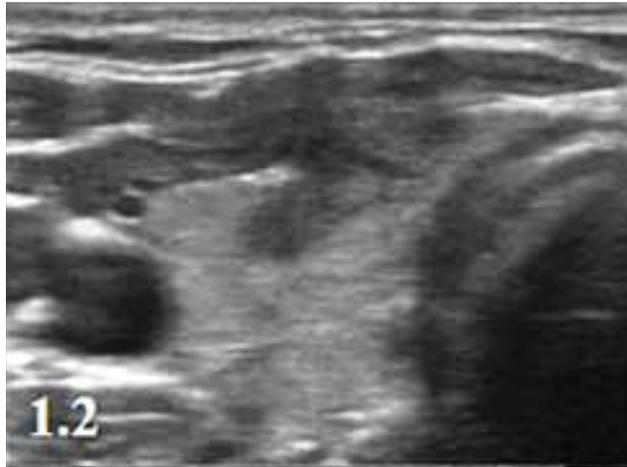
Until well-controlled, large, multicenter studies will have been carried out in order to define a reliable and reproducible threshold for delineating benign from malignant nodules, and since it is questionable if elastography adds any substantial value to grayscale US [59–61], the task force cannot recommend the systematic use of elastography, nor its direct integration into the risk stratification system.

Recommendation

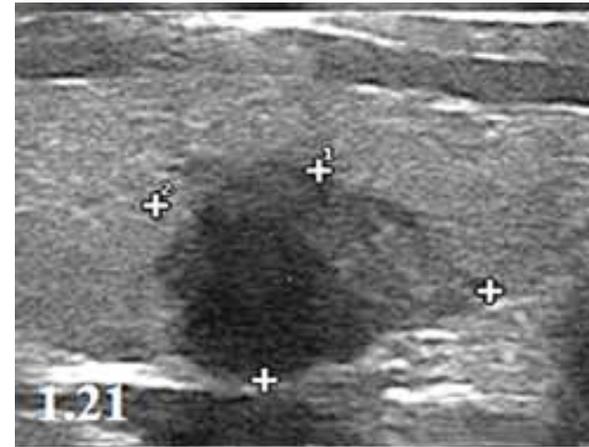
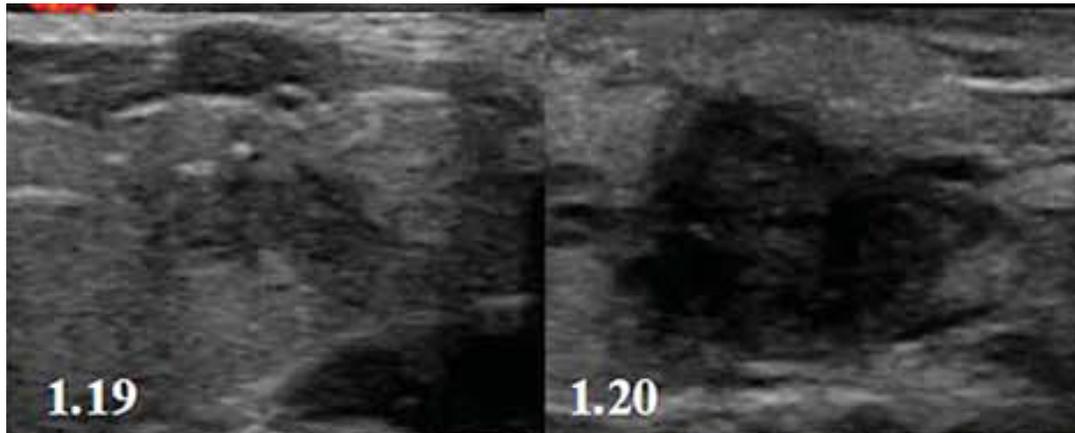
R10: Elastography should not replace grayscale study, but it may be used as a complementary tool for assessing nodules for FNA, especially due to its high NPV.

QOE = ++, SOR = grade 2

I margini

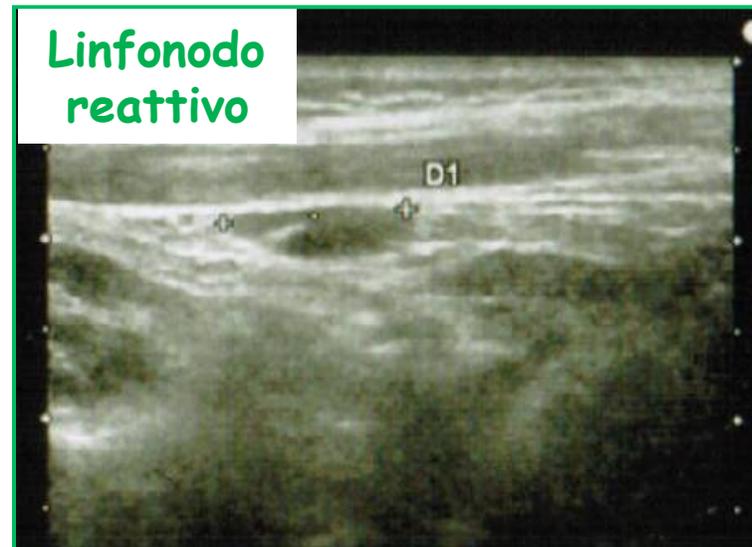
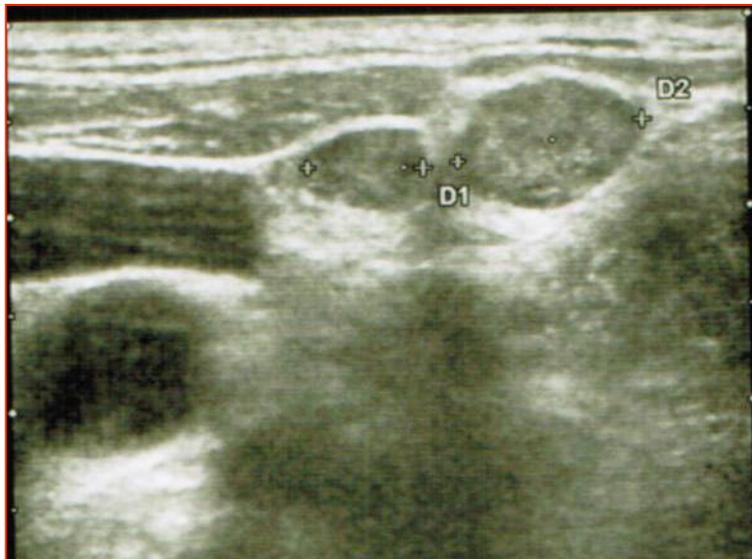
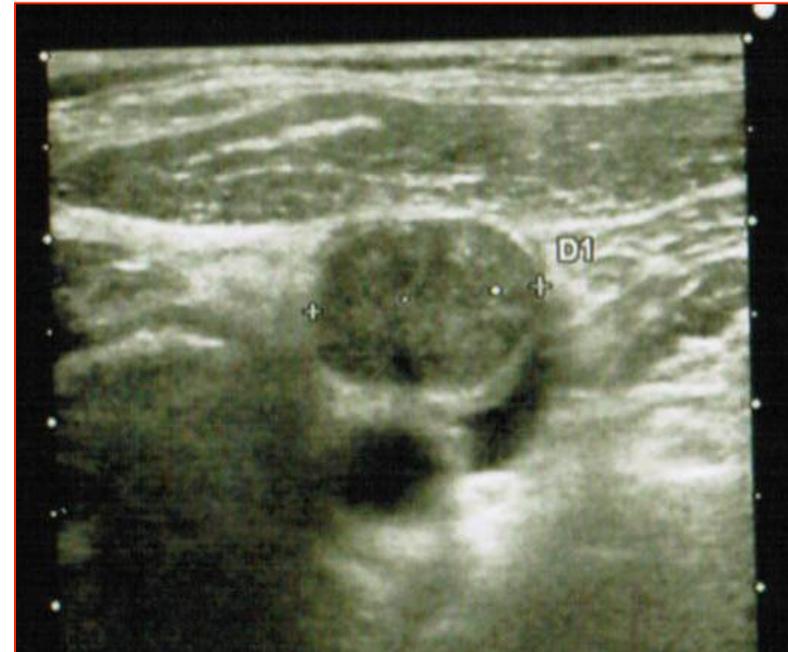
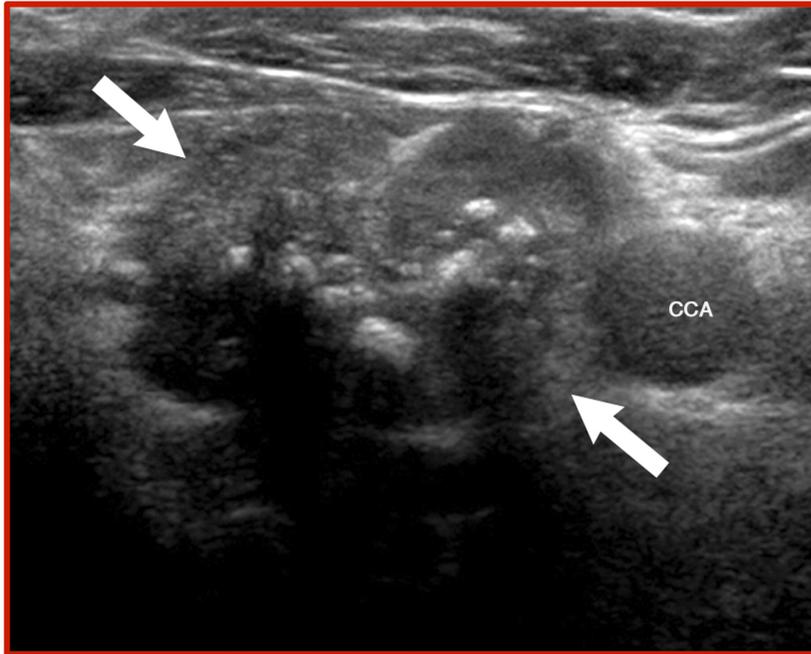


Nodule infiltrating
thyroid capsule



Nodules presenting undefined or irregular margins

Linfonodi metastatici



NODULO SOSPETTO



nodulo ipoecogeno

assenza di alone periferico,

interruzione capsula, margini irregolari

microcalcificazioni 'a spruzzo'

vascolarizzazione intranodulare

presenza di linfonodi sospetti o

pacchetti linfonodali

Table 2. EU-TIRADS categories and risk of malignancy

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	≅0
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

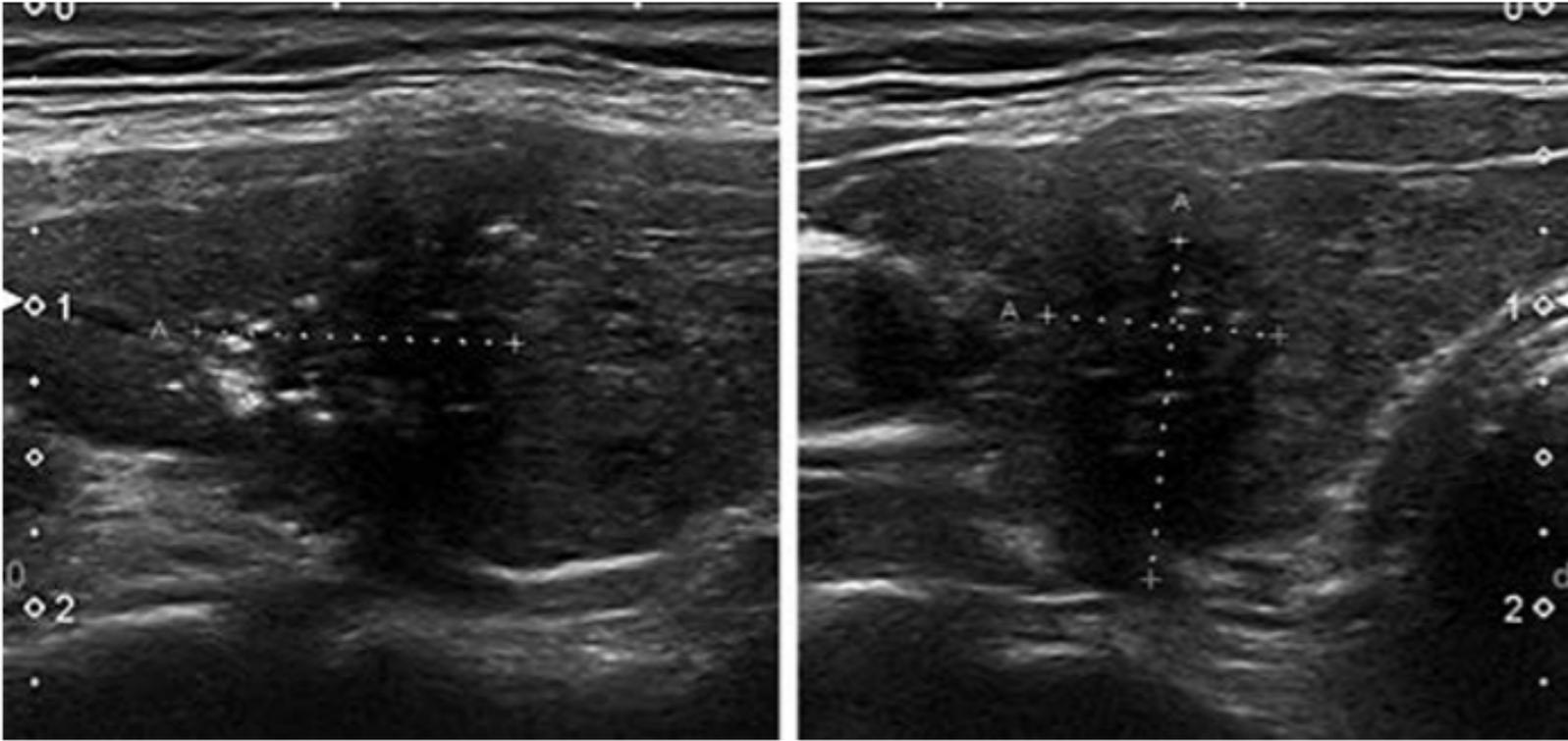


Fig. 8. EU-TIRADS 5: high-risk nodule with a taller-than-wide shape, irregular margins, microcalcifications, and marked hypoechogenicity. Longitudinal (left) and transverse (right) planes. 11 × 8 × 11 mm (length × width × thickness).

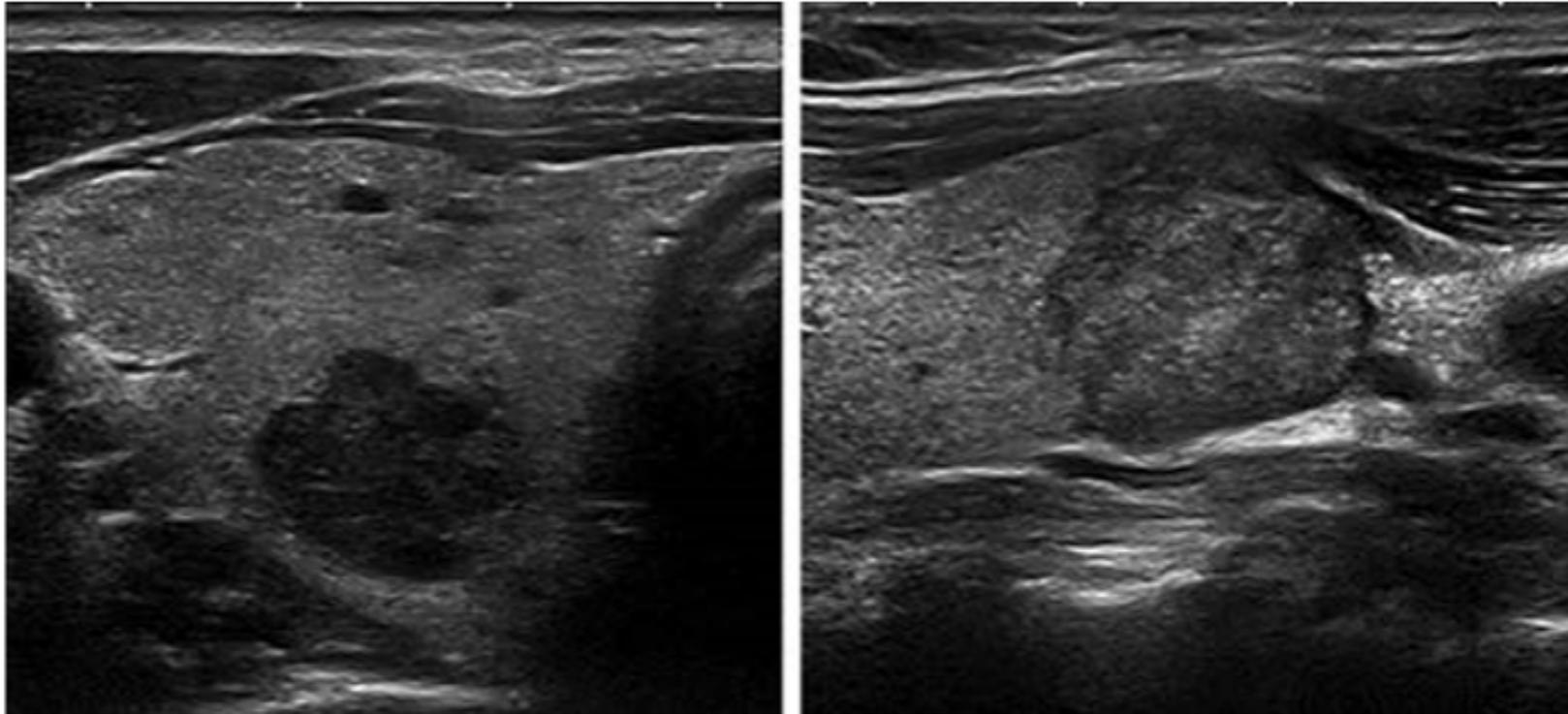


Fig. 10. EU-TIRADS 5: two different examples of high-risk hypoechoic nodules with lobulated margins in the transverse (left picture) and longitudinal (right picture) planes.

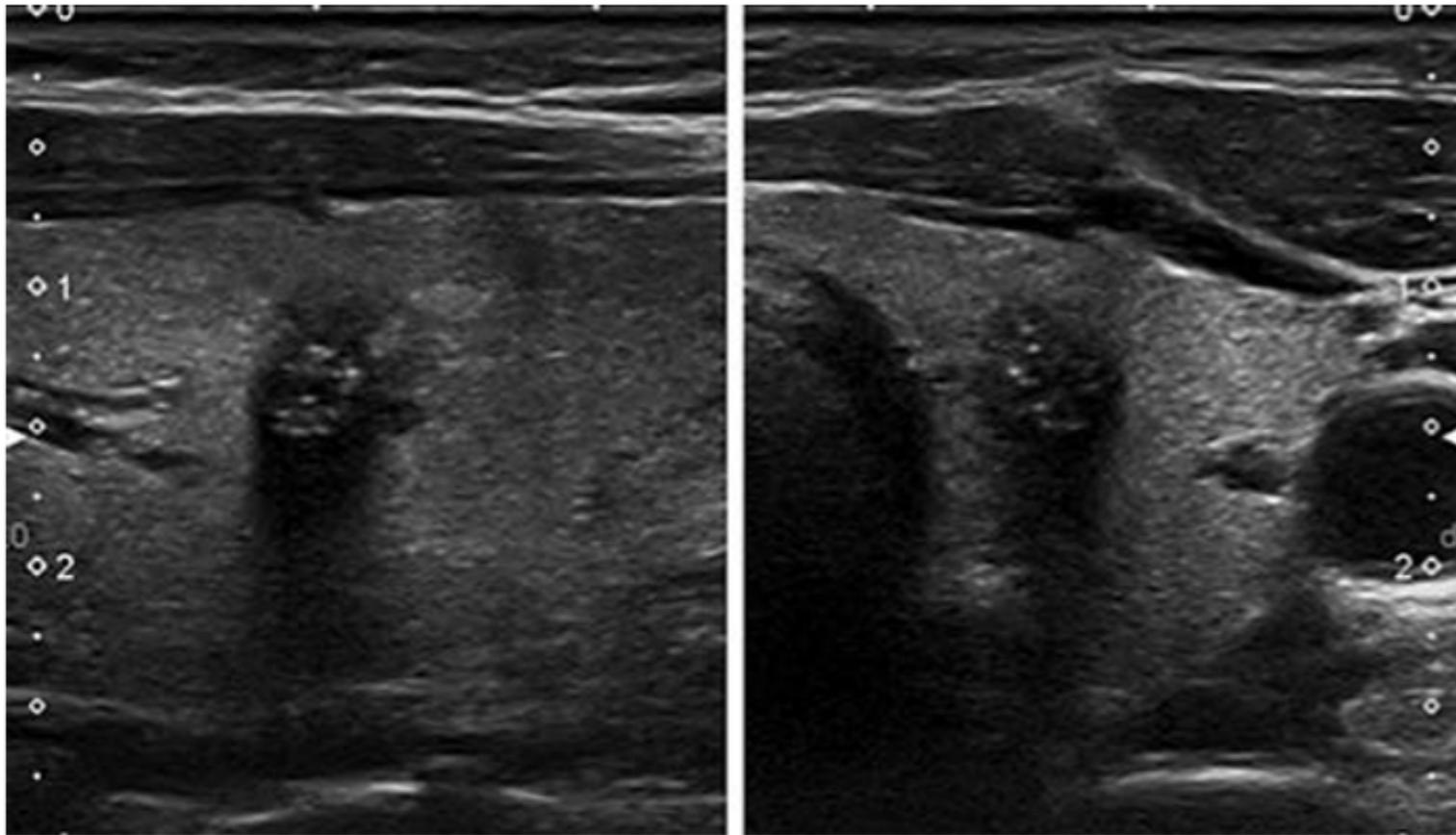


Fig. 9. EU-TIRADS 5: high-risk nodule with a non-oval shape, spiculated margins, microcalcifications, and marked hypoechogenicity. Longitudinal (left) and transverse (right) planes.

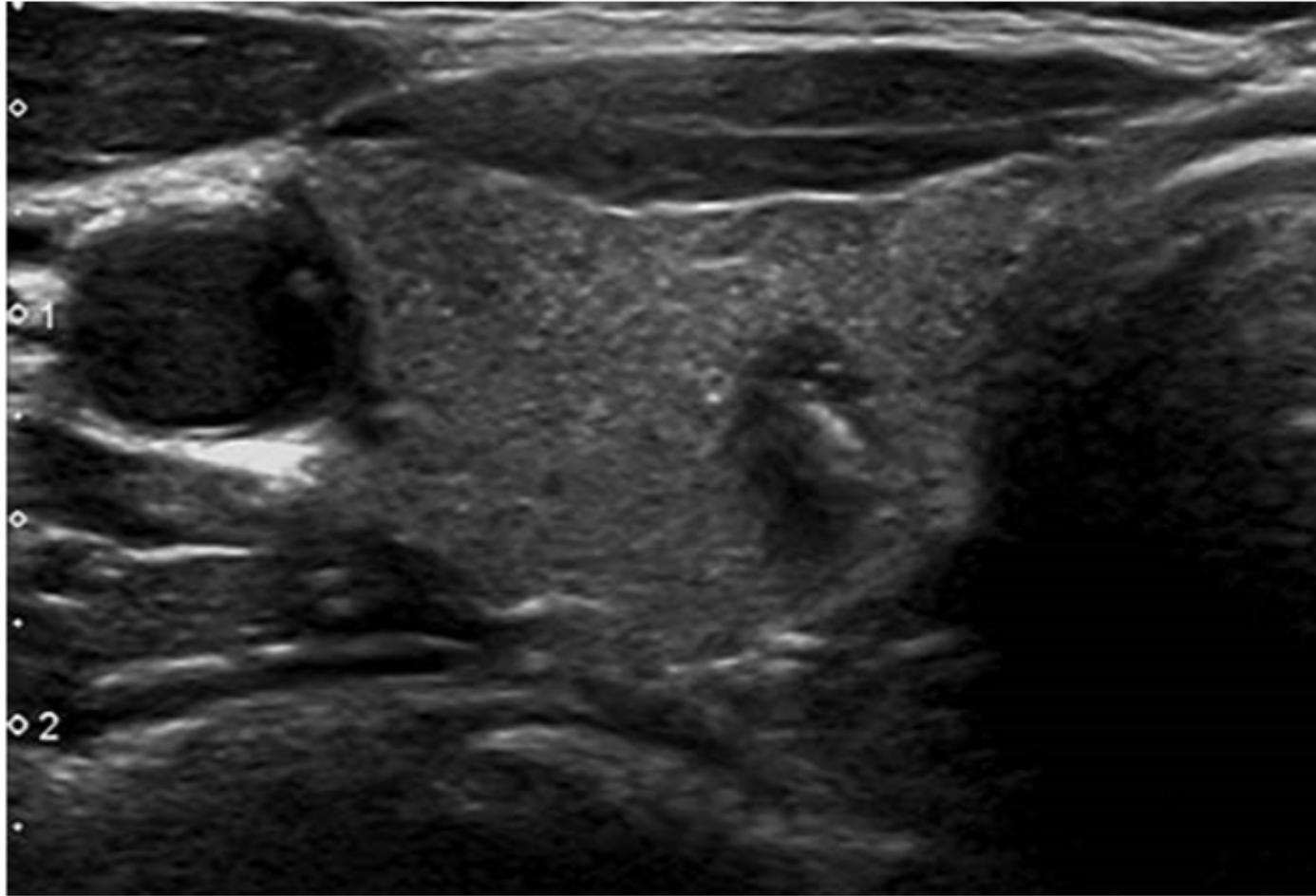


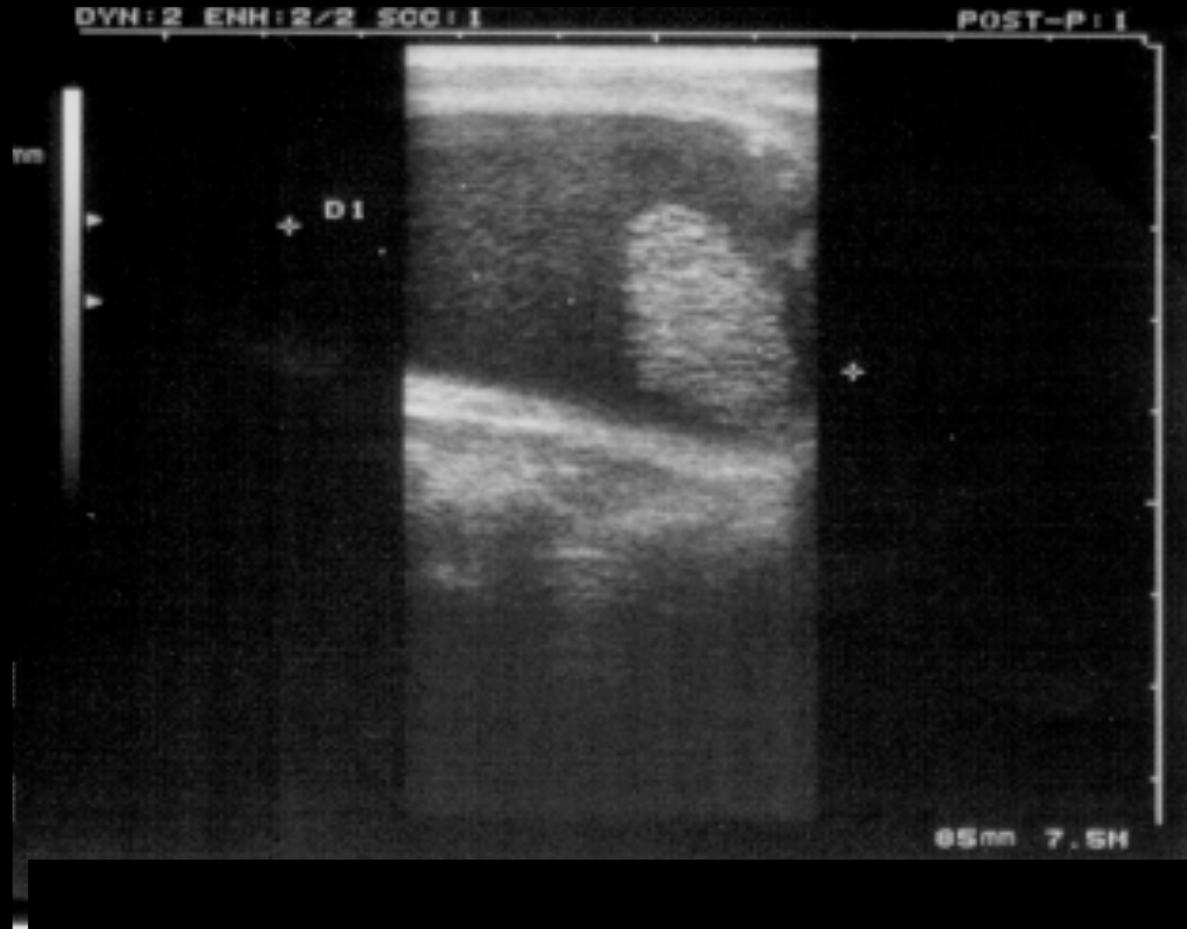
Fig. 11. EU-TIRADS 5: high-risk nodule with a taller-than-wide shape in the transverse plane.



NODULO CISTICO

**DEPOSITI
INTERNI**

VEGETAZIONE?



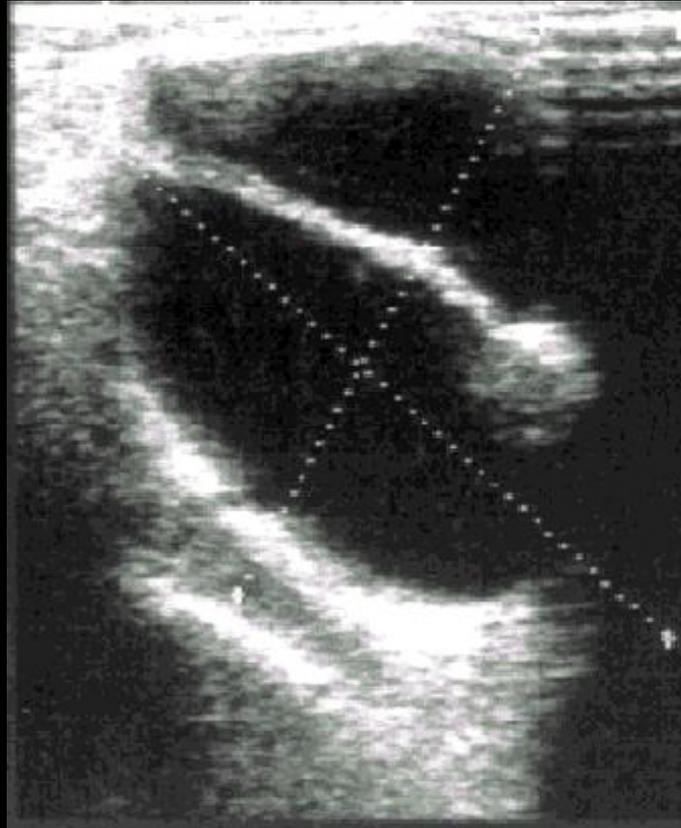
COAGULO



VEGETAZIONE?

COAGULO

VEGETAZIONE?



VEGETAZIONE

NODULO TIROIDEO: *diagnosi*

IPERTIROIDISMO SUBCLINICO O CLINICO

e) Tireoscintigrafia con Tc-99m

- ipercaptazione diffusa
- ipercaptazione a livello di uno o più noduli
- captazione assente o ridotta

Thyroid function and nodules

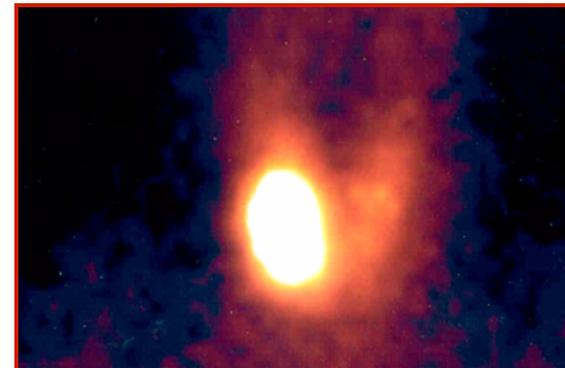
Normal

nodules with a reduced radioiodine uptake (40-45%)

nodules with a normal radioiodine uptake (40-45%)

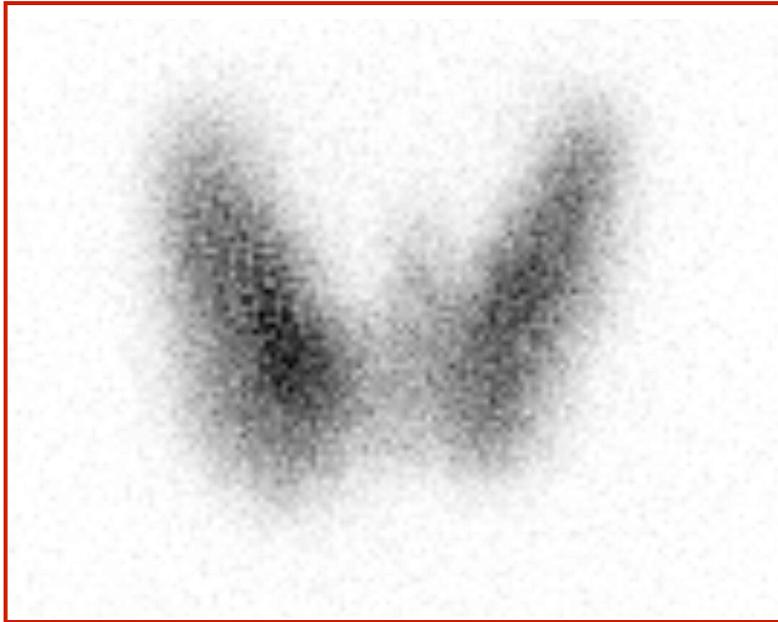
Increased

nodules with an increased radioiodine uptake
with or without suppression
of the normal thyroid tissue (5%)

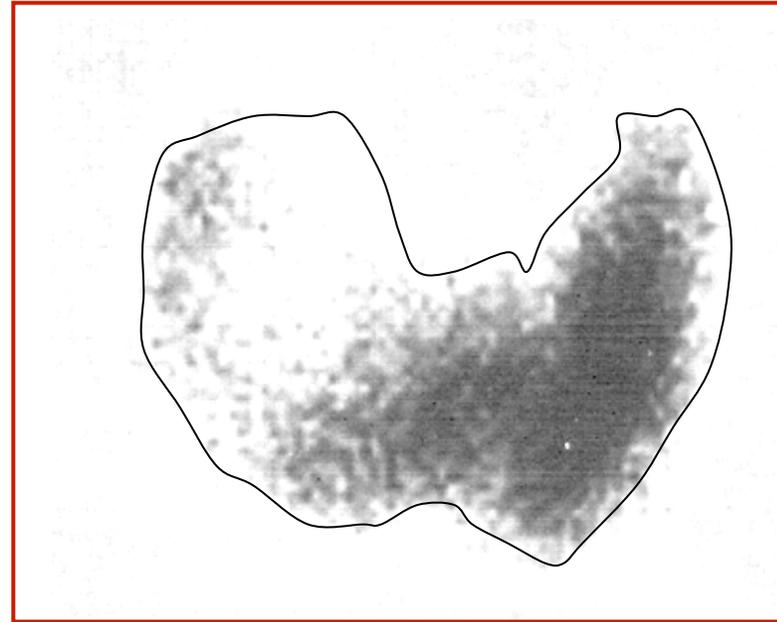


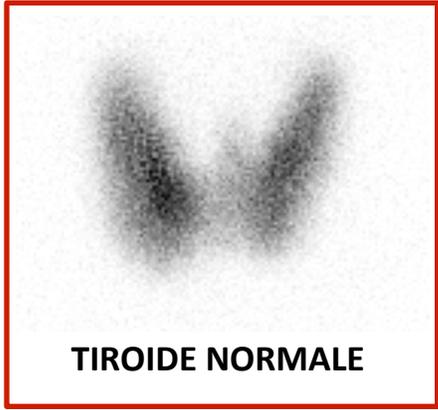
e la scintigrafia?

TIROIDE NORMALE



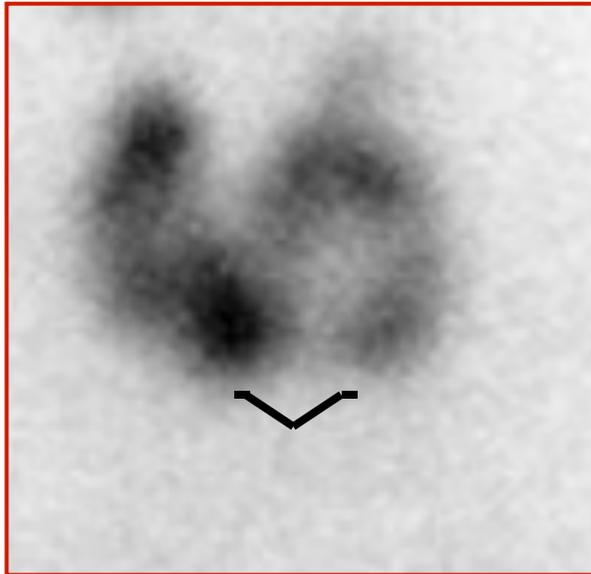
NODULO FREDDO





OK se TSH < norma!!

Gozzo multinodulare



GE MEDICAL SYSTEMS

A

LightSpeed VCT

SD: 2019/08/24

ST: 13:30

1.25 mm

TC TORACE (SENZA E CON CONTRASTO)

Ser: 3

Img Id: 1 (1 / 219)

◀◀ ▶▶

Id: 201042563

BD: 1933/11/0

085

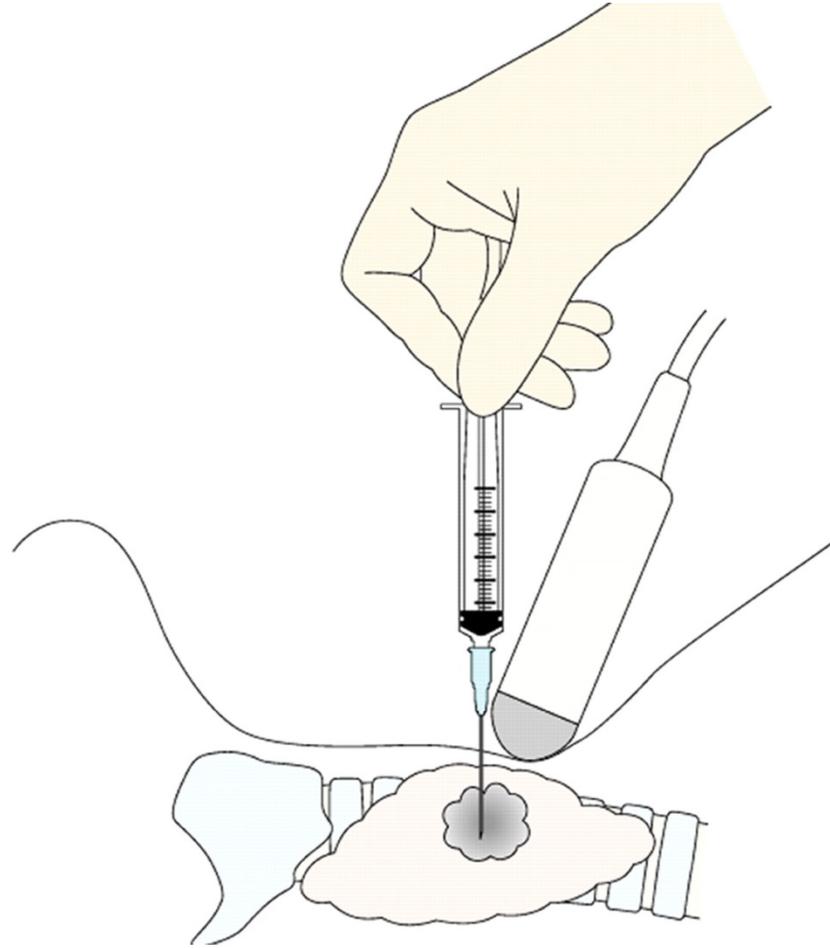
512 x 512



120 kV
4 ms
178 mA
GT: 0.000000
FOV: 309 x 306 mm.
Real Size Mag 1:1.11
Pixel Mag 1:1.89
WINDOW W:400 L:40

SL: 1.250000 m
TP: -55.25 m
ST: 1.250000 m

Fine needle aspiration biopsy



Indications for fine needle aspiration biopsy

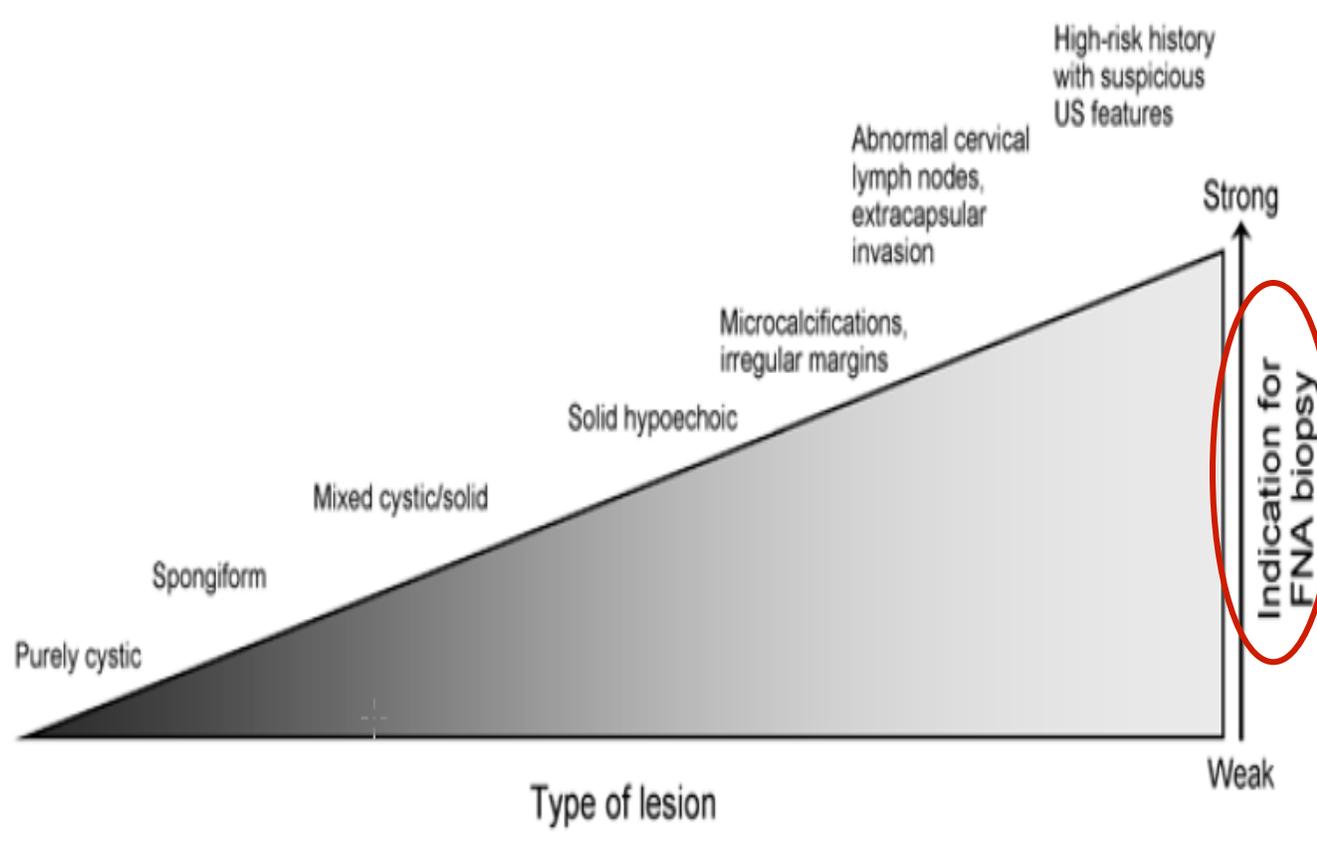
∅ larger than 1 cm, solid, hypoechoic on US
∅ smaller than 1 cm with US features of malignancy

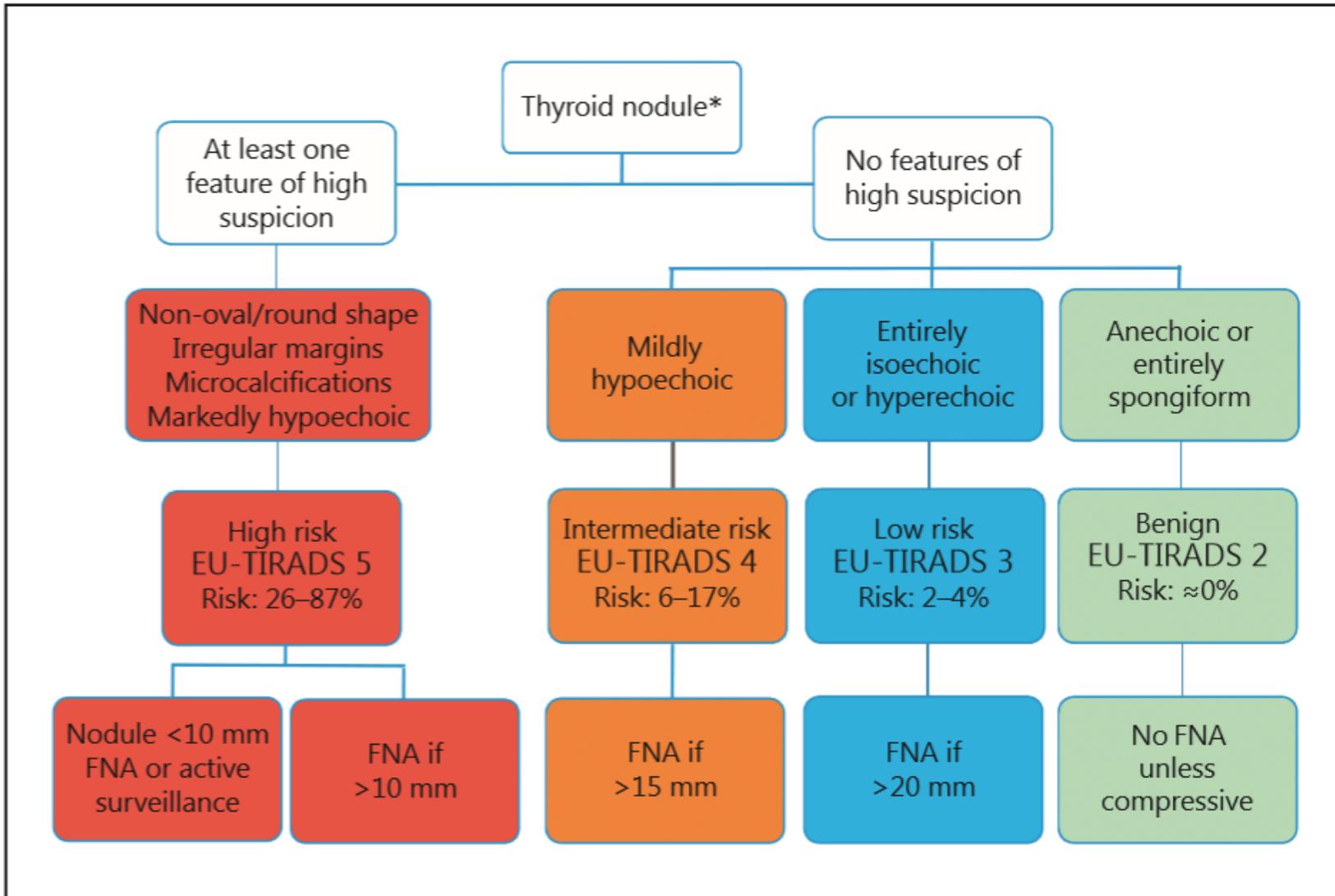
US findings suggestive of extracapsular growth
or metastatic cervical lymph nodes

History of neck irradiation,
familial history of thyroid cancer,
increased calcitonin levels

No indications for biopsy for hyperfunctioning nodules

Indications for fine needle aspiration biopsy





* FNA should be performed in case suspicious lymph nodes are found

Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies

F. Pacini¹ · F. Basolo² · R. Bellantone³ · G. Boni⁴ · M. A. Cannizzaro⁵ · M. De Palma⁶ · C. Durante⁷ · R. Elisei⁸ · G. Fadda⁹ · A. Frasoldati¹⁰ · L. Fugazzola^{11,12} · R. Guglielmi¹³ · C. P. Lombardi³ · P. Miccoli² · E. Papini¹³ · G. Pellegriti¹⁴ · L. Pezzullo¹⁵ · A. Pontecorvi¹⁶ · M. Salvatori¹⁷ · E. Seregni¹⁸ · P. Vitti⁸

Received: 27 January 2018 / Accepted: 31 March 2018 / Published online: 4 May 2018
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2018

Item 1: Selection of thyroid nodules to be submitted to cytological evaluation

Recommendation statement

In thyroid US reports, a conclusive score that stratifies thyroid nodules on the basis of risk of malignancy should be provided according to the following Ultrasound (US) Rating of the Risk of Malignancy:

Class 1. Low-risk thyroid lesion:

Purely cystic nodules have virtually no risk. Mostly cystic (> 80%) nodules with reverberating artifacts have very low risk (< 1%).

Spongiform, isoechoic or hyperechoic nodules not associated with suspicious US findings (expected risk of malignancy, about 1%).

Class 2. Intermediate-risk thyroid lesion:

Slightly hypo- or isoechoic nodules with ovoid-to-round shape and smooth or ill-defined margins. May be present: intranodular vascularization, macro- or continuous rim calcifications, increased stiffness at elastography or hyperechoic spots of uncertain significance (expected risk of malignancy, 5–15%).

Class 3. High-risk thyroid lesion:

Nodules with at least one of the suspicious findings: marked hypoechogenicity, spiculated or microlobulated margins, micro-calcifications, taller-than-wide shape, extrathyroidal growth or lymphadenopathy (expected risk of malignancy, 50–90%, according to the presence of one or more suspicious findings).

Recommendation for FNA

Low-US-risk thyroid lesions (Class 1)

- (a) US-guided FNA is recommended for nodules ≥ 20 mm in diameter only when symptomatic, increasing in size, associated with high-risk factors, or before surgery or local percutaneous therapy.
- (b) Hyperfunctioning thyroid nodules: FNA is usually not recommended.

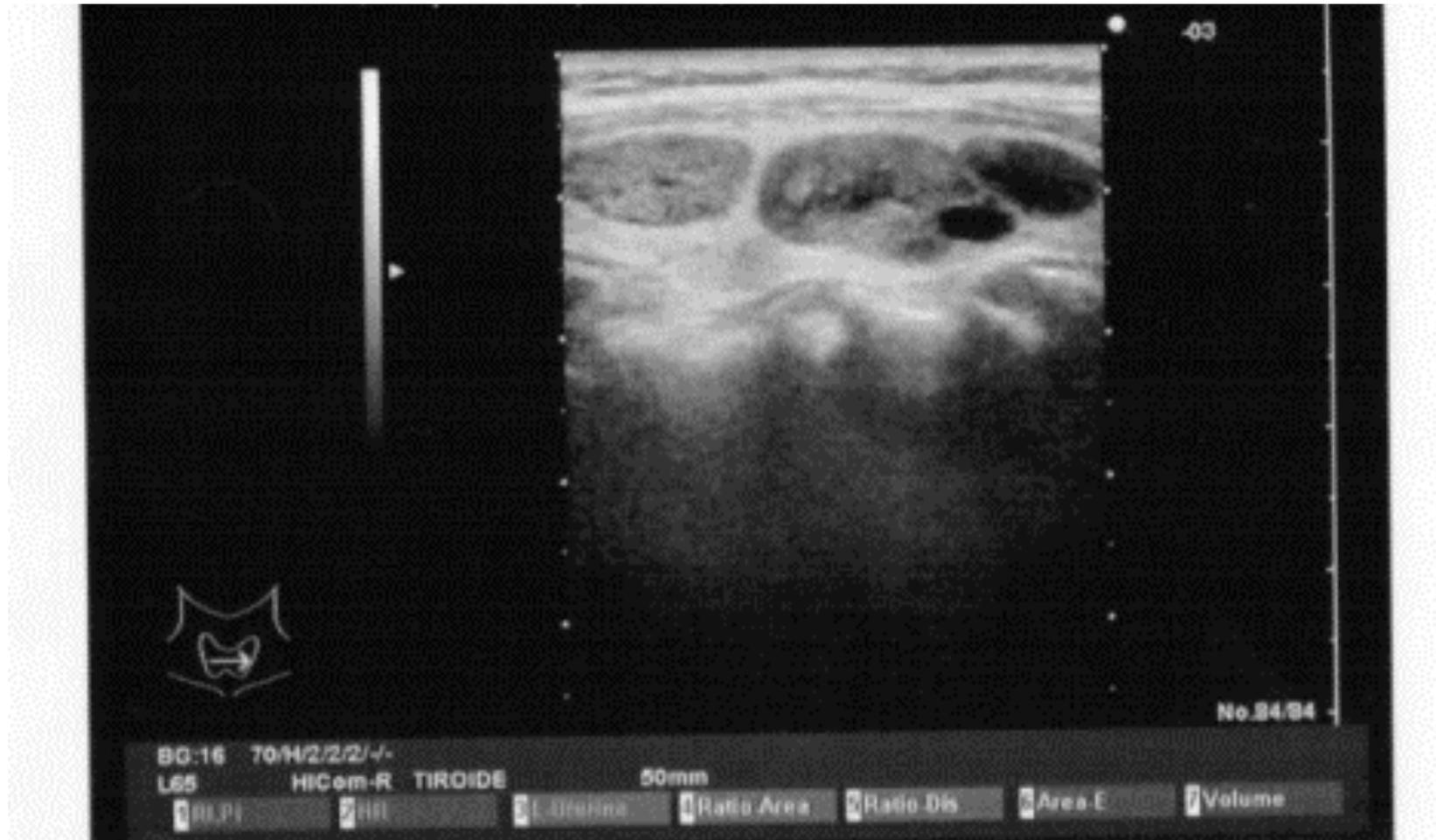
Intermediate-US-risk thyroid lesions (Class 2)

- (a) US guided FNA is recommended for nodules ≥ 20 mm. For smaller nodules, clinical monitoring is indicated.

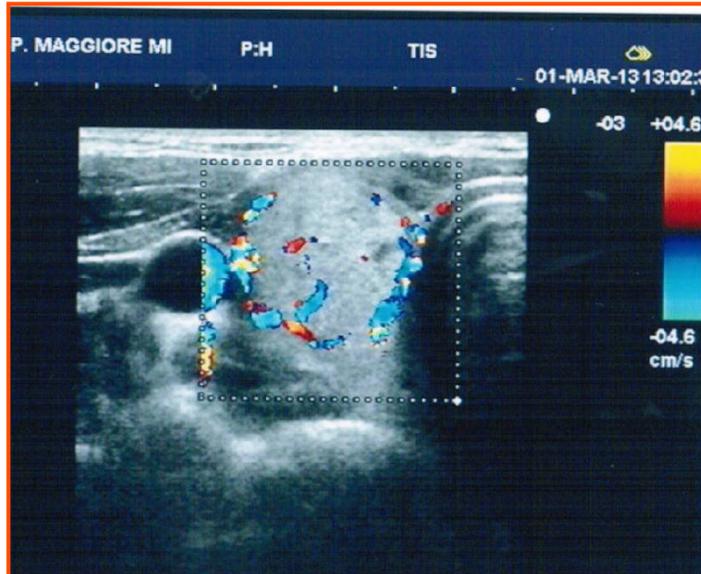
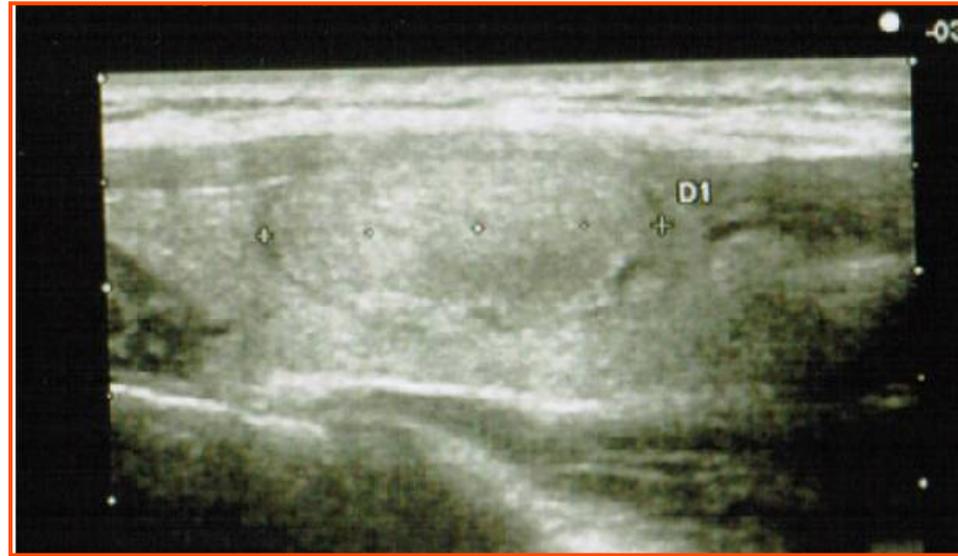
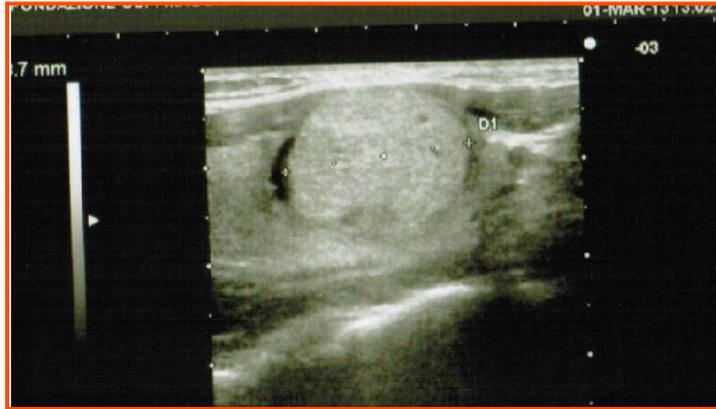
High-US-risk thyroid lesions (Class 3)

- (a) Diameter 5–9 mm: either US-guided FNA sampling or US monitoring on the basis of clinical setting and patient preference. US-guided FNA is recommended for subcapsular, posterior or paratracheal lesions, or in case of suspicious lymph nodes, extrathyroid spread, clinical thyroid cancer risk factors.
- (b) Diameter ≥ 10 mm: US-guided FNA is recommended.

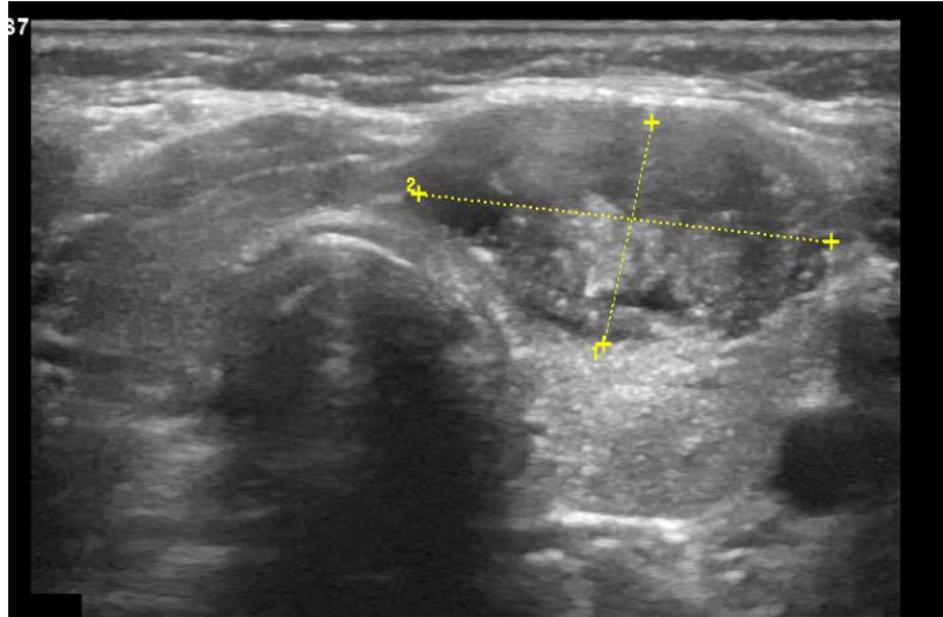
FNA?



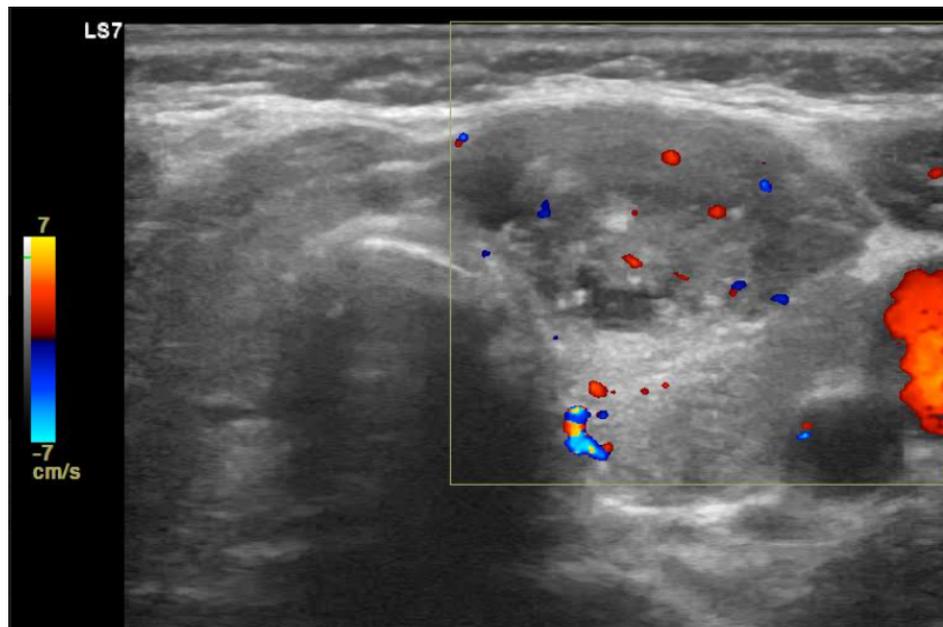
FNA?



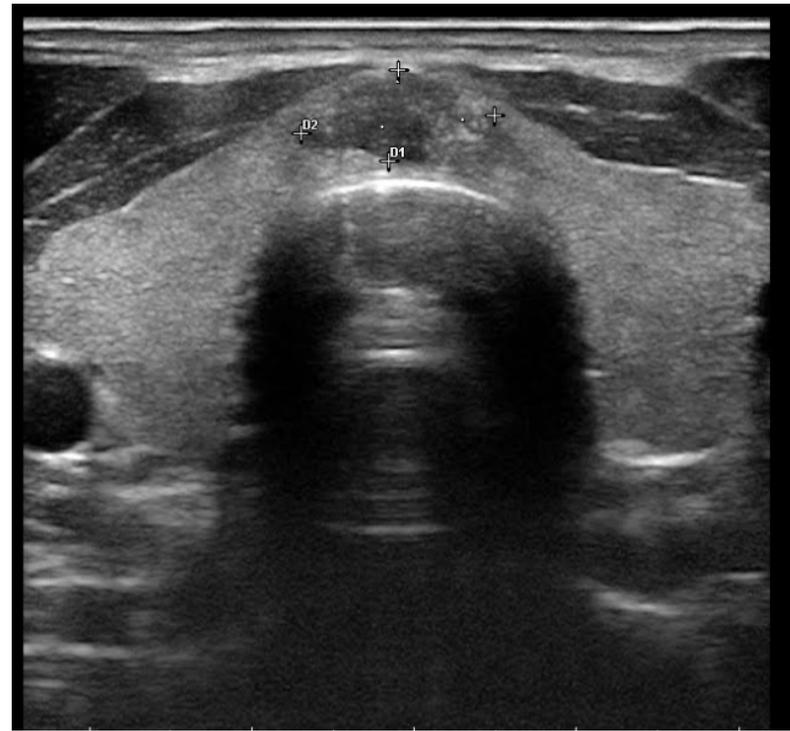
FNA?



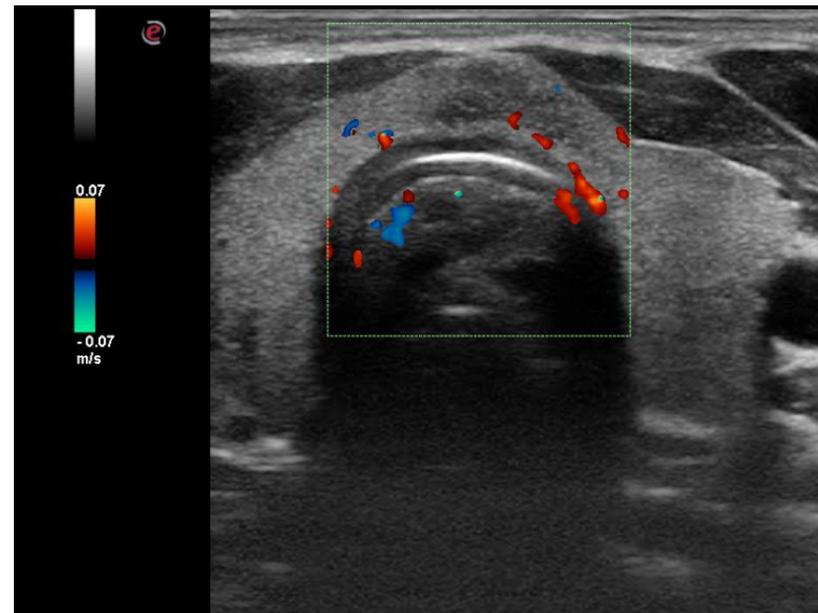
TIR 4

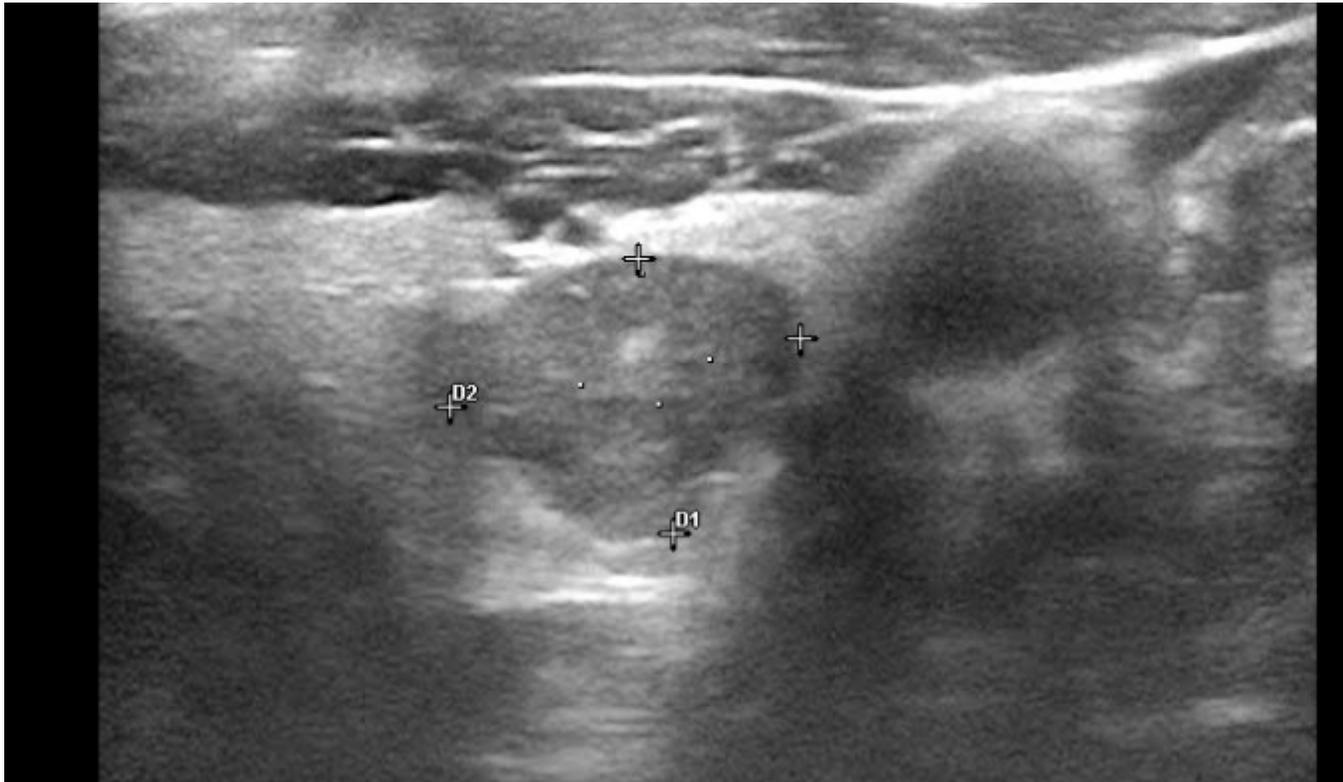


FNA?



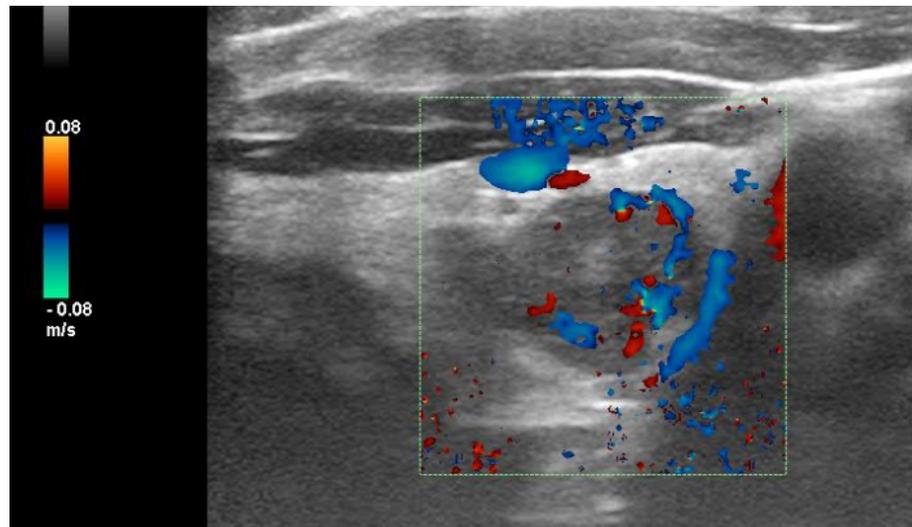
TIR 5





FNA?

TIR 4



FNAB TIROIDE

- Metodica con alta sensibilita' 85.6%
- Metodica con alta specificita' 97.6%
- Specificita' 100% se escluse proliferazioni follicolari

“ The role of FNA in the initial management of thyroid lesions: 7-years experience in a district general hospital” El Hag IA et al. Cytopathology 2003, 14, 126-130”.

Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology

Francesco Nardi · Fulvio Basolo · Anna Crescenzi · Guido Fadda ·
Andrea Frasoldati · Fabio Orlandi · Lucio Palombini · Enrico Papini ·
Michele Zini · Alfredo Pontecorvi · Paolo Vitti

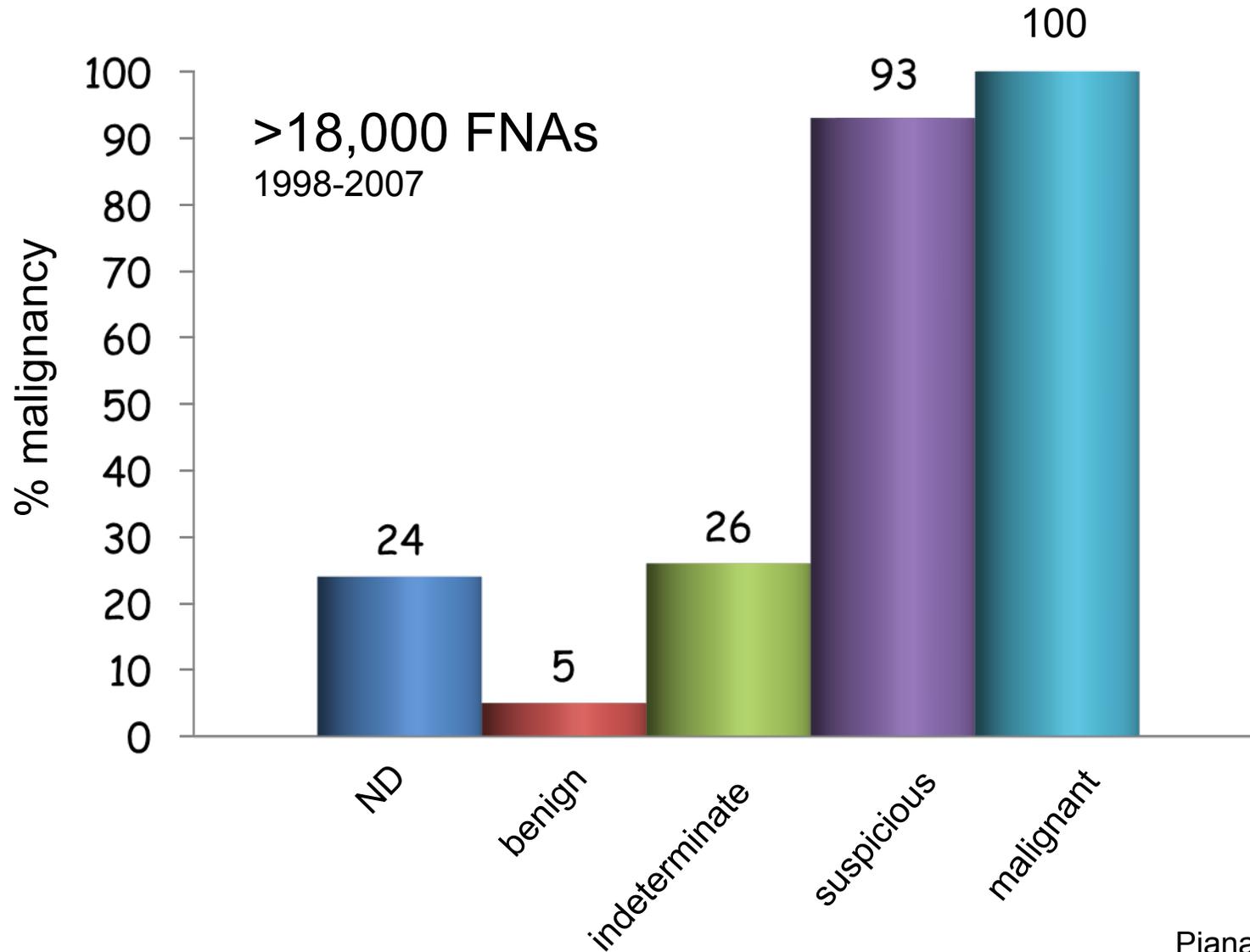
J Endocrinol Invest (2014) 37:593–599

Table 1 2013 Italian thyroid cytology classification system

Code	Diagnostic category	Expected risk of malignancy (%)	Suggested actions
TIR1	Non-diagnostic	Not defined	Repeat US-guided FNA after at least 1 month
TIR1C	Non-diagnostic-cystic	Low (variable on the basis of clinical findings)	Evaluate the clinical setting and/or repeat FNA
TIR2	Non-malignant/benign	<3	Follow-up
TIR3A	Low-risk indeterminate lesion (LRIL)	<10 ^a	Repeat FNA/clinical follow-up
TIR3B	High-risk indeterminate lesion (HRIL)	15–30 ^a	Surgery
TIR4	Suspicious of malignancy	60–80	Surgery (consider frozen section)
TIR5	Malignant	>95	Surgery

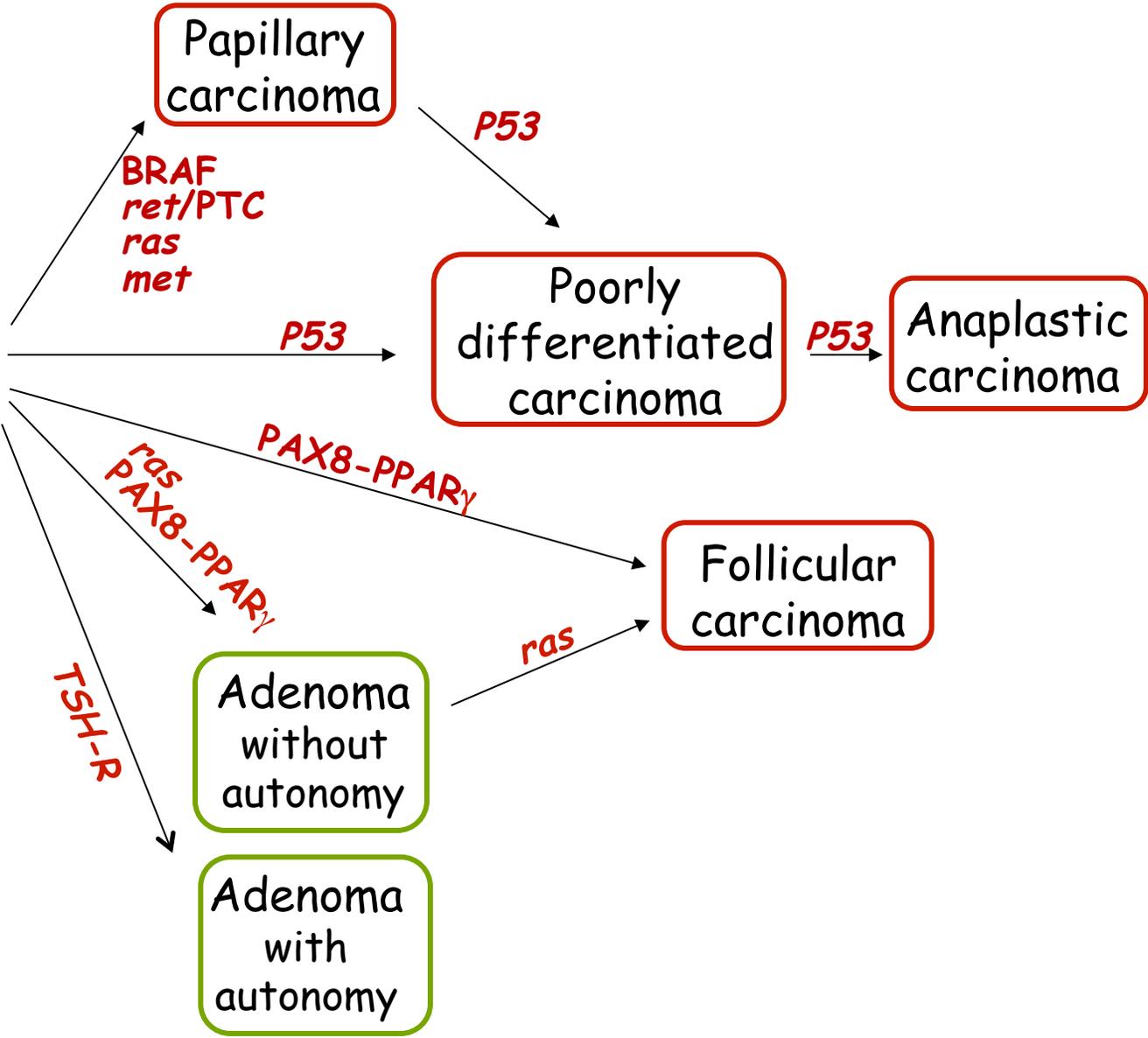
^a Expected rate of malignancy for the TIR3 subcategories is mainly found on clinical experience and is only partially based on the evidence of the published data

Malignancy according to FNA cytology





Follicular cell



Sample analyzed	Multiplexed PCR (Mix ID)	mutation/ fusion detectable
GENOMIC DNA	1	BRAF_V600E
	1	AKT1_E17K
	1	EIF1AX_c338-1GtoC
	1	NRAS_Q61R
	1	NRAS_Q61K
	1	HRAS_Q61K
	1	HRAS_Q61R
	1	TERT_G228A
	1	TERT_G250A
	cDNA	2
2		KRAS_G12V
2		RET_PTC1
2		RET_PTC3
2		TRK
2		TRK_T1
cDNA	3	PIK3CA_E542K
	3	RET_PTC2
	3	KRAS_G13C
	3	TRK_T3

The PTC MA array

Sequenom Mass Array Technology

13 hot-spot point mutations in 8 genes

6 recurrent gene rearrangements

60 year-old female with incidentally noted 0.6 cm thyroid nodule

US: Right 0.6 cm hypoechoic nodule



ThyroSeq v.2 test results

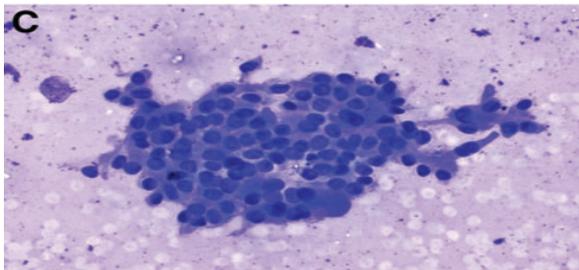
D

Gene	cDNA	Protein	Allelic Frequency (%)
BRAF	c.1799T>A	p.V600E	37%
PIK3CA	c.3140A>G	p.H1047R	21%
AKT1	c.49G>A	p.E17K	6%
TERT	c.1-124C>T	-	77%

☐ ~ 100% probability of cancer

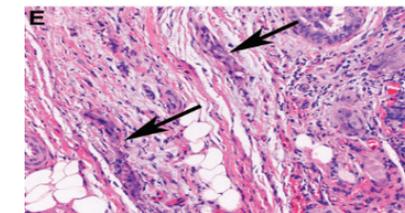
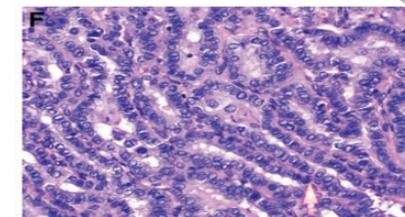
☐ Increased risk of aggressive disease

Cytology: atypia of undetermined significance (AUS)



Total thyroidectomy:

- papillary carcinoma, 0.6 cm
- extrathyroidal extension
- positive resection margins



NODULO BENIGNO CISTICO: ALCOLIZZAZIONE PER VIA PERCUTANEA

80 ml



prima dello svuotamento

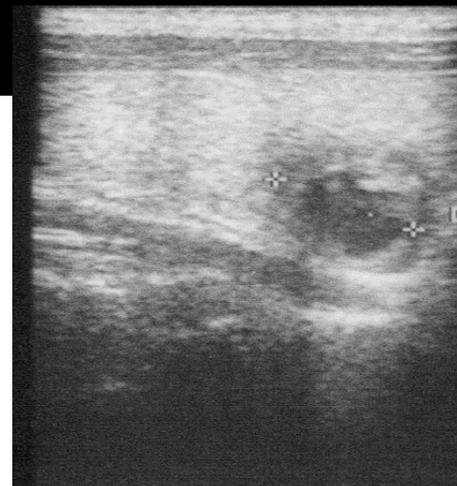


durante lo svuotamento



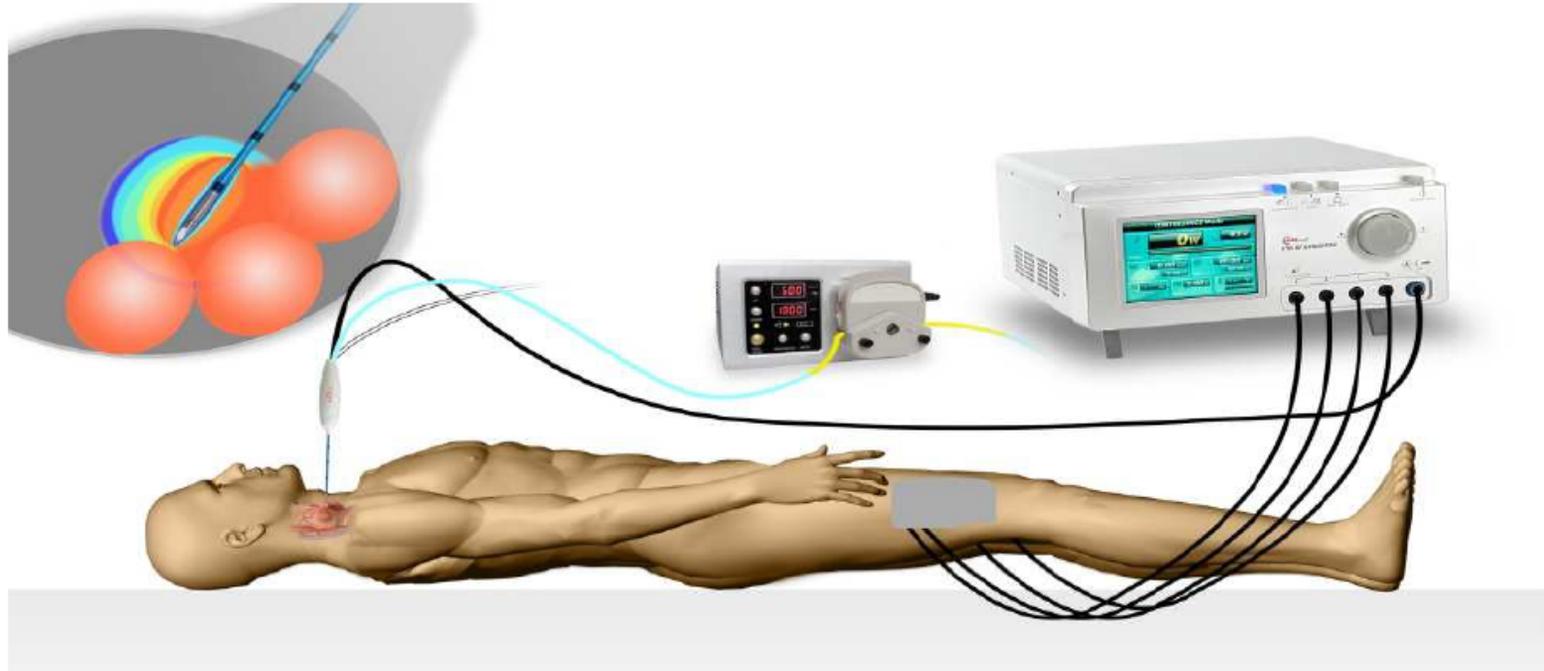
svuotamento quasi ultimato

0.5 ml



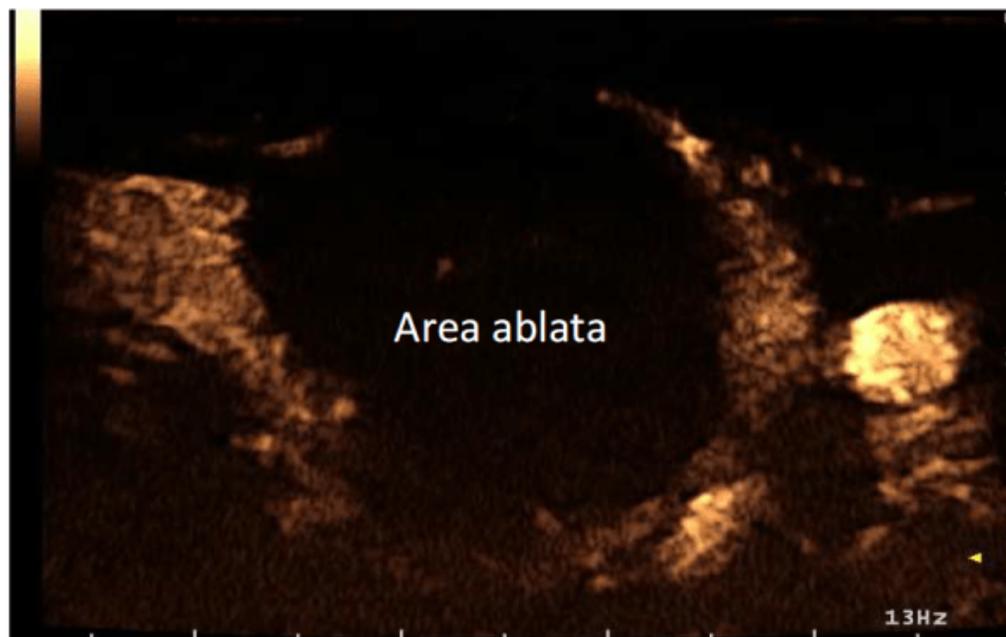
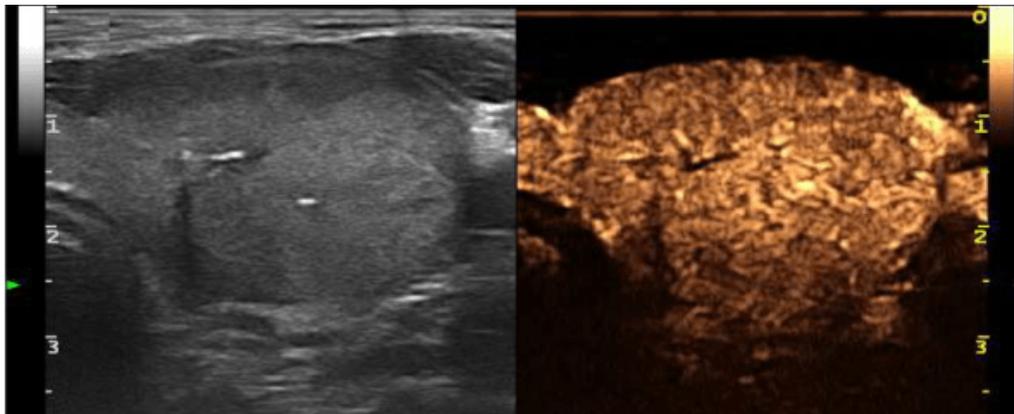
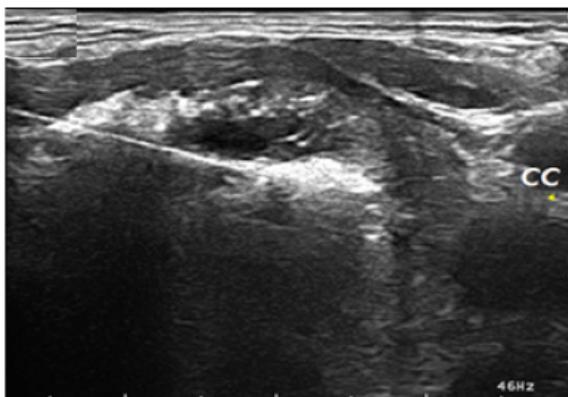
NODULO BENIGNO

Termoablazione con radiofrequenza



L'ago-elettrodo viene introdotto nel nodulo sotto guida ecografica. Esso convoglia onde elettromagnetiche ad alta frequenza che surriscaldano la formazione nodulare inducendo necrosi coagulativa del tessuto trattato che verrà sostituito nel tempo da tessuto fibroso-cicatriziale, determinando una notevole riduzione dimensionale del nodulo tiroideo.

Termoablazione con radiofrequenza



Nodulo tiroideo: la terapia



iperfunzionante

normofunzionante

Terapia
radiometabolica

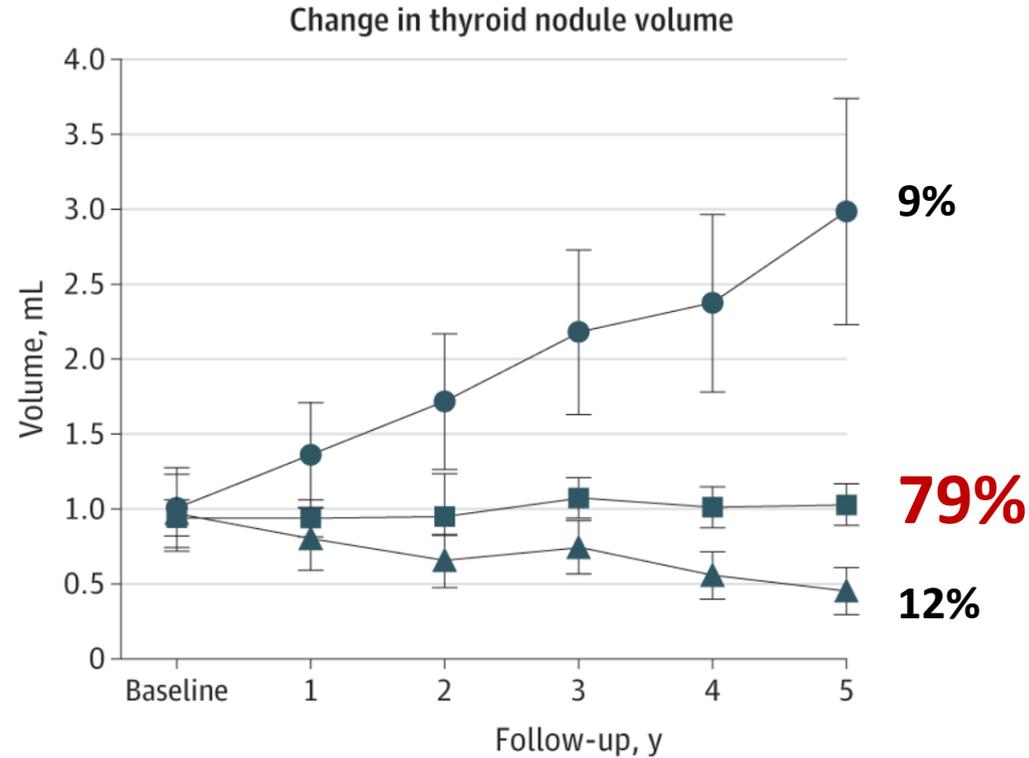
Terapia
Chirurgica

Alcolizzazione e
Termoablazione

Terapia
Chirurgica



NODULO BENIGNO: COSA SUCCEDE SE OSSERVIAMO SENZA TERAPIA?



No. of nodules that						
Grew	174	174	170	157	144	131
Remained stable	1188	1188	1170	1155	1115	1096
Shrank	205	205	197	188	173	161
No. of patients	992	992	963	946	902	875

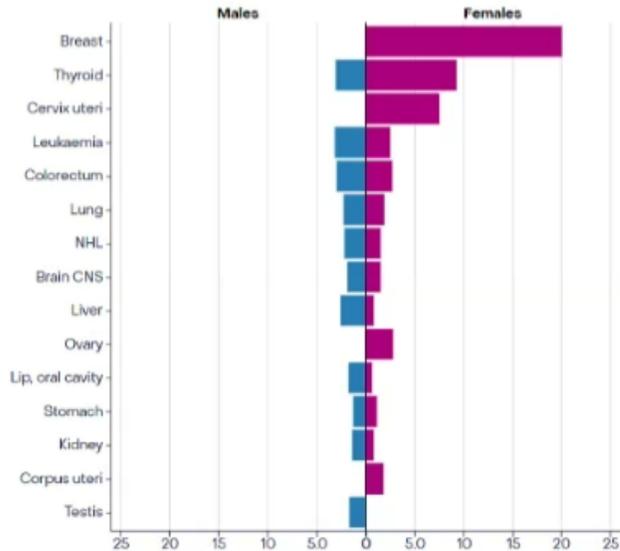
Durante et al., 2015



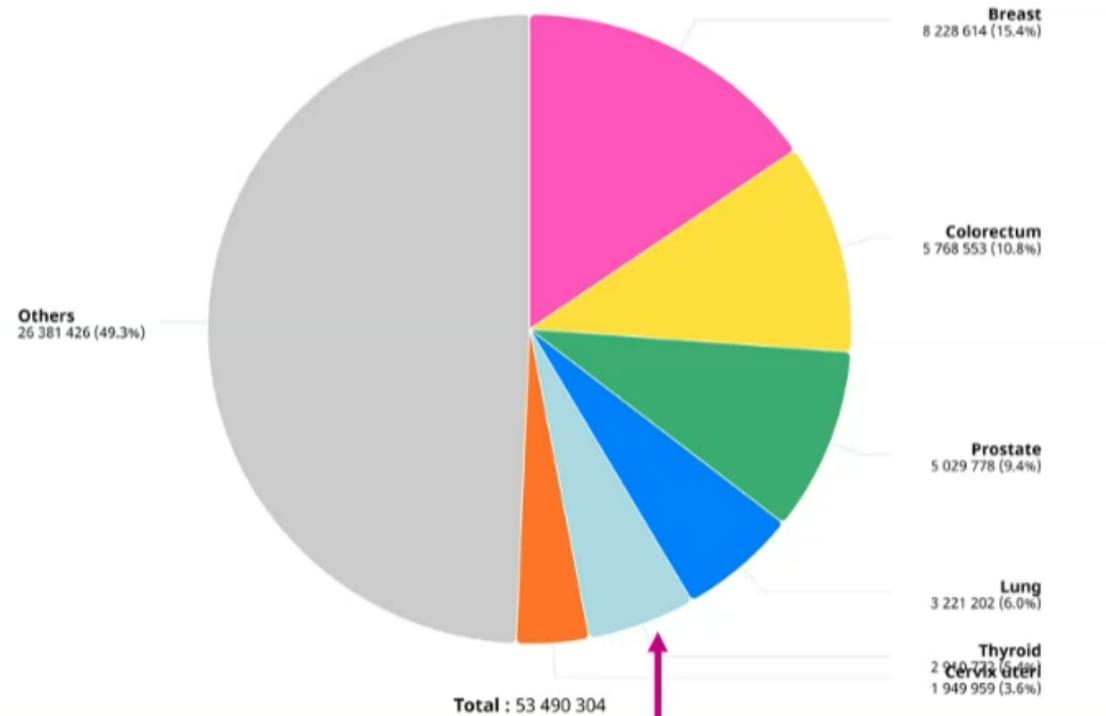
Il cancro della tiroide



Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Males and Females, age [0-49], in 2022
World
(Top 15 cancer sites)



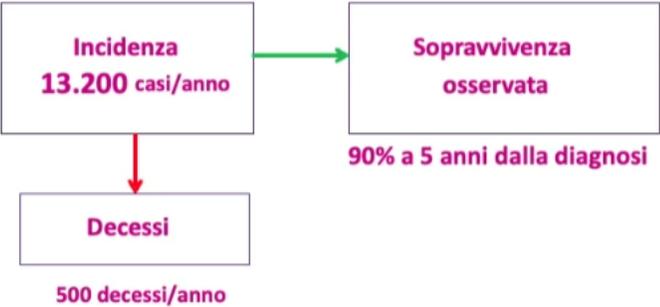
Estimated number of prevalent cases (5-year), Both sexes, in 2022
Continents
All cancers



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024

Nel mondo, sono 2,9 milioni le persone che vivono dopo un tumore della tiroide diagnosticato da meno di 5 anni.

Tumori della tiroide in Italia nel 2020

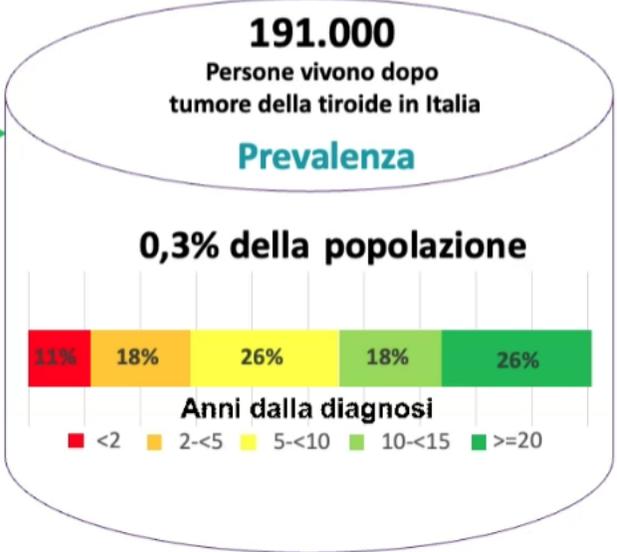


Rapporto Incidenza/mortalità=26



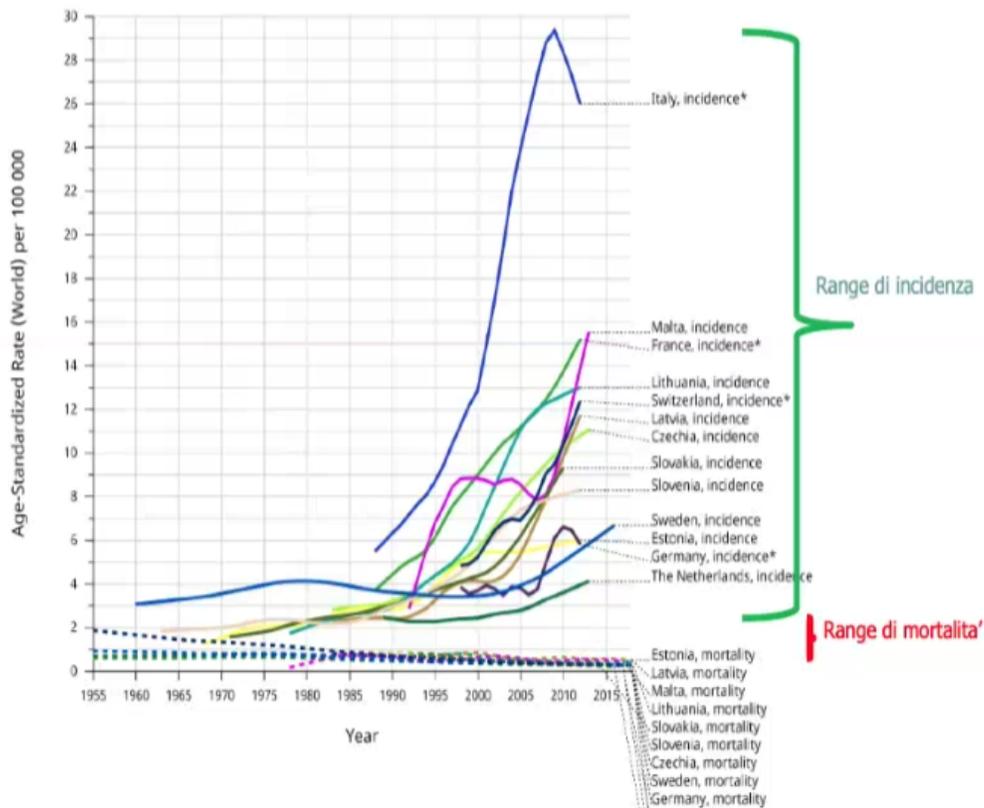
Riassunto ...

Guzzinati, Dal Maso et al



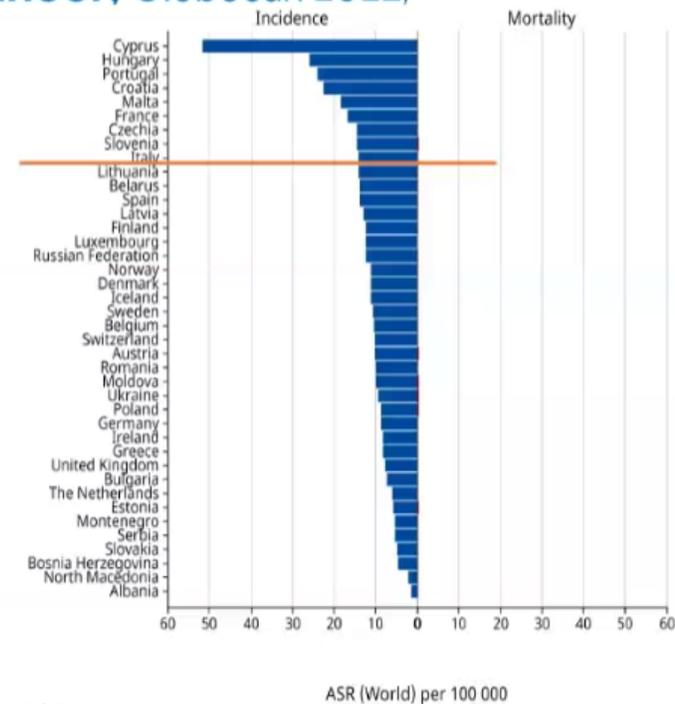
Si prevede un aumento dell'3.1% nel numero di persone che vivranno dopo tumori della tiroide fino al 2030

**Trend di
incidenza e
mortalita' di
tumore della
tiroide in Europa
(age-standardised)**



Thyroid cancer, Globocan 2022,

women all ages,
Europe

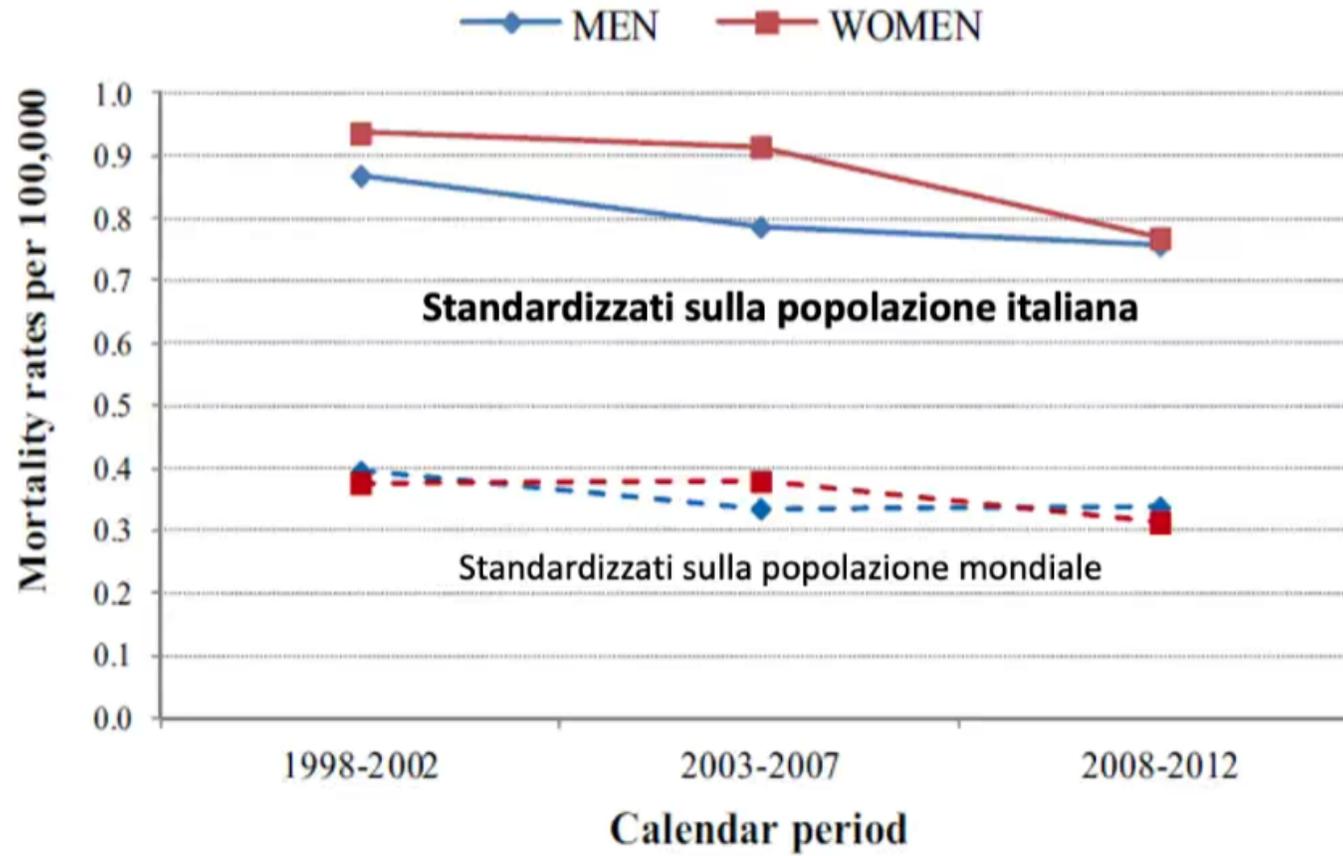


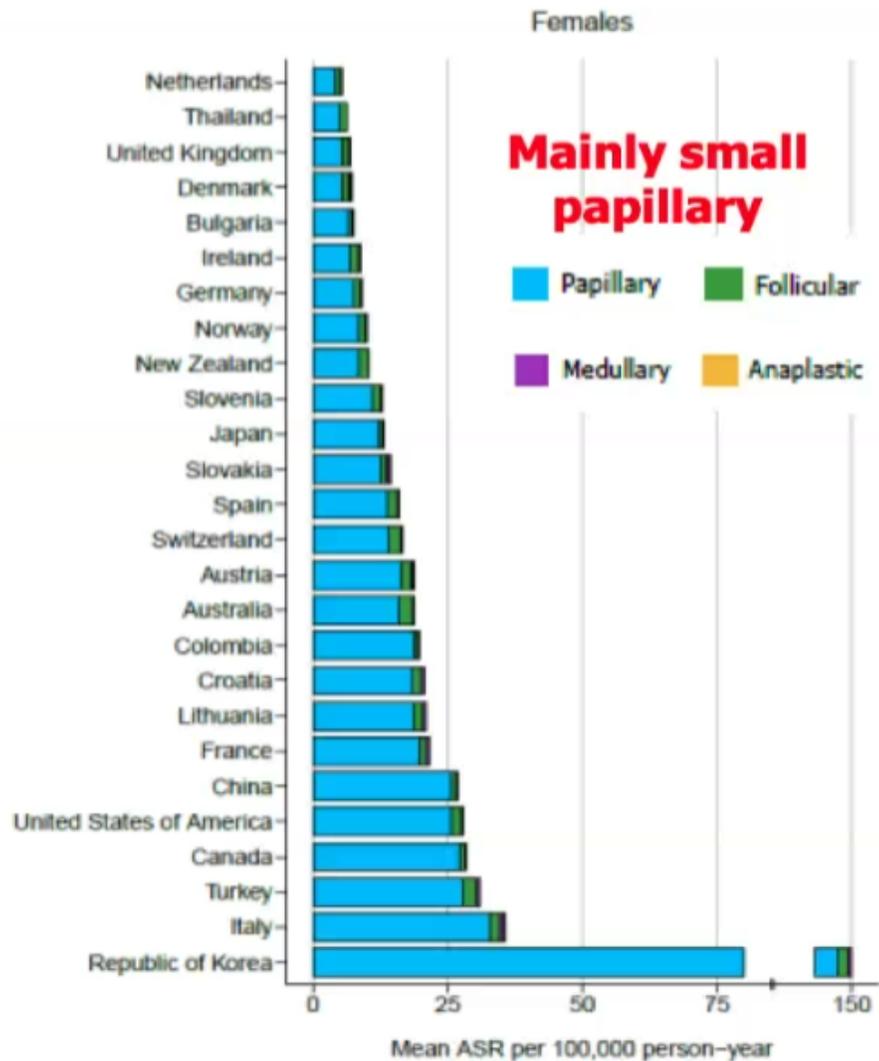
**Enorme eterogeneità geografica,
anche nei paesi e reddito medio-basso
(solo per l'incidenza)**

International Agency
for Research on Cancer



Tassi di mortalità in Italia





Anche in Italia l'aumento è attribuibile quasi solo alle forme papillari

Table 2

Number of incident cases and age-standardised incidence rates (ASR)^a for thyroid cancer by sex, histological type and period. Italy, 1998–2012, age 0–84 years.

Histological type	Women						Variation (%) ^b	Men						
	Period of diagnosis													
	1998–2002		2003–2007		2008–2012			1998–2002		2003–2007		2008–2012		Variation (%) ^b
Cases (%)	ASR	Cases (%)	ASR	Cases (%)	ASR	Cases (%)	ASR	Cases (%)	ASR	Cases (%)	ASR			
Papillary	5345 (76.6)	12.37	10,317 (82.3)	19.07	9708 (83.2)	23.49	+90%	1438 (66.9)	3.50	2988 (75.0)	5.80	3033 (76.6)	7.71	+120%
Follicular	701 (10.0)	1.63	939 (7.5)	1.73	762 (6.5)	1.84	+13%	265 (12.3)	0.66	373 (9.4)	0.73	347 (8.8)	0.88	+33%
Medullary	227 (3.3)	0.52	351 (2.8)	0.64	301 (2.6)	0.72	+38%	141 (6.6)	0.35	211 (5.3)	0.41	175 (4.4)	0.44	+26%
Anaplastic	133 (1.9)	0.32	194 (1.5)	0.35	110 (0.9)	0.26	-19%	86 (4.0)	0.22	113 (2.9)	0.22	78 (2.0)	0.20	-9%
Other	28 (0.4)	0.06	45 (0.4)	0.08	38 (0.3)	0.09	+50%	23 (1.1)	0.06	30 (0.8)	0.06	35 (0.9)	0.09	+50%
NOS	547 (7.8)	1.28	683 (5.5)	1.26	749 (6.4)	1.81	+41%	195 (9.1)	0.48	271 (6.8)	0.53	290 (7.3)	0.74	+54%
Overall	6981 (100)	16.19	12,529 (100)	23.12	11,668 (100)	28.22	+74%	2148 (100)	5.27	3986 (100)	7.74	3958 (100)	10.05	+91%

NOS=not otherwise specified.

Bold values signifies the most important information (ASR).

^a Per 100,000, age-standardised to the Italian population (2008).

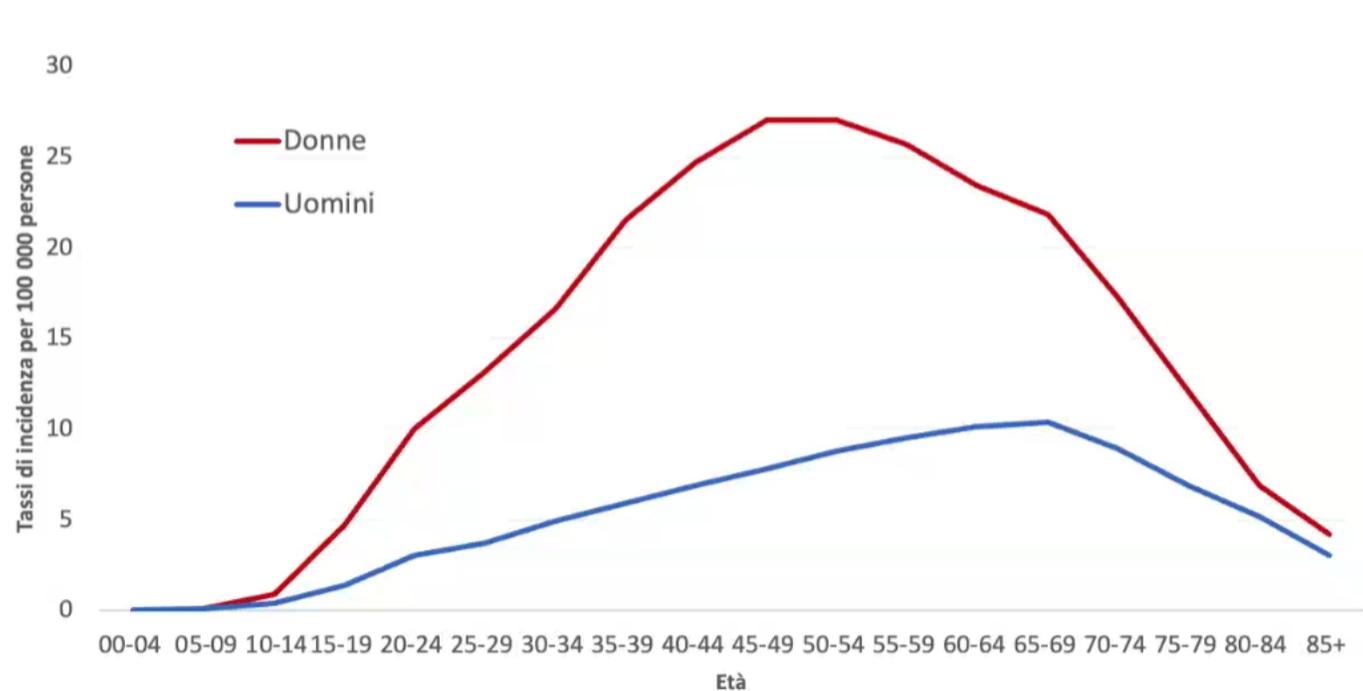
^b ASR in 2008–2012 versus 1998–2002.

Gli anaplastici sono in calo negli uomini e nelle donne.

Dal Maso et al EJC 2018



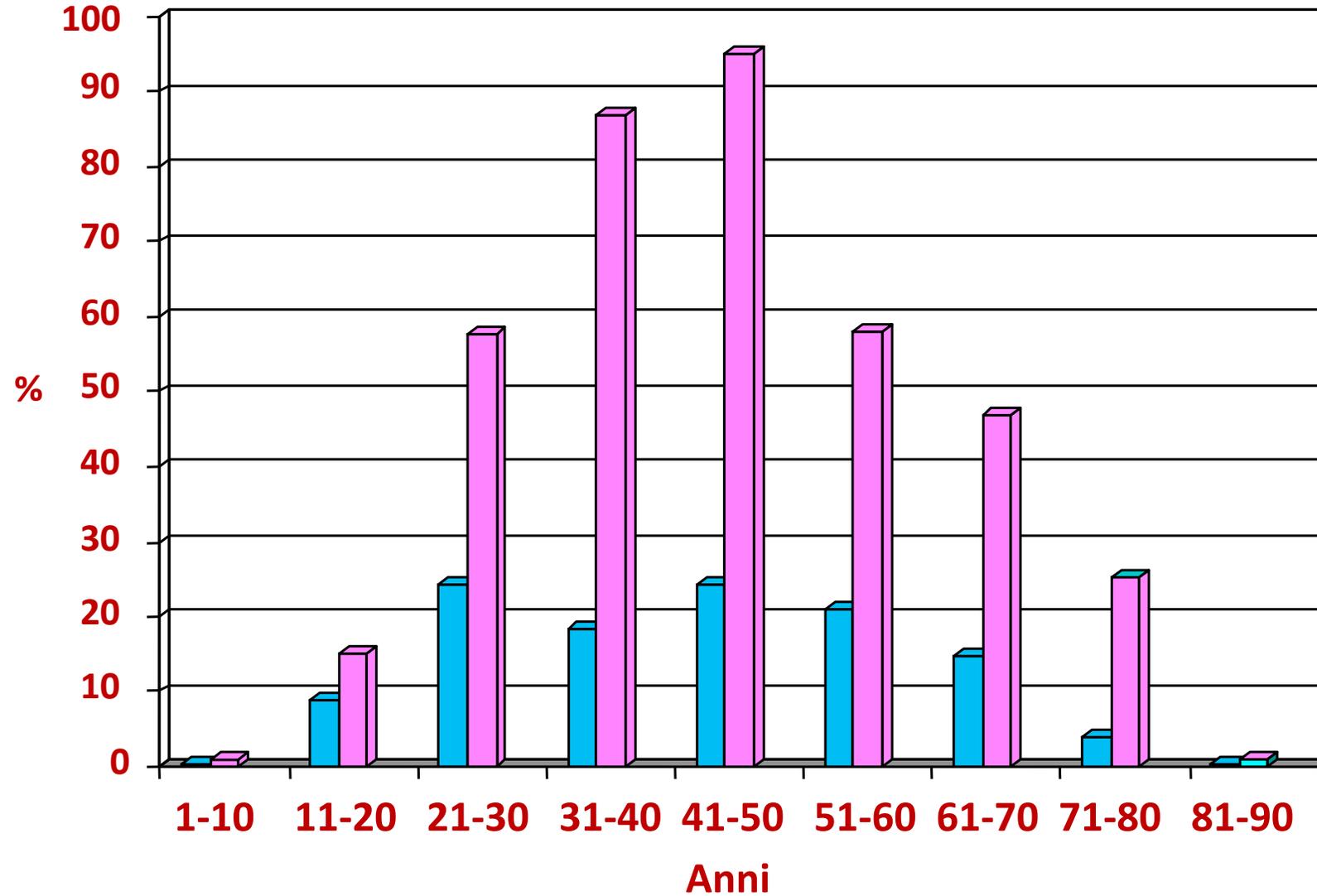
Incidenza dei tumori della tiroide in Italia per sesso ed età



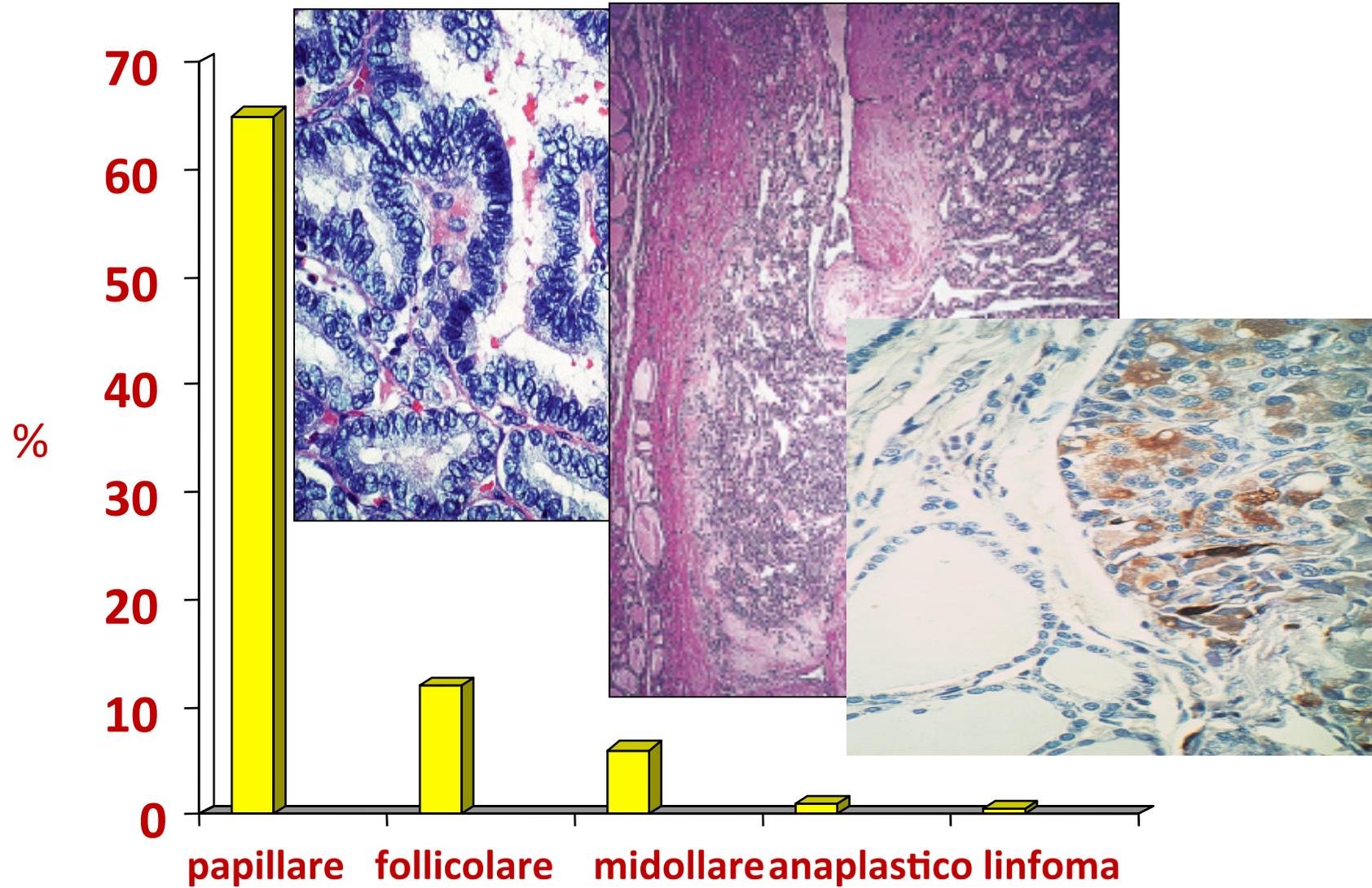
Rapporto	età
0	00-04
1.0	05-09
2.3	10-14
3.4	15-19
3.3	20-24
3.5	25-29
3.4	30-34
3.6	35-39
3.6	40-44
3.5	45-49
3.1	50-54
2.7	55-59
2.3	60-64
2.1	65-69
1.9	70-74
1.8	75-79
1.3	80-84
1.4	85+

I tumori della tiroide sono 3 volte più frequenti nelle donne (tra 15 e 54 anni).
L'incidenza è massima intorno ai 50 anni nelle donne, a 65 negli uomini

DISTRIBUZIONE PER DECADI E PER SESSO DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO



DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER ISTOTIPO

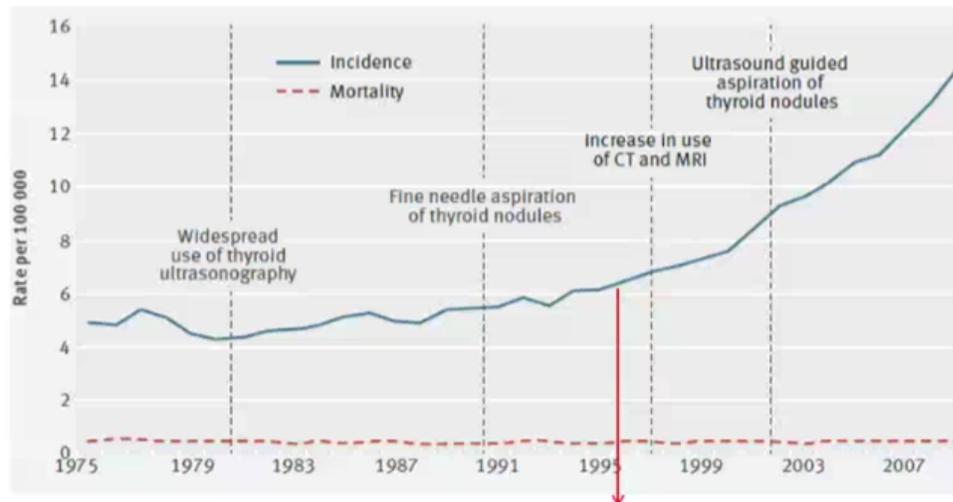




Incidental thyroid carcinoma (ITC) is defined as a tumor diagnosed at histology after surgical intervention for a benign thyroid disease and, therefore, without a preoperative diagnosis of malignancy

Mean prevalence 18 series 1988-2009: 9%

Incidence and mortality from thyroid cancer in the US, 1975-2009 and advent of new technologies,
Brito, BMJ, 2013

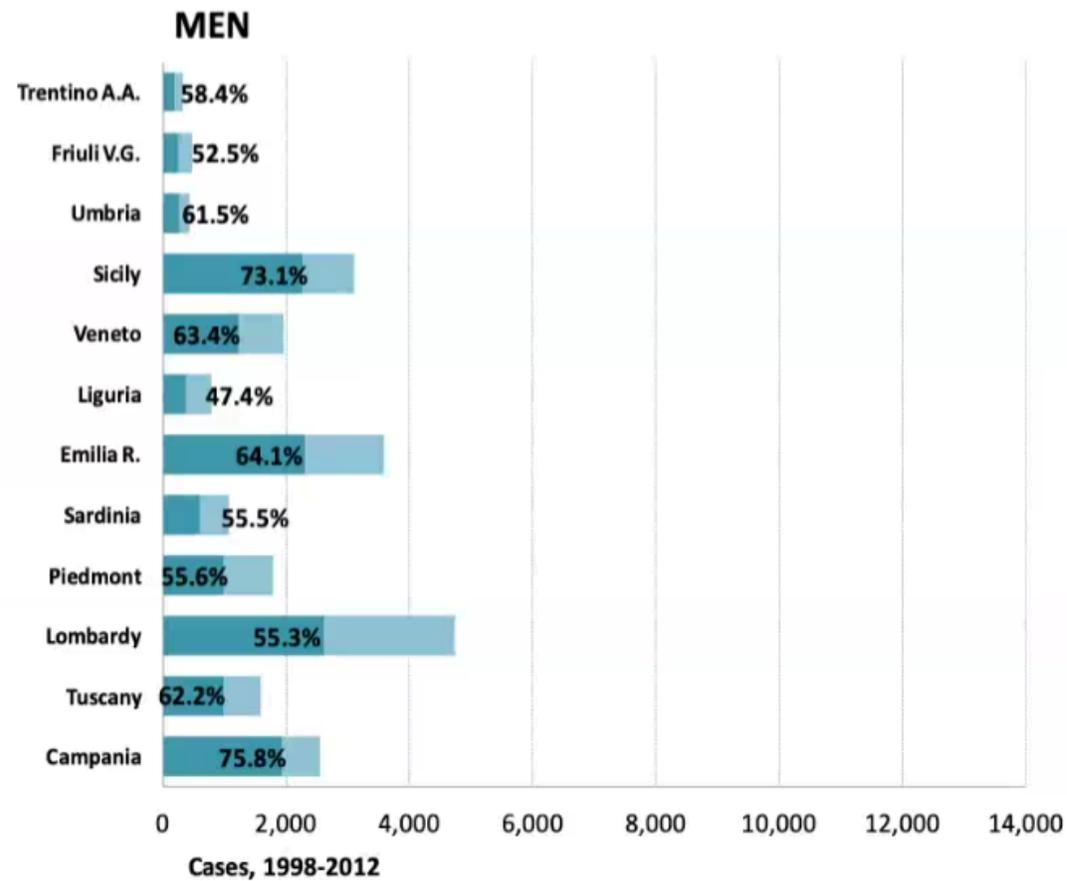
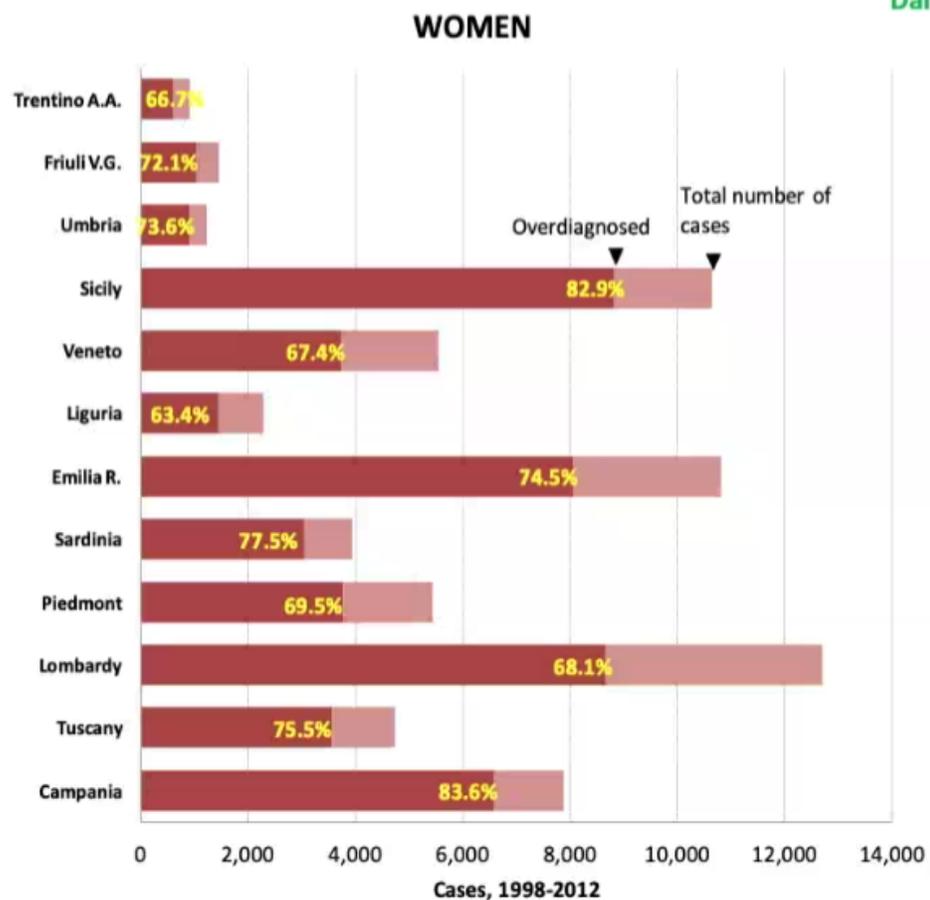


1996: The American Thyroid Association recommended ultrasound-guided FNA for the investigation of thyroid nodules

Conditions required to explain thyroid cancer trends and heterogeneity among areas:
Risk factors changing over time;
Different exposures in different areas, also in small areas.
No evidence of increased exposure to known or novel risk factors, at least not to the extent of explaining the steep increases and the large geographical heterogeneity in thyroid cancer incidence

...aumento incidenza o eccesso di diagnosi?
Incidenza e sovradiagnosi di tumori della tiroide in Italia, 1998-2012

Dal Maso, EJC 2018



Come prevenire l'epidemia di noduli con sospetto di malignità?

JAMA | US Preventive Services Task Force | RECOMMENDATION STATEMENT

Screening for Thyroid Cancer

US Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Figure 2. Clinical Summary: Screening for Thyroid Cancer

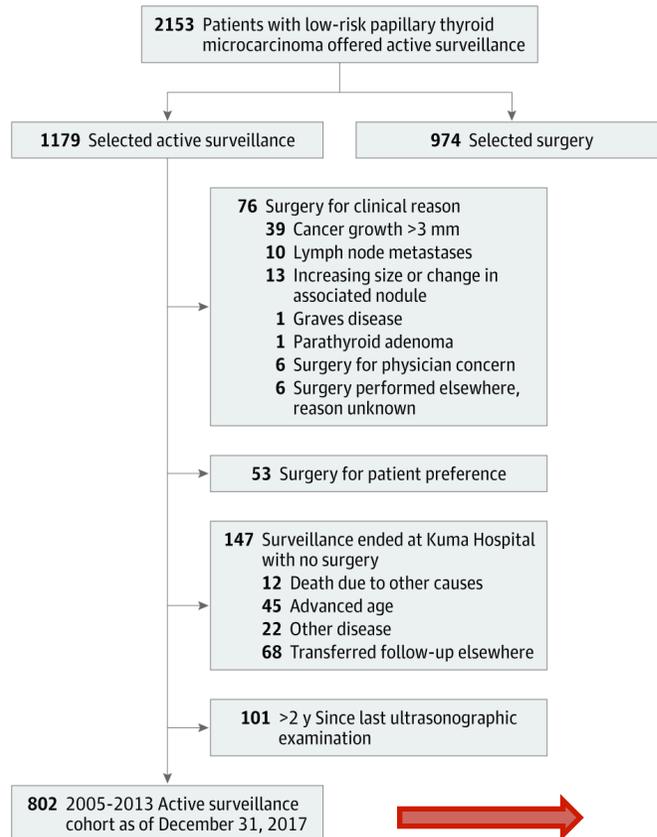
Population	Asymptomatic adults		
Recommendation	Do not screen for thyroid cancer. Grade: D	D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.
			Discourage the use of this service.

Risk Assessment	Factors that substantially increase the risk for thyroid cancer include a history of radiation exposure to the head and neck as a child, exposure to radioactive fallout, family history of thyroid cancer in a first-degree relative, and certain genetic conditions, such as familial medullary thyroid cancer or multiple endocrine neoplasia syndrome (type 2A or 2B).
Screening Tests	Evidence is inadequate to estimate the accuracy of neck palpation or ultrasound of the thyroid as screening tests for thyroid cancer in asymptomatic persons.
Treatment	Surgery (ie, total or partial thyroidectomy, with or without lymphadenectomy) is the main treatment for thyroid cancer. Additional treatment, including radioactive iodine therapy, may be indicated, depending on postoperative disease status, tumor stage, and type of thyroid cancer. External-beam radiation therapy and chemotherapy are not generally used to treat early-stage, differentiated thyroid cancer.
Balance of Benefits and Harms	The USPSTF concludes with moderate certainty that screening for thyroid cancer in asymptomatic persons results in harms that outweigh the benefits.

For a summary of the evidence systematically reviewed in making this recommendation, the full recommendation statement, and supporting documents, please go to <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>.

Come affrontare l'eccesso di diagnosi di microcarcinoma?

Pazienti con microcarcinoma da 2005 a 2013, follow up fino a 2017



Chirurgia per ragioni cliniche: 6.4%

Chirurgia per scelta del paziente: 4.4%

Persi al follow up: 21%

In sorveglianza attiva dopo 4-12 anni di FU: 68%



**La maggior parte delle patologie tiroidee sono
croniche e devono essere seguite
con cura e per tutta la vita del paziente**

Choosing Wisely

An initiative of the ABIM

American Association of Clinical Endocrinologists
and The Endocrine Society



3

Don't rely on thyroid function tests

Thyroid ultrasound (over- or underused) is common. Overzealous use of the clinical evaluation of a thyroid scan,

4

Don't over-dose in

T4 is converted to T3, and the effects of the latter are reflected in the blood level of total or free T3 may be misleading (low normal or slightly low); in most patients a normal TSH indicates a correct dose of T4.

Normal thyroid gland.

Normal thyroid function tests indicate that thyroid nodules are not present, and may divert attention; when needed, consider a thyroid nodule.

Levothyroxine (T4)

Levels of TSH, as well as free T4 and cellular level may not be accurate. T4 and lower blood T3