



Le Malattie della Tiroide in Età Adolescenziale

Graziano Cesaretti

*Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana , Pisa, Italia*



Problematiche affrontate

- Ipertiroidismo
- Tiroidite autoimmune giovanile
- Noduli tiroidei

Tireotossicosi Giovanile

Cause

1. Morbo di Flajani-Basedow-Graves (gozzo diffuso tossico o gozzo tossico esofalmico)
2. Iper-tiroidismo neonatale
- 3.* Tiroiditi acute e subacute
- 4.* Tiroiditi croniche con tireotossicosi transitoria (tiroidite silente, tiroidite senza dolore, ipertiroidite)
5. Gozzo nodulare tossico (adenoma tiroideo tossico o morbo di Plummer e gozzo multinodulare)
6. Sindrome di McCune-Albright
7. Iper-secrezione di TSH (adenomi ipofisari TSH-secerenti, inappropriata secrezione di TSH)
8. "Jod-Basedow"
9. Tumori tiroidei con o senza metastasi
- 10.* Malattia trofoblastica (corioncarcinoma, mola vescicolare, carcinoma embrionale testicolare)
- 11.* Sindromi paraneoplastiche
- 12.* Tireotossicosi factitia
- 13.* Isole aberranti di tessuto tiroideo
- 14.* *Struma ovarii* (teratoma dell'ovaio)

* Tireotossicosi a bassa captazione

L'Iper-tiroidismo

Gozzo Iper-tiroideo

- È la condizione clinica caratterizzata da una aumentata funzione tiroidea associata ad un incremento di volume ghiandolare diffuso o nodulare (uni- o multinodulare).
- Sebbene possa comparire a qualsiasi età, si tratta di una eventualità non molto comune in età pediatrica ed è ancora più rara nei primi anni di vita. Infatti solo l'1-4% dei casi di iper-tiroidismo inizia in età pediatrica e, non prendendo in considerazione la forma transitoria del neonato, due terzi di questi esordiscono dopo i 10 anni.
- L'incidenza aumenta pertanto con l'età verificandosi la maggior parte dei casi durante l'adolescenza e varia inoltre notevolmente in rapporto alle caratteristiche della popolazione presa in esame.

L'Ipertiroidismo

- La condizione più comune e più importante è la malattia di Basedow che è più diffusa nei paesi nordici e negli Stati Uniti rispetto ai paesi mediterranei.
- Si ritiene infatti che negli Stati Uniti interessi lo 0,4% della totalità della popolazione con una incidenza di 100-200 casi su 100.000 soggetti ogni anno.
- La prevalenza in età pediatrica ed adolescenziale è di circa lo 0,04% con una incidenza di 3,8 soggetti su 100.000 ogni anno.

Malattia di Basedow

*Distribuzione della malattia
di Basedow in età pediatrica*

1-5 anni: 10-25%

6-10 anni: 20-25%

11-15 anni: 50-75%

La Malattia di Basedow

- È più comune nel sesso femminile con un rapporto di F/M di 3-7/1.
- È presente una storia positiva per malattie tiroidee fino al 50% dei casi e per la stessa malattia di Basedow nel 15% dei soggetti.
- Risulta più frequente nei soggetti con sindrome di Down, sindrome di Turner, diabete mellito tipo 1, iposurrenalismo e collagenopatie.

Malattia di Basedow

- È una malattia autoimmune determinata dalla presenza sierica di anticorpi stimolanti la tiroide che agiscono legandosi al recettore del TSH (TRAB, TSH Receptor Anti-bodies) determinando ipertrofia ed iperfunzione ghiandolare.
- La identificazione nel siero dei TRAB costituisce un elemento essenziale per la diagnosi della malattia.
- Talora possono essere presenti in circolo anche anticorpi anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina, ma a concentrazione inferiore a quella rilevata nelle tiroiditi autoimmuni giovanili.

Disturbi generali più frequentemente associati ad un gozzo tossico

Apparato cardio-vascolare: **tachicardia**, extrasistoli, segni e sintomi di circolo iperdinamico.

Aspetti auxologici: **tendenza alla magrezza** (con appetito aumentato o conservato), alta statura o accelerazione delle velocità di crescita.

Sistema nervoso: **deficit di attenzione**, tremori fini, tendenza alla iperattività, sudorazione profusa, intolleranza al caldo, nervosismo, facile irritabilità, alterazioni del tono dell'umore.

Apparato oculare: Esoftalmo, alterazione della motilità oculare

Apparato genitale: Irregolarità mestruali

Apparato digerente: diarrea

Malattia di Basedow. Diagnosi

TSH ↓ FT3 ↑ FT4 ↑

- Presenza ad alto titolo di anticorpi anti-TSHR (TRAb)
- Positività anticorpi anti-TPO
- Ecografia tiroidea: ↑ volume, normo/ipoecogenicità, ↑ vascolarizzazione
- ECG, ecocardiogramma, valutazione pressione arteriosa

Opzionali

- Rx mano polso: ↑ età ossea
- Scintigrafia: in genere NON necessaria

L'ipertiroidismo Neonatale

- L'ipertiroidismo neonatale è generalmente associato a malattia di Graves materna con passaggio transplacentare di anticorpi tireostimolanti.
- In casi molto rari l'ipertiroidismo neonatale non è associato ad anticorpi materni ed è persistente. In questi casi sono state descritte mutazioni attivanti il recettore per il TSH.
- Anche se transitoria la malattia può essere molto severa nelle prime settimane di vita con insufficienza cardiaca potenzialmente letale.
- Un trattamento appropriato fin dai primi giorni di vita è necessario in questi casi.

Ipertiroidismo materno: effetti sul FETO

- Aumentato rischio di aborto, di parto pretermine e di basso peso alla nascita.
- Gli effetti sul feto non dipendono dai livelli di ormoni tiroidei materni, ma dal passaggio transplacentare di anticorpi stimolanti il recettore del TSH.
- La deiodinasi tipo III placentare degrada l'eccesso di T_3 nel feto → meccanismo di protezione parziale.



TIREOTOSSICOSI FETALE

Ipertiroidismo materno: effetti sul NEONATO

- Gli effetti non dipendono dai livelli di ormoni tiroidei materni, ma dal passaggio transplacentare di anticorpi antirecettore del TSH.
- Gli anticorpi antirecettore del TSH sono generalmente stimolanti, raramente inibenti.
- Il neonato non degrada l'eccesso di T₃.



TIREOTOSSICOSI NEONATALE

Tireotossicosi Neonatale: DIAGNOSI

- ANAMNESI materna positiva per malattia di Graves prima o durante la gravidanza.
- È importante ottenere informazioni circa il trattamento della patologia materna in gravidanza.
- In qualche caso nonostante la madre, trattata precedentemente con tiroidectomia parziale e/o radioiodio, sia in trattamento con *l*-tiroxina o sia eutiroidea senza terapia durante la gravidanza, anticorpi stimolanti anti-recettore TSH possono attraversare la placenta e dare così un ipertiroidismo fetale e/o neonatale!

Tireotossicosi Neonatale: DIAGNOSI

- Irritabilità, iperattività
- Tremori, sudorazione
- Perdita di peso o mancato incremento ponderale
- Tachicardia
- Gozzo di dimensioni variabili
- Esoftalmo
- Epato/splenomegalia e trombocitopenia (rare)

Nelle forme severe:

- Ipertermia
- Aritmie
- Insufficienza cardiaca
- Precoce chiusura delle suture craniche

Se la malattia di Graves materna non è trattata, la tireotossicosi si manifesta già nelle prime 24 ore di vita !!!

Tireotossicosi Neonatale

- Se la madre in gravidanza ha ricevuto una dose appropriata di antitiroidei, il neonato può essere asintomatico alla nascita.
- Quando il trattamento è effettuato con dosi eccessive può avere un ipotiroidismo neonatale transitorio, come nei rari casi in cui sono presenti anticorpi bloccanti il recettore per il TSH.
- In queste situazioni una fase di eutiroidismo può seguire l'ipotiroidismo e l'esordio della tireotossicosi può essere ritardato alla seconda settimana di vita.
- La sintomatologia in genere regredisce spontaneamente dopo 6-12 settimane in relazione al diverso titolo di anticorpi stimolanti e alla loro scomparsa.

Tireotossicosi Neonatale

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI:

- ✓ FT₄ e FT₃ elevati
 - ✓ TSH soppresso (< 0,1 mU/ml)
 - ✓ Anticorpi anti-recettore del TSH presenti
- In rari casi di resistenza periferica agli ormoni tiroidei, l'FT₄ può essere elevato senza segni di ipertiroidismo.

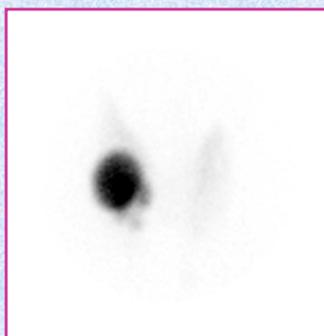
Tireotossicosi Neonatale: conclusioni

1. L'ipertiroidismo neonatale è generalmente associato a malattia di Graves materna con passaggio transplacentare di anticorpi tireostimolanti.
2. Valutare i TRAB alla nascita, anche se la madre con pregresso ipertiroidismo è ipotiroidea o eutiroidea in gravidanza o tiroidectomizzata.
3. Anche se transitoria, la malattia può essere molto severa nelle prime settimane di vita con insufficienza cardiaca potenzialmente letale.
4. Un trattamento appropriato fin dai primi giorni di vita è necessario in questi casi
5. In casi molto rari l'ipertiroidismo neonatale non appare associato ad anticorpi materni ed è persistente. In alcuni di questi casi sono state descritte mutazioni attivanti nel recettore per il TSH.

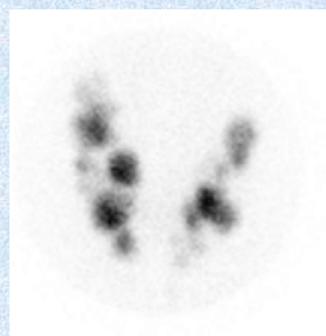
Il Trattamento dell'ipertiroidismo: premessa

- Non esiste a tutt'oggi un trattamento patogenetico dell'ipertiroidismo.
- Tutte le terapie mediche a disposizione attualmente sono soltanto dei palliativi (Williams, 2003).
- Il trattamento si propone finalisticamente attraverso l'impiego di mezzi chimici (farmacologici) o la diminuzione del parenchima tiroideo funzionante e nel modo più sicuro possibile di:
 - ridurre la eccessiva increzione e/o attività degli ormoni tiroidei;
 - instaurare, se possibile, uno stato di eutiroidismo.

L'ipertiroidismo



Adenoma di Plummer



Gozzo multinodulare

Immagini scintigrafiche

L'ipertiroidismo



Immagine ed ecografia di morbo di Basedow

L'ipertiroidismo

Opzioni terapeutiche

- Terapia medica con agenti antitiroidei
- Terapia chirurgica di resezione tiroidea
- Terapia radiometabolica con ^{131}I

Trattamento di Prima Scelta

Varia a seconda dei diversi paesi:

- In USA: il radioiodio nel 69% dei casi.*
- In Europa: gli antitiroidei nel 77% dei casi.
- In Giappone: gli antitiroidei nell'88% dei casi.

* *Foley al Congresso dell'Endocrine Society del 2000 e nel 2003 lo indica come prima scelta in alcuni casi in età adolescenziale.*

L'ipertiroidismo

Agenti antitiroidei

- Tionamidi
- β -bloccanti
- “No-routine drugs” (Kraiem et Newfield):
 - Inibitori del trasporto dello iodio
 - Iodio e agenti contenenti iodio
 - Altri agenti antitiroidei:
 - Litio
 - Cortisonici (desametasone)

L'ipertiroidismo

Agenti antitiroidei

Iodio

- Soluzione di Lugol
Soluzione iodo-iodurata (Iodio 5 g, Ioduro di Potassio 10 g, acqua distillata 100 ml): 8 mg di Iodio per goccia
- Soluzione satura di potassio iodato (SSKI) al 10%: 38 mg di Iodio per goccia.

Da impiegarsi nei casi in cui si vuole rendere la ghiandola immediatamente non funzionale (pre-chirurgia, tireotossicosi neonatale) o a fine protettivo quando si usano mezzi di contrasto radiografici iodati.

L'ipertiroidismo

Agenti antitiroidei

β -bloccanti:

- Bloccano la risposta alle catecolamine a livello del recettore β , riducendo la sintomatologia "adrenergica": palpitazione, tremori, sudorazione, nervosismo, tachicardia ed eventuali aritmie.
- Potrebbero anche ridurre la conversione periferica della T_4 a T_3 .
- Controindicati nell'asma bronchiale (atenololo?) o nella insufficienza cardiaca.
- Il propranololo viene impiegato alla dose di 2,5-10 mg/kg/die in 3-4 volte/die (30-80 mg/die). Se non si ottiene un significativo miglioramento entro 2-3 giorni si può aumentare la dose fino ad un massimo di 120 mg/die.
- Una variabile di cui tenere conto è la frequenza cardiaca che nell'adolescenza dovrebbe essere inferiore a 80 battiti/minuto.
- In rarissimi casi si deve ricorrere alla somministrazione endovenosa di propranololo e all'esmololo, ad emivita più breve.

L'ipertiroidismo

Agenti antitiroidei

Tionamidi

- Propiltiouracile, metimazolo, carbimazolo.
- Inibiscono la perossidazione, la reazione di accoppiamento delle iodotirosine e la organificazione dello iodio intratiroideo, determinando un deficit intratiroideo di iodio.
- Alte dosi di PTU inibiscono la conversione della T_4 a T_3 .
- Gli ormoni tiroidei continuano ad essere immessi in circolo fino a 6-12 settimane dall'inizio della terapia.
- A concentrazione elevata hanno una probabile attività immunosoppressiva (i livelli sierici di TRAB si riducono e i linfociti T-suppressors aumentano).
- Attraversano la placenta.

L'ipertiroidismo

Tionamidi

Confronto metimazolo - propiltiouracile

	MMI	PTU
Emivita	maggiore	minore
Effetto	più lento	più rapido
Dosi d'attacco	15-50 mg in 3 v/die 0,5-1 mg/kg/die	150-450 mg in 3 volte/die 5-10 mg/kg/die
Dosi mantenimento	5-20 mg in 1-2 v/die* 0,2-0,4 mg/kg/die	50-200 mg in 2-3 volte/die 2-4 mg/kg/die

* He *et al* (2004) confermano l'efficacia della monosomministrazione

L'ipertiroidismo

Terapia farmacologica con tionamidi. Effetti collaterali

1. Non tali da richiedere la sospensione immediata del trattamento (talora necessario però lo *switch* delle tionamidi):
 - Rash cutaneo e/o prurito: nel 5% dei soggetti trattati, regredisce con trattamento anti-istaminico.
 - Lieve leucopenia.
2. Tali da fare sospendere immediatamente il trattamento:
 - Agranulocitosi (0,2-0,3%) nei primi 2-3 mesi di terapia (segni clinici: febbre, faringo-tonsillite, ulcere buccali, infezione): consigliabile eseguire l'emocromo e se confermata, somministrare antibiotici. Proposto il G-CSF.
 - Rare: ittero colestatico (MMI), epatocitotossicità (PTU), artralgie acute [non necessario il controllo della funzione epatica (Singer *et al*)]

L'ipertiroidismo

Tionamidi: opzioni terapeutiche

Dopo il raggiungimento dello stato di eutiroidismo:

Il "dilemma"

Ridurre progressivamente le dosi al 33-66% di quelle iniziali per mantenere la T₃ e la T₄ nel range normale.

Sospensione del trattamento: se eutiroideo a dosi minime

Continuare con dosi soppressive, associando la levotiroxina sodica (50-100 µg/die): "block-replace regimen".
Richiede minor numero di controlli, ma non migliora la prognosi (Topliss et Eastman, 2004).

L'ipertiroidismo

Tionamidi: efficacia a lungo termine

Si definisce remissione la condizione di eutiroidismo in assenza di terapia farmacologica per un anno

Ne deriva la raccomandazione ad eseguire il trattamento con tionamidi per almeno 12-24 mesi in età pediatrica (Kraiem *et* Newfield, 2001), 12-18 mesi in soggetti adulti (Cochrane Database, 2004).

I risultati a 5 anni indicano una remissione:

del 34-64% (Krassas, 2004)

L'ipertiroidismo

Tionamidi

Fattori prognostici favorevoli indicanti una remissione long-term. I:

Basali

- Età maggiore e BMI più elevato, T₃ e T₄ più basse, minore frequenza cardiaca e gozzo più piccolo.
- Condizione di prepubertà vs pubertà
- TRAB meno elevati
- Non aumentate IgE
- Assenti FAN

L'ipertiroidismo

Tionamidi

Fattori prognostici favorevoli indicanti una remissione long-term. II:

In corso di trattamento:

- Riduzione rapida del volume tiroideo
- Buon controllo della malattia a basse dosi di farmaci antitiroidei
- Riduzione rapida dei TRAB (Rivkees *et al*, 1998)
- Veloce risposta *short-term* alle tionamidi.

Negli adulti la remissione non è dose-dipendente (Benker *et al*, 1998)

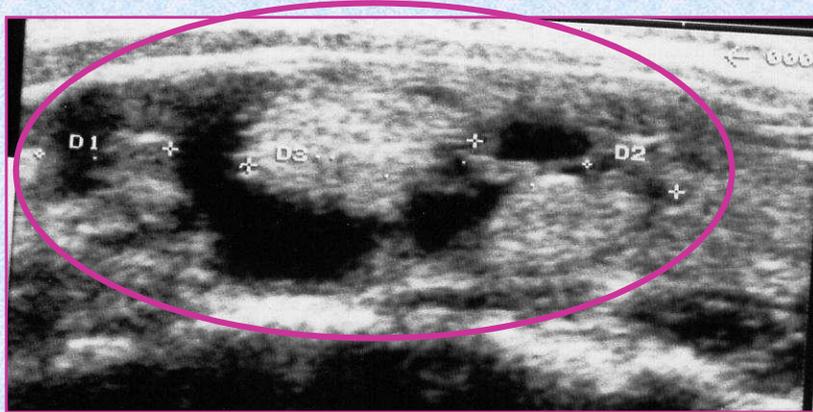
L'ipertiroidismo

Indice prognostico negativo ecografico: la comparsa di noduli misti. I



L'ipertiroidismo

Indice prognostico negativo ecografico: la comparsa di noduli misti. II



Giovanna, 15 anni

Nodulo misto in tireotossicosi

Opzioni terapeutiche

- Terapia medica con agenti anti-tiroidi
- **Terapia chirurgica di resezione tiroidea**
- Terapia radiometabolica con ^{131}I

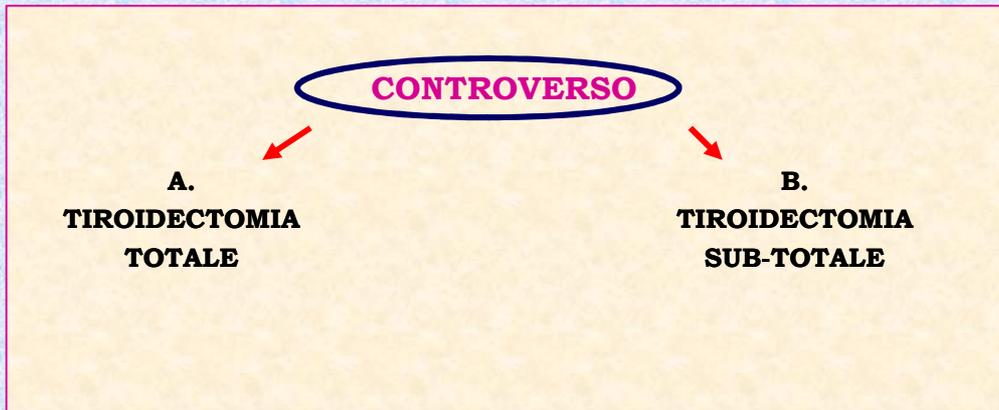
Trattamento chirurgico: generalità

- È una forma accettabile di terapia in età pediatrica (Rivkees, 2010)
- È la terapia definitiva più antica della tireotossicosi (premio Nobel a Kocker nel 1909).
- È il trattamento che controlla più rapidamente la tireotossicosi (1-2 settimane).
- È più diffuso in Europa.
- È condizionato dalla esperienza specifica dell'operatore.
- Tiroidectomia: sub-totale o totale (“near-total”).

Chirurgia: presupposto

- Ideale raggiungere uno *stato di eutiroidismo* con un trattamento **tionamidico** e/o con l'assunzione nei 10 giorni precedenti, di 5 gocce/die di una **soluzione satura di iodio** per diminuire la vascolarizzazione della ghiandola.
- Tale somministrazione riduce il rischio intra-operatorio o immediatamente post-ope-ratorio di “*thyroid storm*”.

Trattamento Chirurgico: Quale?



Tiroidectomia Totale e Subtotale: Confronto

	<i>Totale (near-totale)</i>	<i>Subtotale</i>
<u>Vantaggi</u>	<ul style="list-style-type: none">- Ridotta recidiva- Migliore controllo dell'oftalmopatia- Minori rischi neoplastici	<ul style="list-style-type: none">- Minor numero (?) di complicanze post-operatorie
<u>Svantaggi</u>	<ul style="list-style-type: none">- Maggior (?) numero di complicanze post-operatorie	<ul style="list-style-type: none">- Alto rischio di recidiva- Peggior controllo dell'oftalmopatia

Chirurgia: effetti collaterali

	Totale	Sub-totale
• Recidiva	<5%	15-20%
• Ipotiroidismo	≈100%	42-60%
• Ipocalcemia transitoria	40%	
• Ipoparatiroidismo	1-2%	
• Paralisi recorrentiali	<2%	
• Formazione di cheloidi	1-3%	
• Indice di mortalità	0,08%	

(Soza *et al*, 1998, 2008)

La tiroidectomia totale è da preferire

Altman, 1973
Miccoli *et al*, 1996
Lal *et al*, 2005
Rivkees, 2010.
Chiapponi *et al*, 2011
Peroni *et al*, 2012
Burke *et al*, 2012

World J Surg. 2010 Jun;34(6):1261-4.

Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States.

Wilhelm SM, McHenry CR.

Department of Surgery, University Hospitals/Case Medical Center, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106, USA.
Scott.wilhelm@uhhospitals.org

CONCLUSIONS: Subtotal thyroidectomy resulted in 30% long-term failure to correct Graves' hyperthyroidism. We saw no recurrences and no increase in postoperative complications in the TT group. We feel that TT is safe and superior to ST for management of Graves' disease in the United States.

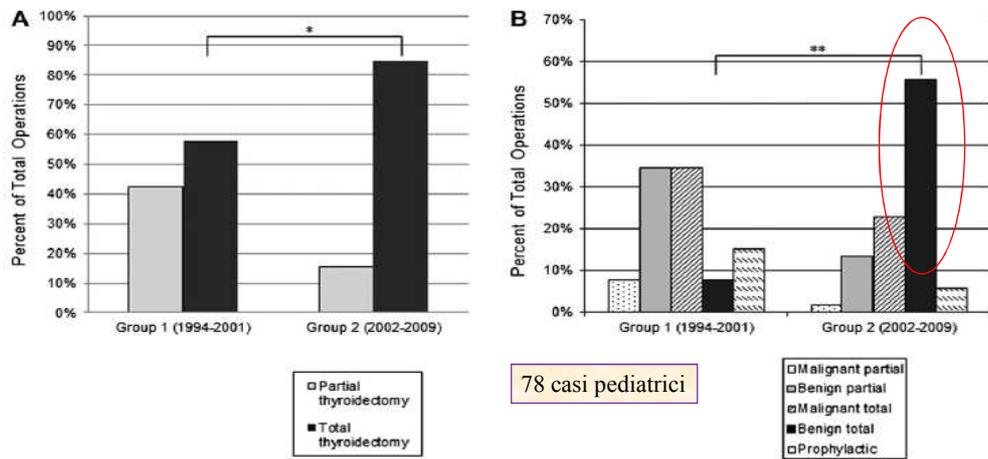
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 Jun;267(6):955-60. Epub 2009 Dec 25.

Near total thyroidectomy is an optimal treatment for graves' disease.

Digonnet A, Willemsse E, Dekeyser C, Vandeveld L, Michel M, Glinoeer D, Larsimont D, Andry G.

Department of Thoracic, Head and Neck Surgery, Jules Bordet Institute, Free University of Brussels, 1000 Brussels, Belgium.
antoine.digonnet@bordet.be

revision. Near total thyroidectomy for Graves' disease provides an immediate and definitive treatment with a low complication rate. Near total thyroidectomy offers an appropriate treatment for coexisting malignancy. This procedure can be safely recommended as a primary treatment, in experienced hands.



Burke *et al*, July 2012

Trattamento chirurgico: effetti collaterali

Da rilevare tuttavia che spesso i dati relativi alle complicanze in soggetti adulti sono impropriamente applicati alla popolazione pediatrica (Lee *et al*, 2007)

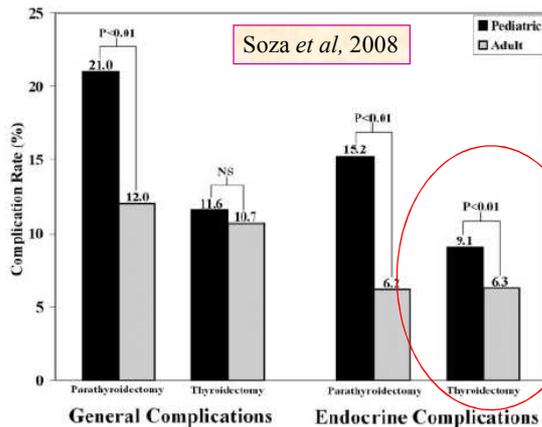


FIG. 1. Pediatric vs. adult general and endocrine complication rates after thyroid and parathyroid procedures, 1999-2005 (n = 97,201). NS, Not significant.

Le complicanze si riducono se l'operatore è un chirurgo pediatrico o è un tireo-chirurgo. (Rivkees, 2010)

Chirurgia: effetti collaterali in età pediatrica ed adolescenziale

Età Complicanze

0-6 anni 22%

7-12 anni 11%

13-17 anni 11%

(Healthcare Cost and Utilization Project 1999-2005)

Trattamento chirurgico: effetti collaterali

Casi: n. 27 (22 femmine, 5 maschi; età: 8-16 anni)

- Ipoparatiroidismo transitorio ➔ 8 (29,6%), totale
- Ipoparatiroidismo permanente ➔ 1 (3,7%), sub-totale
- Lesione nervo ricorrente ➔ 1 (3,7%), totale

Spinelli C *et al*

Trattamento chirurgico: effetti collaterali

Paralisi del
nervo
ricorrente



Table 1 Operative complications among 27 patients referred for thyroid surgery for pediatric GD

Complication	<i>n</i>	%
Mortality	0	0
Transient hypocalcemia	4	14.8
Permanent hypocalcemia	1	3.7
Reimplantation of parathyroid glands	2	7
Keloid development	2	7
Transient RLN neuropraxia	3	11.1
Permanent unilateral RLN palsy	0	0
Permanent bilateral RLN palsy	0	0
Intraoperative bleeding	0	0
Postoperative bleeding	0	0
Postoperative infections	0	0

Peroni *et al*, April 2012

Indicazioni chirurgiche in età pediatrica: Conclusioni

- In bambini con età inferiore a 5 anni, da far eseguire ad un tireo-chirurgo con comprovata esperienza (Rivkees, 2010).
- Per gozzi molto voluminosi (volume stimato superiore a 80 ml) e/o in presenza di sintomi da compressione/ostruzione (Peter *et al*, 1996, 1997).
- In corso di recidiva di ipertiroidismo dopo terapia farmacologica.
- Nel caso di intolleranza a farmaci anti-tiroidei che non consente il trattamento medico.
- Per ottenere un rapido controllo dell'ipertiroidismo.
- Nel sospetto citologico di carcinoma associato (5-10%).

Radioablazione: Caratteristiche Generali

- Consente di raggiungere l'eutiroidismo in un periodo compreso tra 6 e 12 settimane.
- Complicanza maggiore e/o obiettivo è l'ipotiroidismo.
- Rara una tiroidite da radiazioni che può esacerbare i segni di ipotiroidismo 10-12 giorni dopo la somministrazione di radioiodio.
- Vantaggi: facilità di esecuzione, efficacia, il meno costoso.
- **Attuale esperienza in età pediatrica: alcune migliaia di soggetti trattati.**

Radioablazione: indicazioni generali

- Nei soggetti che presentano recidiva dell'ipertiroidismo dopo trattamento con tiamidi (elevati valori di TRAB?).
- Nei soggetti non trattabili con terapia farmacologica (allergia, effetti collaterali e ridotta compliance).
- In presenza di un nodulo autonomo iperfunzionante.
- Nei soggetti non trattabili con la terapia chirurgica (rischio elevato per patologie concomitanti e rifiuto del paziente).
- Negli USA, l'impiego dello ^{131}I in pazienti di età inferiore ai 20 anni è diventata pratica piuttosto comune.

Radioablazione ed oftalmopatia

- Una particolare indicazione in età pediatrica è la oftalmopatia, associata all'ipertiroidismo, anche se assai rara.
- Si riscontrano effetti favorevoli, probabilmente per una rimozione degli antigeni in comune tra tiroide e tessuto retro-orbitario.
- Da rilevare che il peggioramento iodo-indotto di una pre-esistente oftalmopatia, frequente nell'adulto, non è mai stato riportato in età pediatrica (Krassas, 2003; McCormack *et al*, 2009).

Radioablazione

Dose da Somministrare

- **Obiettivo: indurre ipotiroidismo**
- Dose fissa (15 mCi di ^{131}I) (Nebesio *et al*, 2002).
- Dose calcolata (Rivkees *et al*, 2003, 2007):
Calcolo della dose personalizzato
 - ❑ Uptake a 4 e a 24 ore (dopo 50 μCi di ^{131}I)
 - ❑ Stima ecografica del volume (peso) ghiandola
 - ❑ Dose: 150-200 μCi x peso tiroideo in grammi
% uptake a 24 ore
 - ❑ Se volume compreso tra 30 e 80 g, possono essere necessarie dosi più alte (200-300 $\mu\text{Ci/g}$ tessuto)

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

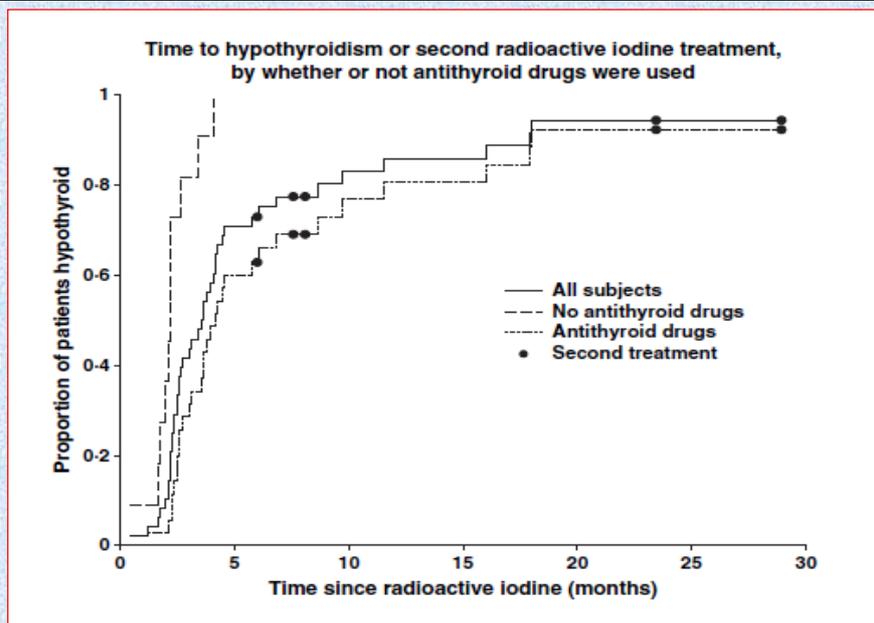
Radioablazione

- L'efficacia del trattamento radiometabolico è dose-dipendente.
- Risposta a lungo termine positiva (>85-90%) ad una prima dose di 150-200 μCi di $^{131}\text{I/g}$ di tessuto tiroideo.
- Dosi inferiori (50-100 μCi) causano recidiva nel 40% dei casi (Rivkees *et al*, 1998) e predispongono soprattutto al rischio di carcinoma iodio-indotto.
- Fattori che favoriscono la risposta al trattamento radiometabolico:
 - ❑ Dimensioni non eccessive della ghiandola (< 80 ml).
 - ❑ Livelli di TRAB non particolarmente elevati.
 - ❑ Ridotta captazione di iodio pre-terapia (Walter *et al*, 2004)
- Per valutarne l'efficacia è necessario attendere fino a 3-4 mesi.

Radioablazione

Tab n. 1. Tempi di sospensione consigliati di alcuni farmaci e prodotti prima della terapia con ¹³¹I (modificato da linee guida SNM).

Farmaco o prodotto	Tempo di sospensione consigliato
Multivitaminici (contenenti iodio)	7 giorni
Espettoranti, soluzioni di Lugol, prodotti a base di alghe marine, prodotti per dimagrire contenenti iodio, disinfettanti, lavande vaginali, dentifrici iodati, tinture per capelli, creme anti-cellulite a base di iodio o prodotti iodati	2-3 settimane, in base al contenuto di iodio
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane (in caso di funzionalità renale normale)
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)	Alcuni mesi
Amiodarone	3-6 mesi o più



McCormack *et al*, 2009

Radioablazione in età pediatrica

Per lungo tempo l'impiego è stato limitato alla età post-riproduttiva, mentre in età pediatrica, dato anche il numero limitato di soggetti trattati esistono tuttora controversie (Rivkees *et* Dinauer, 2008).

Effetti temuti del radioiodio:

- Rischio di danno genetico
- Aumento del rischio di tumore tiroideo;
- Aumento del rischio di tumori non tiroidei

Radioablazione: Dosi Assorbite dai Vari Organi

Tab n.2. Esempi di dose assorbita per vari organi per unità di attività (mGy/MBq) di ioduro di sodio somministrata ad adulti normali con una tiroide da 20 g / mGy MBq-1, a seconda della captazione[modificato da ICRP 53].

Organo	Captazione 15 %	Captazione 55 %
Parete della vescica	0.52	0.29
Mammella	0.043	0.091
Parete dello stomaco	0.46	0.46
Intestino tenue	0.28	0.28
Polmoni	0.053	0.13
Ovaie	0.043	0.041
Midollo osseo	0.054	0.12
Testicoli	0.028	0.026
Tiroide	210	790

Radioablazione in età pediatrica. Effetti collaterali: premessa positiva

Potenziati effetti negativi a lungo termine, compreso il tumore della tiroide e danni genetici, devono ancora essere osservati in soggetti trattati in età pediatrica o adolescenziale con ^{131}I (Rivkees *et* Dinauer, 2008; Rivkess, 2010).

Radioablazione: 1. Danni Genetici ai Figli

- Casistica: n. 13 bambini (8 maschi, 5 fem-mine) con età di 4-11 anni.
- Figli di 12 soggetti (10 femmine, 2 maschi) trattati con ^{131}I per carcinoma tiroideo.
- Nessuna malformazione clinicamente o strumentalmente rilevabile.
- Cariotipo standard costituzionale: nella norma.

Radioablazione: 1. Danni Genetici ai Figli

- Oggi i dati a disposizione riguardano circa 500 bambini nati da 370 soggetti irradiati in età pediatrica o adolescenziale.
- Non c'è differenza nella prevalenza delle malformazioni congenite, compresi anche i figli di 77 soggetti trattati con basse dosi, ossia con dosi "a rischio".
- Non esiste dimostrazione di effetti negativi sulla funzione riproduttiva (Read *et al*, 2004).

Radioablazione: 2. Rischio di Cancro Tiroideo

- Soggetti con età superiore a 20 anni non hanno un aumentato rischio di tumore tiroideo, anche se esposti a basse dosi irradianti (Boice *et al*, 2006).
- Al contrario, nei soggetti con età inferiore a 20 anni al momento della irradiazione a dosi ridotte, il rischio di tumore tiroideo è tanto maggiore quanto più giovane è il soggetto (Boice *et al*, 2005).

Radioablazione: 2. Rischio di Cancro Tiroideo

L'esperienza di Chernobyl, con caratteristiche qualitative e quantitative differenti rispetto ad un trattamento con ^{131}I per ipertiroidismo, ha comunque confermato la maggiore sensibilità all'induzione di carcinomi tiroidei radio-indotti dei bambini:

- 0 ai 5 anni (Ron *et al*, 1995);
- soprattutto < 1 anno (Nikiforov *et al*, 1996);
- adolescenti rispetto agli adulti (Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni).

Radioablazione: 2. Rischio di Cancro Tiroideo

- L'aumentato rischio di tumore tiroideo in età pediatrica ed adolescenziale deriva dalle basse dosi di esposizione (0,1-30 $\mu\text{Ci/g}$) e non è in rapporto alle alte dosi impiegate nella terapia radiometabolica (Sigurdson *et al*, 2005).
- L'aumentato rischio di tumore tiroideo dopo l'incidente di Chernobyl è dipeso anche dalla carenza iodica della regione e dalla esposizione a radionuclidi diversi dallo ^{131}I .
- Probabilmente per questo motivo il tumore tiroideo non è aumentato nei 3000 soggetti in età pediatrica esposti allo ^{131}I dopo l'esplosione del reattore di Hanford in una regione a sufficienza iodica (Davis, 2004).

Radioablazione: 3. Rischi di Altre Neoplasie

- Negli adulti è stato riportato un lieve, ma significativo incremento di tumori allo stomaco (rischio relativo 1,14) ed un lieve, ma non significativo, incremento di tumori mammari.
- Un follow-up a lungo termine nei bambini trattati con ^{131}I non è stato ancora effettuato su casistiche sufficientemente ampie.

Radioablazione: 3. Rischi di Altre Neoplasie

- In 116 soggetti, trattati con ^{131}I prima dei 20 anni di età, seguiti per 36 anni, nessun aumento di indici neoplastici.
- Sulla base delle Raccomandazioni del **Biological Effects of Ionizing Radiation Committee V**, è prudente comunque non eseguire la terapia radiometabolica al di **sotto di 5 anni** ed evitare **dosi superiori a 10 mCi al di sotto di 10 anni**, anche se esiste la necessità di ulteriori studi (Beir VII, 2006).

Radioablazione: Complicanze

Acute

- Nausea, vomito
- Dolore al collo (< 10%)
- Scialoadenite acuta
- Iperparatiroidismo (rara e transitoria)
- Disgeusia (transitoria)
- “Thyroid storm”

Croniche

- Iperparatiroidismo (raro)
- Scialoadenite cronica

Radioablazione: impiego

revisão

*Utilização do ¹³¹I no Tratamento da Doença
de Basedow-Graves na Infância e
Adolescência*

ABSTRACT

Radioactive Iodine Therapy for Graves' Disease in Childhood and Adolescence.
While the diagnosis of Graves' disease in childhood and adolescence is relatively straightforward, its treatment remains controversial. The first choice therapy is the use of anti-thyroid drugs, although side effects are more frequent than in adults and remission is low. Surgery is not usually indicated as initial treatment. Instead, it is generally recommended after recidive of the disease or due to side effects of medical treatment. The use of radioiodine therapy is increasing in this age group, especially in North America, and control of the hyperthyroidism is achieved in 3 to 6 months in 90% of the cases. There is no evidence that radioiodine therapy is associated with a higher risk of thyroid cancer, and the occurrence of side effects is lower than surgery. Based on the positive results obtained with this therapy, patients with poor responsiveness to medical treatment should be considered for early radioiodine therapy. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:166-170)

Radioablazione: impiego

J Pak Med Assoc. 2008 Jun;58(6):302-4.

Graves' disease in Saudi Arabia: a ten-year hospital study.

Malabu UH, Alfadda A, Sulimani RA, Al-Rubeaan KA, Al-Ruhaily AD, Fouda MA, Al-Maatouq MA, El-Desouki MI.

Department of Internal Medicine, King Khalid University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia.

CONCLUSION: Clinical manifestations of Graves' disease in our patients distinctly differed from those reported in the West and Pacific Islanders with notable rarity of pretibial myxoedema and hyperpigmentation respectively. We also noted higher male to female ratio and an increasing utility of radioactive iodine therapy while use of antithyroid drugs and surgery are declining.

Radioablazione: impiego

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD006294.

Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease.

Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G.

Department of Nuclear Medicine , First Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, No. 16, Jiangsu Road, Qingdao, Shandong Province, China, 266003. machaopony@hotmail.com

AUTHORS' CONCLUSIONS: The limited results in Chinese suggest that a gland specific lower dosage of radioiodine treatment is potentially effective for pediatric GD, but a significant higher incidence of hypothyroidism compared with ATD was observed. However, we could not identify a well-designed trial to provide strong evidence for radioiodine in the treatment of pediatric GD. High-quality randomised controlled clinical trials are needed to guide treatment choice.

Radioablazione: Commento

- Se somministrato nella maniera corretta, lo ^{131}I potrebbe essere considerata la forma ideale di trattamento della tireotossicosi nella popolazione pediatrica.
- A causa dell'aumentato rischio di tumore della tiroide associato alla somministrazione nei bambini di basse dosi, devono essere utilizzate **dosi elevate di ^{131}I** e non ridotte e, al momento, **evitato in età inferiori a 5 anni.**

Rivkees *et Dinauer*, 2008; McCormack *et al*, 2009; Rivkess *et al*, 2010

Confronto tra le Opzioni Terapeutiche: a 10 Anni di Distanza

	<i>Eutiroidismo</i>	<i>Recidiva</i>	<i>Ipotiroidismo permanente</i>
Farmacologica	55-65%	35-45%	≈0
Radiometabolica	10-30%	5-10%	50-100%
Chirurgica	20-50%	0-15%	50-100%

Conclusioni I. “Stratificazione” del trattamento in età pediatrica ed adolescenziale.

La scelta deve essere eseguita sulla base di:

- Esperienza personale specifica (e/o supporto di tiroe-chirurghi e/o radioterapisti)
- Età del soggetto
- Gravità del quadro clinico
- Compliance e aspettative del nucleo familiare
- Costo del trattamento

Conclusioni II. “Stratificazione” del trattamento in età pediatrica ed adolescenziale, secondo Rivkees, 2010.

Soggetti con età inferiore a 5 anni:

- Iniziare con trattamento farmacologico (metimazolo ed eventualmente β -bloccante):
- La terapia medica può essere prolungata fino alla remissione o ad un'età adatta alla terapia definitiva;
- Terapia definitiva in caso di effetti collaterali

Soggetti con età compresa tra 6 e 10 anni:

- Iniziare con trattamento farmacologico (metimazolo ed eventualmente β -bloccante):
- Terapia definitiva, anche come scelta iniziale, se la possibilità di remissione è scarsa.

Soggetti con età compresa superiore a 10 anni:

- Terapia definitiva, anche come scelta iniziale.

Conclusioni III. Una Possibilità.

- Iniziare con trattamento farmacologico (tionamidi ed eventualmente β -bloccante).
- Ricorrere ad un trattamento definitivo (chirurgia o ^{131}I) nel caso di:
 - ❑ Effetti collaterali gravi (epatotossicità);
 - ❑ Dopo scarsa risposta al trattamento farmacologico o dopo recidiva;
 - ❑ Malattie gravi concomitanti.
- Controllare sempre i livelli degli ormoni tiroidei e nel sesso femminile la persistenza dei TRAB.

L'Ipotiroidismo Giovanile

Cause di ipotiroidismo giovanile

Tireo-privo

- Tiroidite autoimmune giovanile
- Disgenesia tiroidea
- Tiroiditi subacute
- Ipotiroidismo primitivo idiopatico
- Ipotiroidismo post-ablazione
- Malattie infiltrative
- Tiroiditi post-partum e silenti

Da alterazione della ormonisintesi (con gozzo)

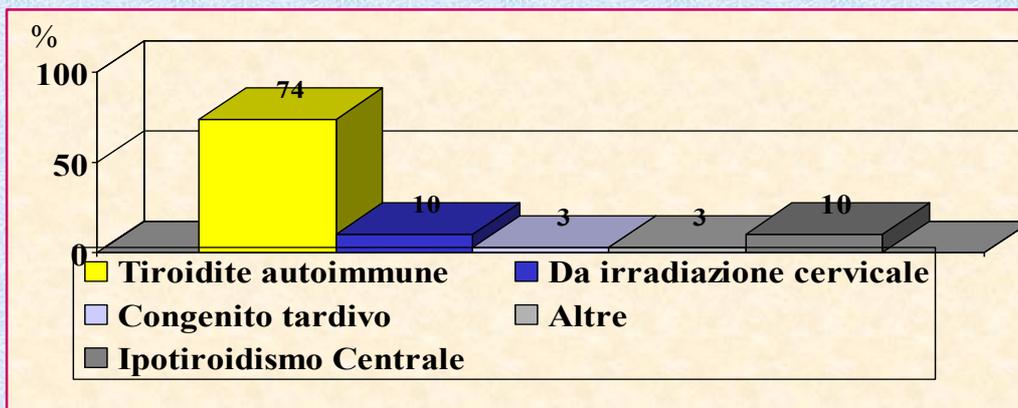
- Disormonogenesi
- Deficit di Iodio
- Agenti anti-tiroidei
 - Farmaci
 - Iodio
 - Sostanze alimentari

Da cause periferiche (?)

- Difetto delle proteine leganti
- Resistenza periferica all'azione degli ormoni
- Sindrome da bassa T₃
- Alterazione del tireo-recettore

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

IPOTIROIDISMO GIOVANILE: CAUSE



Gruppo di Studio sulla Tiroide della SIEDP

Mini Review

HORMONE
RESEARCH IN
PEDIATRICS

Horm Res Paediatr 2011;75:157-165
DOI: 10.1159/000324442

Received: May 4, 2010
Accepted: January 18, 2011
Published online: February 22, 2011

Why Is the Thyroid So Prone to Autoimmune Disease?

L. Saranac S. Zivanovic B. Bjelakovic H. Stamenkovic M. Novak B. Kamenov

Pediatric Clinic, University Clinical Center, Nis, Serbia

Predisposizione genetica:

HLA-DR
CTLA-4
CD40 PTPN22
Tireoglobulina
Gene del recettore del TSH

Fattori ambientali

Iodio
Selenio
Farmaci
Infezioni
Stress
Polluzione ambientale

Fattori endogeni:

Pubertà
Accrescimento rapido
Gravidanza
Menopausa
Età
Vulnerabilità emozionale
Sesso femminile

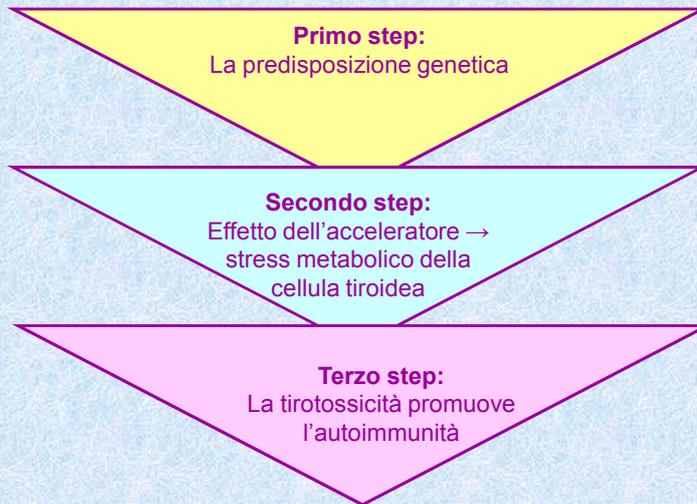
**Sostanze cellulari tiroidee, in aggiunta agli ormoni,
che interagiscono con il sistema autoimmune**

Citochine	Interleuchine 1, 6, 12, 13, 15, 17 e 18
Fattori di Crescita	IGF-I, IGF-II, EGF e VEGF
Molecole di Adesione	ICAM-1 e LFA-3
Mediatori dell'inflammazione	Ossido nitrico e prostaglandine

**Nutrienti e oligoelementi necessari per una corretta funzione
tiroidea**

<i>Sostanza</i>	<i>Costituente</i>	<i>Possibile deficit</i>
Tirosina	Maggiore degli ormoni tiroidei	Non noto, nemmeno nella fenilchetoinuria
Iodio	Maggiore degli ormoni tiroidei	Globale
Selenio	Iodotironina selenio deiodinasi	Globale
Ferro	Tireoperossidasi	Individuale
Zinco	Recettore per gli ormoni tiroidei	Individuale
Magnesio	Segnale dell'AMP ciclico	Individuale

Nota: alcuni di questi possono influenzare la autoimmunità tiroidea, come l'eccesso di iodio o la carenza di selenio



L'ipotesi dell'acceleratore: applicata all'autoimmunità tiroidea
Obesità, crescita rapida, polluzioni atmosferiche, infezioni, basso apporto di iodio e di selenio potrebbero agire come acceleratore

TIROIDITE AUTOIMMUNE GIOVANILE

- Spesso è presente una storia familiare di tiroidite autoimmune, gozzo, malattia di Basedow o genericamente ipotiroidismo;
- Con una certa frequenza risulta associata ad altre malattie non endocrine oppure autoimmuni endocrine quali Addison, ipoparatiroidismo, diabete mellito tipo 1, artrite reumatoide infantile, ipogonadismo, malattia celiaca, vitiligo, miastenia gravis, epatite cronica attiva, anemia perniciosa, Down, Turner, configurandosi talora il quadro delle sindromi poliendocrine multiple.

Tiroidite autoimmune giovanile

Malattia “emergente”

- La sua incidenza sembra in costante aumento:
 - Per una migliore conoscenza del problema e quindi per una diagnosi più attenta.
 - È stata messa in correlazione con la supplementazione eccessiva (scriteriata) di iodio.
 - Esistono in effetti dimostrazioni sperimentali in topi (ceppo NOD.H2^{h4}) che l'eccesso di iodio è predisponente all'insorgenza di autoimmunità (Rose N *et al*, 2002).

Tiroidite autoimmune giovanile

Caratteristiche generali

- È la malattia della tiroide più frequente in età pediatrica e adolescenziale.
- È la causa più comune di gozzo sporadico.
- È la causa più frequente di gozzo nelle zone di non endemia gozzigena.
- È la malattia endocrina più comune in età pediatrica.
- È associata alla malattia di Basedow a costituire le malattie tiroidee autoimmuni (AITD).
- In età pediatrica e adolescenziale presenta caratteristiche peculiari che la rendono diversa dalla tiroidite cronica del soggetto adulto per quanto riguarda soprattutto l'evoluzione.

Tiroidite autoimmune giovanile

Dati epidemiologici

- È più frequente al di sopra di 6 anni.
- Presenta un picco di incidenza in età adolescenziale (acme tra 11 e 13 anni).
- Netta prevalenza nel sesso femminile (sex ratio: F/M: da 4/1 a 9/1).
- Prevalenza che varia dalla 0,3% all'1,2% della popolazione pediatrica e adolescenziale.
- La forma più comune è la *forma diffusa* (70%), mentre meno frequente è la *variante focale* (30%).

Tiroidite autoimmune giovanile

Proposta di classificazione clinica

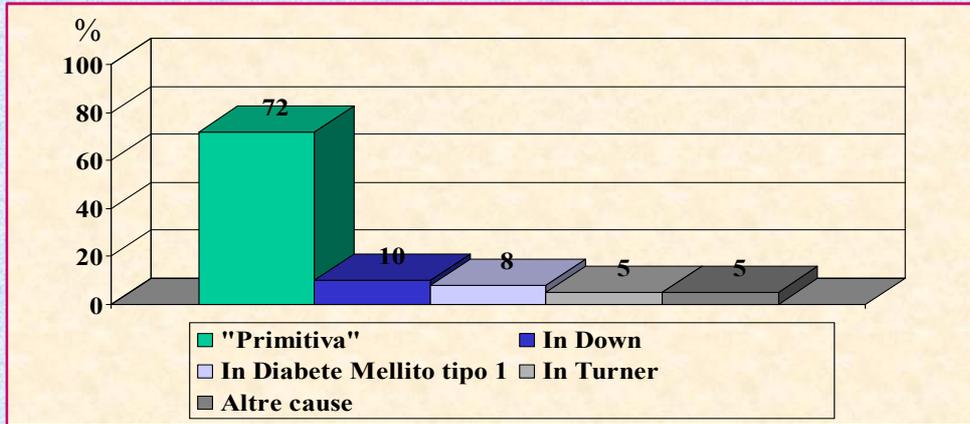
Forme "*primitive*":

- riguardano un soggetto che "apparentemente" non presenta alterazioni correlabili con la tireopatia.

Forme "*secondarie*":

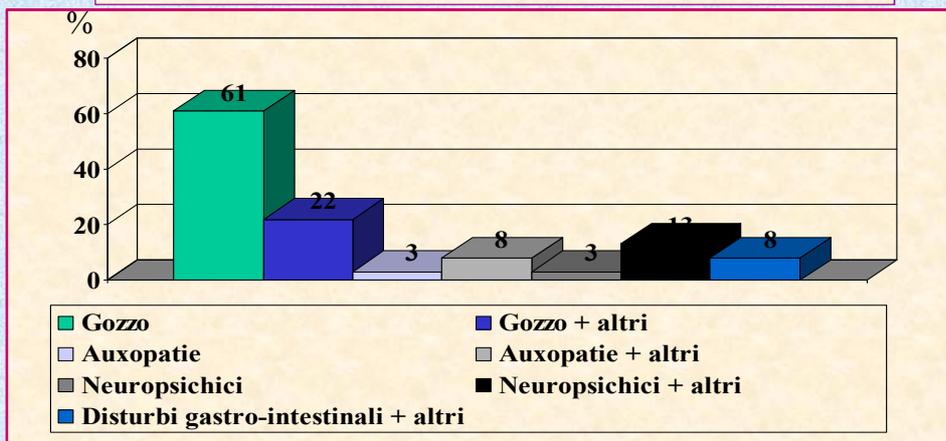
- riguardano i soggetti che presentano una malattia predisponente alla tireopatia (diabete mellito tipo 1, Turner, celiachia, Down, malattie autoimmuni non-organo specifiche, ecc.)

TIROIDITE AUTOIMMUNE GIOVANILE: CAUSE



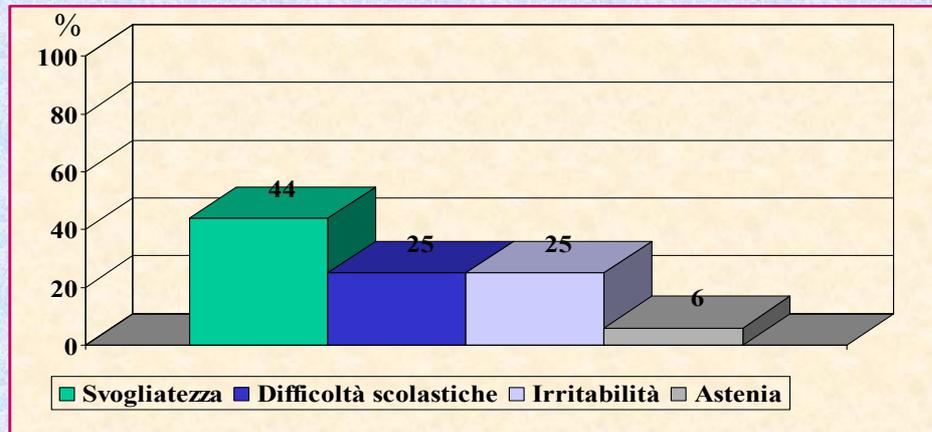
Gruppo di Studio sulla Tiroide della SIEDP

QUADRO CLINICO INIZIALE DELLA TIROIDITE AUTOIMMUNE GIOVANILE



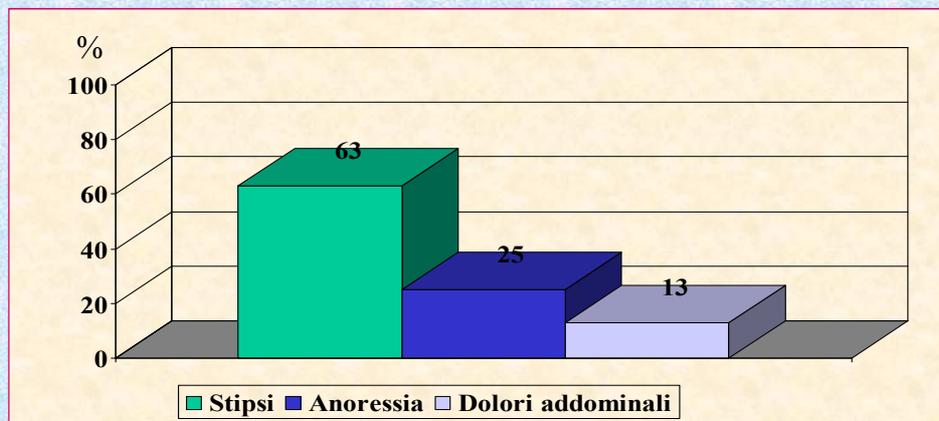
Gruppo di Studio sulla Tiroide della SIEDP

TIROIDITE AUTOIMMUNE GIOVANILE: MANIFESTAZIONI NEUROPSICHICHE



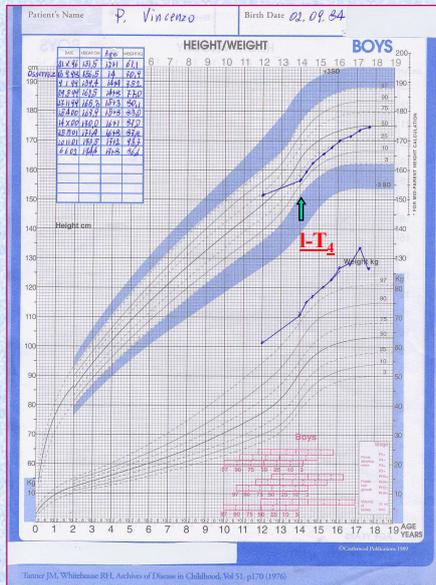
Gruppo di Studio sulla Tiroide della SIEDP

TIROIDITE AUTOIMMUNE: MANIFESTAZIONI GASTRO-INTESTINALI



Gruppo di studio sulla Tiroide della SIEDP

TIROIDITE AUTOIMMUNE: MANIFESTAZIONI AUXOLOGICHE



**Volumi alla
diagnosi:**

**Lobo sn:
17,7 ml**

**Lobo dx:
14,2 ml**

**Totale: 31,9
ml**

(+16,41 DS)



Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA - ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

Tiroidite autoimmune giovanile

Aspetti diagnostici di laboratorio

Dati di funzione tiroidea

- Ipotiroidismo franco o subclinico
- Eutiroidismo
- Ipertiroidismo (“Hashitoxicosis”)

Anticorpi antitiroide (anti-TPO, anti-Tg)

- Presenti nell’80-90% dei casi (NON sempre)

L'indagine ecografica

L'**ecografia** è l'unica tra le metodiche di diagnostica per immagini che si estende oltre le strette competenze radiologiche, essendo ormai entrata nella **pratica clinica quotidiana** di molte branche specialistiche:

1. Per la semplicità della apparecchiatura richiesta;
2. Per la immediatezza delle immagini;
3. Per la non invasività del metodo;
4. Per la innocuità delle tecnica.

Premesse per l'esecuzione di una corretta ecografia

1. L'ecografia deve essere svolta da operatori esperti in ambito pediatrico (*esame operatore-dipendente*).
2. La condizione ideale presuppone che l'operatore pos-segga anche una esperienza clinica ("*Ecografia clinica*").
3. I rilievi ecografici devono essere inseriti nel contesto clinico e considerati per una valutazione d'assieme con gli altri dati strumentali e di laboratorio.

L'indagine ecografica

Quesiti e problemi più comuni ai quali l'ecografia è chiamata a rispondere, ossia ciò che deve essere sempre indicato in una risposta ecografica della regione cervicale:

TIROIDE

Presenza
Sede
Forma
Margini
Dimensioni
Volume
Ecogenicità
Ecostruttura
Nodularità

TRACHEA

Allineamento

LINFONODI

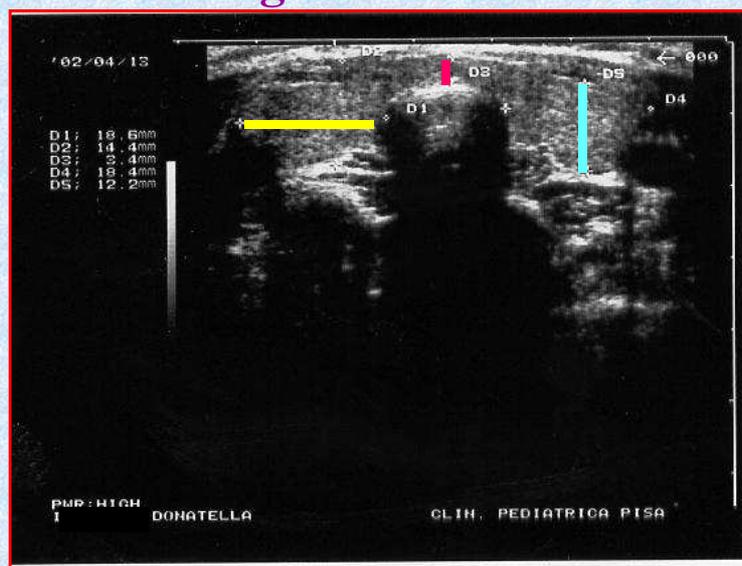
Numero
Caratteristiche

Ecografia tiroidea

*Esempio di
tiroide normale*

*Variabili
da esaminare:*

- Sede
- Margini
- Ecogenicità
- Ecostruttura
- Le 3 dimensioni
- Istmo
- Volume



Pattern ecografici tiroidei (Sostre e Reyes)

- **Grado 1.** Ghiandola diffusamente aumentata di volume con un reperto normoecografico simile a quello del tessuto normale.
- **Grado 2.** Presenza di foci multipli ipoecogeni nel contesto di una ghiandola con un reperto per il resto normoecografico; il pattern è suggestivo di un interessamento più focale che diffuso.
- **Grado 3.** Ghiandola aumentata di volume con una ipoecogenicità diffusa, ma lieve (più ipoecogena del tessuto normale, ma meno della struttura dello sterno cleido-mastoideo).
- **Grado 4.** Ghiandola aumentata di volume con ipoecogenicità diffusa e marcata (uguale o superiore a quella dello sterno cleido-mastoideo).

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

Score ecografico proposto

Volume (score 0-5):

- 0: da - 2 a +1 DS
- 1: da +1 a +2 DS
- 2: da +2 a +3 DS
- 3: da +3 a +5 DS o <-2 DS
- 4: da + 5 a +10 DS
- 5: > +10 DS

Margini (score 0-2):

- 0: normali
- 1: lievemente arrotondati
- 2: nettamente arrotondati

Ecostruttura (score 0-5):

- 0: normale;
- 1: ipoecogenicità parcellare lieve
- 2: ipoecogenicità parcellare severa
- 3: ipoecogenicità diffusa lieve
- 4: ipoecogenicità diffusa severa
- 5: "near"-anecogenicità

Iperrecogenicità (score 0-2):

- 0: assenti
- 1: alcune
- 2: numerose

Cesaretti & Saggese, Horm Res

Ultrasonographic evaluation in Autoimmune Juvenile Thyroiditis

Choosing the score-value of 7 as a cut-off to indicate the evolution to a value of TSH $> 8 \mu\text{U/ml}$, the ultra-sonographic evaluation showed the following results:

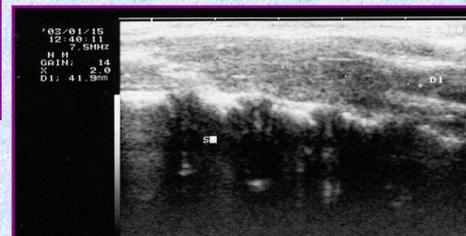
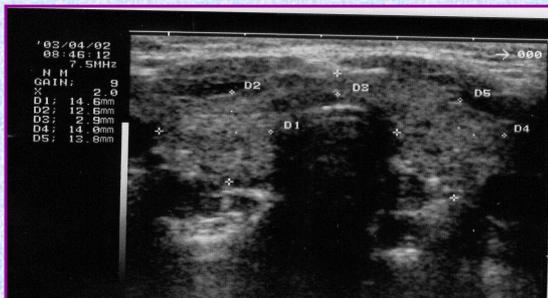
	US score < 7	US score > 7
TSH < 8 $\mu\text{U/ml}$	17	3
TSH > 8 $\mu\text{U/ml}$	2	23

Statistical evaluation

- Sensitivity 92%
- Specificity 85%
- Diagnostic accuracy 88.9%
- Positive predictive value 88.5%
- Negative predictive value 89.5%

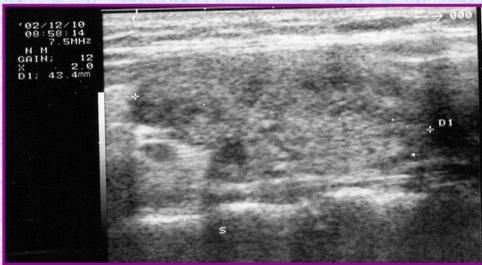
Cesaretti G & Saggese G

I Esempio di tiroidite autoimmune giovanile



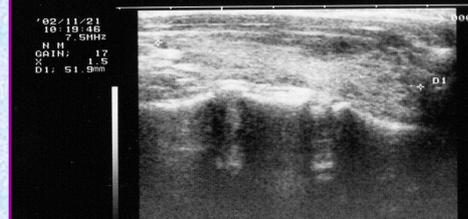
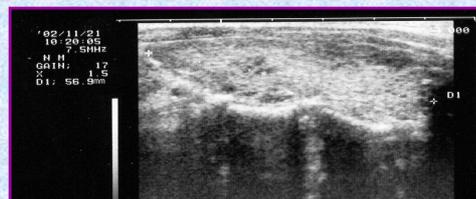
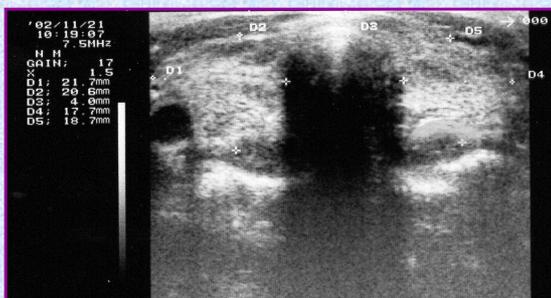
Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

II Esempio di tiroidite autoimmune giovanile

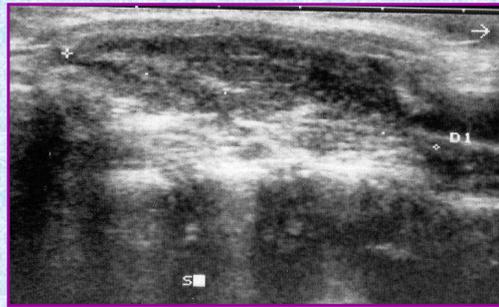
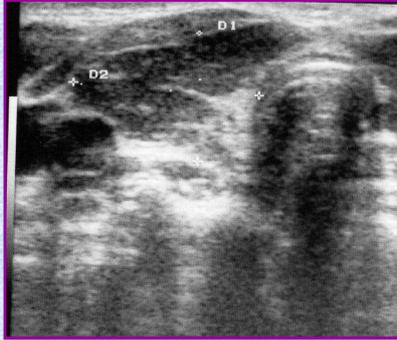


Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

III Esempio di tiroidite autoimmune giovanile



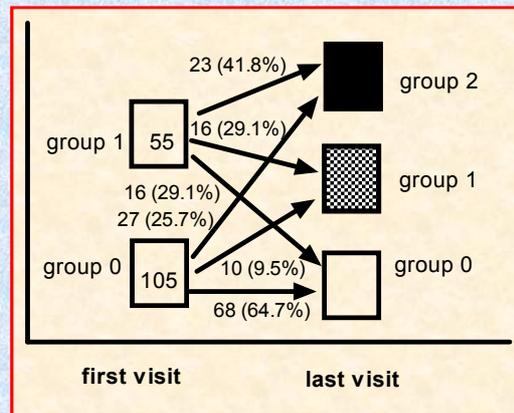
IV Esempio di tiroidite autoimmune giovanile



Ipotiroidismo da tiroidite autoimmune giovanile

- Evoluzione variabile (processo “dinamico”):
 - Da ipertiroidismo a eutiroidismo o ipotiroidismo
 - da eutiroidismo a ipotiroidismo compensato;
 - da ipotiroidismo compensato a eutiroidismo o ipotiroidismo franco.
- Proposta di follow-up:
 - studio di funzione tiroidea ogni 6 mesi nei soggetti con ipotiroidismo compensato;
 - ogni 12 mesi nei soggetti con eutiroidismo.

Tiroidite autoimmune giovanile: la storia naturale



Dopo 5 anni di follow-up, più del 50% dei pazienti è rimasto o è diventato **eutiroideo**

Radetti G *et al.*, J Pediatr, 2006

Tiroidite autoimmune giovanile

Evoluzione

- L'evoluzione della malattia appare fondamentalmente diversa a seconda che si tratti di una tiroidite "primitiva" o "secondaria".
- Il processo autoimmune generalizzato presente nelle forme "secondarie" condiziona negativamente l'evoluzione della tiroidite autoimmune e ne giustifica un trattamento "più precoce" rispetto alle forme primitive.
- La variabile che sembra più attendibile nel prevedere l'evolutivezza della tiroidite è il pattern ecografico.

Tiroidite autoimmune: evoluzione

Elisa M., 16 anni

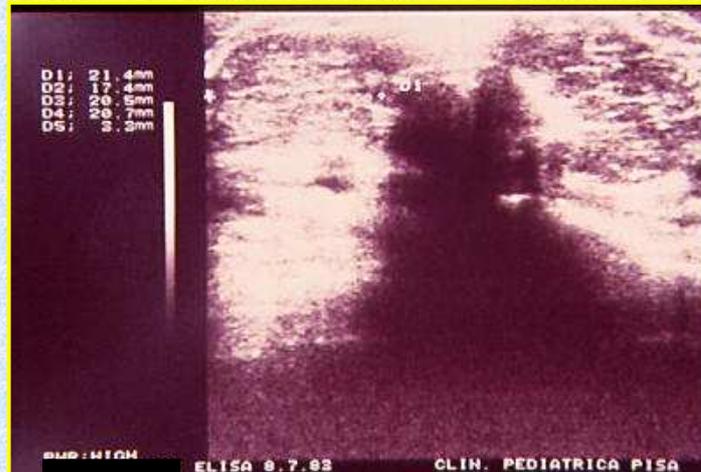
Bambina Down
cardiopatica

Galattorrea

Gozzo

TSH: 92 μ U/ml

Tiroidite di vecchia
data



Volumi: lobo dx: 8,74 ml, lobo sn: 9,82 ml; tiroideo: 18,56 ml (+11,32 DS)

Tiroidite autoimmune: evoluzione

Alberto D., 17 anni

Ragazzo operato
per MH

Non gozzo

TSH: 2-4 μ U/ml

Tiroidite
(attualmente) non
evolutiva



Volumi: lobo dx: 3,94 ml, lobo sn: 4,32 ml; tiroideo: 8,26 ml (-1,3 DS)

Tiroidite autoimmune giovanile

Indicazioni al trattamento

- Ipotiroidismo franco.
- Ipotiroidismo subclinico se associato a sintomi e/o segni di particolare interesse.
 - Gozzo ben evidente
 - Gozzo rapidamente crescente
 - Segni clinici di ipotiroidismo anche lieve (stanchezza, riduzione del rendimento scolastico, ecc)
 - Chiare alterazioni ecostrutturali: disomogeneità, iperecogenicità
 - Alterazioni del metabolismo lipidico (rischio cardio-vascolare).
- Eutiroidismo: solo in casi selezionati.

Come eseguire il trattamento con levotiroxina sodica

- Dose sostitutiva, non soppressiva, ossia sempre nettamente al di sotto di 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$.
 - Iniziare, ad esempio con 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ e verificare nel tempo l'appropriatezza della dose.
 - Soprattutto se sono richieste dosi elevate, iniziare con una posologia pari al 50-67% del totale.
 - Aumentare eventualmente la dose ogni 2 settimane.
 - Eseguire un prelievo di controllo a distanza di 4-6 settimane dal raggiungimento della dose di mantenimento.
- Nota:** Ricordarsi che il farmaco deve essere somministrato sempre a digiuno almeno 20 (30)' prima di assumere cibo!

Tiroidite autoimmune giovanile

Trattamento con levo-tiroxina

Sulla base dei dati clinici e soprattutto ecografici trattamento “a termine” (2 anni?) e verifica dopo 1-3 mesi di *off-therapy*.

Dati prognostici favorevoli che “consigliano” la sospensione:

- Gozzo non particolarmente spiccato;
- Diminuzione di volume della tiroide;
- Rapida normalizzazione del TSH;
- Necessità di basse dosi di levo-tiroxina;
- Pattern ecografico “favorevole” (volume, ecostruttura, ecogenicità).

Ipotiroidismo subclinico: *definizione*

Un insieme di condizioni caratterizzate da livelli sierici di TSH aumentati, in presenza di normali valori di ormoni tiroidei circolanti con una sintomatologia clinica *apparentemente* assente.

Altre terminologie impiegate:

- Ipotiroidismo compensato
- Ipotiroidismo latente
- Ipotiroidismo minimamente sintomatico
- Ipotiroidismo preclinico
- Ipotiroidismo biochimico
- Sindrome di limitata riserva tiroidea

Soggetti a “rischio” in età pediatrica:

Con malattie autoimmuni:

- Diabete mellito tipo 1
- Malattia celiaca
- Poliendocrinopatie
- Malattie non organo-specifiche

Con predisposizione genetica:

- Sindrome di Turner
- Sindrome di Down
- Sindrome di Klinefelter
- Sindrome di Williams

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

Epidemiologia

Più frequente nel sesso femminile e nelle zone a carenza iodica.

Prevalenza:

- Nella popolazione generale: 4-10% (più frequente in gravidanza)
- Nella popolazione anziana: 7-26%
- Nella popolazione pediatrica: ____?? [più frequente in età neonatale (ad esempio: ipertireotropinemia transitoria) e negli SGA]

Da rilevare che nell'adulto:

- Il 50-80% dei soggetti presenta positività per gli anticorpi anti-tireoperossidasi;
- Il gozzo ha una incidenza due volte superiore rispetto alla media della popolazione.

Condizioni caratterizzate da livelli sierici di TSH superiori alla norma in presenza di normali ormoni tiroidei circolanti con una sintomatologia clinica *apparentemente* assente.

1° Problema (immediato): il laboratorio:

Quando sono normali (o elevati) i livelli di TSH?

Risposta (classica): quando supera di almeno **2 DS** il valore medio di riferimento oppure il **97°** percentile

Messaggio. Nell'eseguire i confronti tra metodiche e laboratori diversi: esprimere sempre il valore del TSH in **N**, ottenuto dal rapporto tra il valore in esame ed il limite superiore di normalità.

“Nuovi” limiti di normalità del TSH

Comunque, l'impiego, ormai quasi ubiquitario, di metodiche di dosaggio ultrasensibile, permette di uniformare i vari laboratori e potrebbe consentire di riferirsi ad un valore fisso di TSH.

Volzke H *et al.* hanno studiato 4298 casi (da 20 a 79 anni), in assenza di alterazioni ecografiche tiroidee e in zone a sufficiente apporto iodico, definendo come normali i valori del TSH compresi tra 0,25 a 2,12 μ U/ml.

[Reference intervals of serum thyroid function tests. Thyroid. 2005; 15: 279-85]

Analogamente: Baskin *et al.*, 2002, Stathatos and Wartofsky, 2002; Lee, 2003; Haugen, 2003; Stephens, 2004.

Ipotiroidismo Subclinico

“Mantenimento” dei limiti “classici” di normalità del TSH

The thyrotropin reference range
should remain unchanged

Surks *et al*; JCEM 2005.



Limite superiore:
4,2 μ U/ml

Is there a need to redefine the
upper normal limit of TSH?

Brabant *et al*; EJE 2006.



Limite superiore:
4 μ U/ml

SECREZIONE DEL TSH

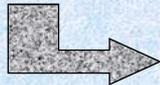
- Si deve inoltre tenere presente che esiste un ritmo circadiano del TSH, con un picco nelle prime ore della notte, dopo l'addormentamento ed un nadir nel pomeriggio.
- Inoltre la secrezione del TSH è pulsatile, con intervalli di 1-2 ore, influenzata dall'ambiente.
- Un valore border-line dovrebbe sempre essere ripetuto almeno dopo due settimane per essere sicuri della sua affidabilità.

2° Problema: la persistenza/transitorietà

Ipotiroidismo Subclinico

Fase iniziale di un quadro clinico che può evolvere verso l'insufficienza tiroidea vera e propria.

3-18% dei casi/anno



Forma transitoria

Ricercarne sempre le cause e ripetere sempre il prelievo con FT₄ per conferma almeno 2 settimane dopo.

Se il TSH risulta normale, è opportuno monitorare ogni 6-12 mesi per parecchi anni (Col *et al*, 2004)

• valori di TSH più elevati

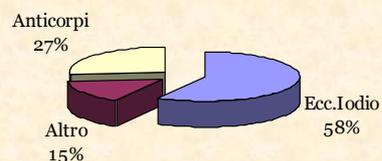
Ipotiroidismo Transitorio

Programma di Screening
 Emilia-Romagna 27.282 campioni

Uso disinfettanti iodati (Iodopovidone; I: 10 mg/ml)	TSH > 10 µU/ml
Parti cesarei (4 centri; 4.791 campioni)	1,0 %
Saltuario (16 centri; 9.731 campioni)	1,8 %
Regolare (4 centri ; 1.562 campioni)	5,0 %
Disinfezione del cordone ombelicale e capezzolo (1 centro; 205 campioni)	25,8%

Cassio *et al*, Ann Ist Sup San 1998

Gruppo di studio SIEDP
 (Weber *et al*., Arch Dis Child, 1998)



Ipotiroidismo Subclinico

Cause di forme transitorie

- Tiroiditi subacute
- Tiroiditi autoimmuni giovanili
- Malattie non tiroidee
- Stress fisici
- Obesità
- Sleep-deprivation
- Effetto Wolf-Chaikoff

Attenzione alle forme apparentemente transitorie:

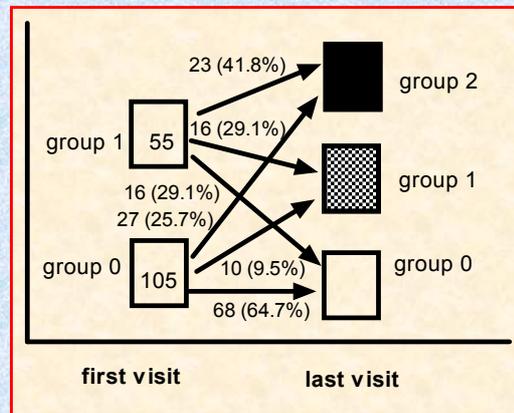
Ipertireotropinemia transitoria allo screening
neonatale (Calaciura F. *et al*, 2002)

Attenzione alle forme transitorie da farmaci:

- Farmaci:
Fenilbutazone, furosemide, litio, interferone
- Iodio:
Farmaci, mezzi di contrasto, alimenti
- Dopamino-antagonisti:
Metoclopramide, domperidone

3° Problema: la evolutività

Tiroidite autoimmune giovanile: la storia naturale



Dopo 5 anni di follow-up, più del 50% dei pazienti è rimasto o è diventato **eutiroidico**

Radetti G *et al*, J Pediatr, 2006

THE NATURAL HISTORY OF THE HYPERTHYROTROPINEMIA OF CHILDREN BORN PREMATURELY

A.Y.Leitner*, MD, F.Pellegrini*, P.Beck-Peccoz, P. Wanker, L.Persani, and G.Radetti

Objective: To follow-up their thyroid function, volume and structure and to investigate the possible influence on growth, IGF-I, lipid profile or insulin sensitivity.

Design and setting: A longitudinal evaluation of a cohort of children born prematurely and followed-up in one centre of pediatric endocrinology.

Participants: 72 children (26 AGA and 46 SGA) born prematurely (33.2 ± 2.2 wks) evaluated at the age of 7.6 ± 2.3 years (phase 1) and at the age of 11.4 ± 2.3 years (phase 2).

Main Outcome Measures: TSH, ft3, ft4, TPO-Ab, TG-Ab and thyroid ultrasound.

JEI, 2011

TSH

- Una causa oggi dimostrabile di aumento del TSH è costituito dalla **mutazione del recettore del TSH**, geneticamente determinata.
- La mutazione genetica causa una conformazione spaziale alterata del tireorecettore che richiede, al fine di poter svolgere la propria attività, dei valori più elevati di TSH che garantiscono, in questo modo, un condizione di eutiroidismo.
- Ricercare nei genitori l'ipertireotropinemia.
- Da non trattare.

Opinioni a Confronto

American Association of Clinical Endocrinologists,
American Thyroid Association and Endocrine Society

Surks *et al* (JAMA, 2004)
Subclinical thyroid disease:
scientific review and guidelines
for diagnosis and management.
Review.

Terapia per TSH > 10 µU/ml **SI**
Per TSH tra 4,5 e 10 µU/ml **NO**

Gharib H *et al* (JCEM 2005)
Consensus Statement: Subclinical
thyroid dysfunction: a joint
statement on management from
the AACE, ATA and ES

Terapia per TSH > 10 µU/ml **SI**
Per TSH tra 4,5 e 10 µU/ml **SI**

Helfand (Ann Inter Med, 2004)
Screening for subclinical thyroid
dysfunction in non-pregnant adults: a
summary of the evidence for the US
Preventive Services Task Force

Manca l'evidenza di beneficio, ma
manca anche l'evidenza di una
mancanza di beneficio (Ringel e
Mazzaferri, JCEM 2005)

Ricerca degli indici di malattia

- Rischio cardio-vascolare
- Alterazioni neurologiche/neurocomportamentali
- Aspetti auxologici

Indici di malattia I. Rischio cardio-vascolare

Può essere determinato da due variabili:

1. Cambiamento nell'emodinamica cardio-vascolare
2. Aumentato rischio di atero-sclerosi

TSH e funzione ventricolare sinistra

- Tromsø study: 204 esaminati, suddivisi a seconda del valore di TSH: (< 0,5, 0,5-3,49, and 3,50-10 mIU/l), tutti con valori di FT₄ e FT₃ nella norma.
- Valutati ecograficamente vs i controlli: massa e funzionalità ventricolare sinistra
- Conclusioni: i soggetti con ipotiroidismo subclinico hanno una funzionalità cardiaca perfettamente normale.

Iqbal A et al, JCEM 2007

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi nell'ipotiroidismo

1. Dislipidemia con profilo lipidico aterogeno
 - Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, da alterazione della CETP e della lipasia epatica (Duntas, 2002) e riduzione della espressione del recettore epatico delle LDL (Palmieri, 2004);
 - Riportato l'aumento delle LDL, delle VLDL e della lipoproteina(a);
 - Tali alterazioni sono presenti soprattutto se i livelli di TSH superano 10 µU/ml e, soprattutto, in presenza di insulino-resistenza;

Nota. È stato calcolato che per l'aumento di 1 µU/ml di TSH, il colesterolo totale aumenta di 3,5 mg/dl nelle donne e di 6,2 mg/dl negli uomini.
2. Scarso rilievo delle omocisteina (Atabek *et al*, 2003).
3. Alterazioni dei parametri della coagulazione per una latente ipercoagulabilità;
4. Alterati livelli di proteina C-reattiva.
5. Alterata funzione endoteliale.

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

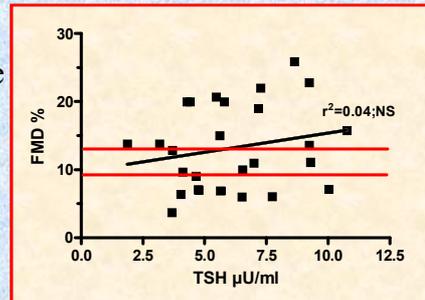
2. Aumentato rischio di atero-sclerosi da alterazione della funzione endoteliale

Una alterazione della funzione endoteliale, per una ridotta disponibilità di ossido nitrico può determinare anche una aumentata prevalenza della ipertensione arteriosa (Biondi and Klein, 2004)

In età pediatrica

Nessuna correlazione tra funzione endoteliale e valori di TSH

In adulti, Fernandez-Real *et al* (2006) dimostrano una correlazione tra TSH e funzione endoteliale e Dargre *et al* (2007) una alterata funzione nell'ipotiroidismo subclinico.



Radetti G. *et al*, Maggio 2007

There have been studies suggesting that screening for thyroid dysfunction is cost effective [139]. The American Thyroid Association recommends that adults be screened for thyroid dysfunction by measurement of the serum TSH concentration, beginning at age 35 years and every 5 years thereafter [140]. On the other hand, the U.S. Preventive Services Task Force concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routine screening for thyroid disease in adults [141].

The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2011, 5, 76-84

C.V. Rizos, M.S. Elisaf and E.N. Liberopoulos*

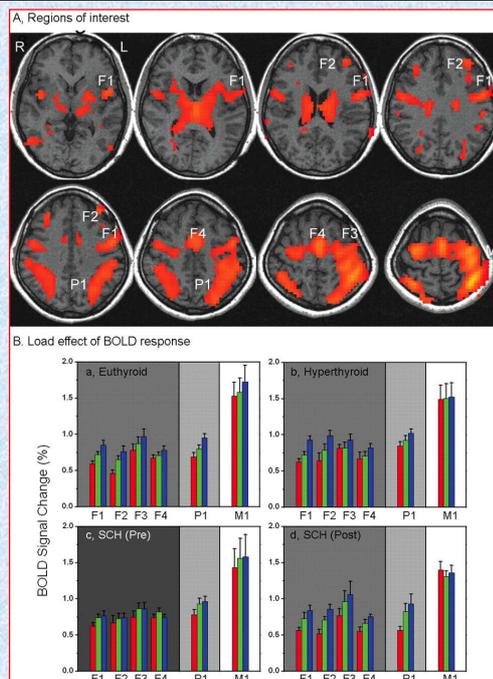
Alterazioni neurocomportamentali

Gli ormoni tiroidei giocano un ruolo cruciale nella mielinizzazione del sistema nervoso centrale (ad esempio: ipotiroidismo congenito, cretinismo sporadico)

In soggetti adulti sono stati riportate:

- Disfunzione cognitive
- Depressione
- Instabilità psico-emotiva

Zhu *et al* (2006) hanno dimostrato nei soggetti adulti usando la RM funzionale che nell'ipotiroidismo subclinico è alterata l'area della memoria.



Alterazioni neurocomportamentali in età pediatrica

Table 3: Adjusted differences in mean cognitive assessment scores by thyroid status among adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94

	n	Arithmetic		Reading		Block Design		Digit Span	
		Mean Difference	SE						
Subclinical hyperthyroidism	30	-0.05	1.14	-0.54	1.19	-0.12	0.95	-0.17	1.10
Subclinical hypothyroidism	22	1.14	1.22	2.20**	0.59	2.34**	0.77	0.95	0.65
Euthyroid	1702	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference

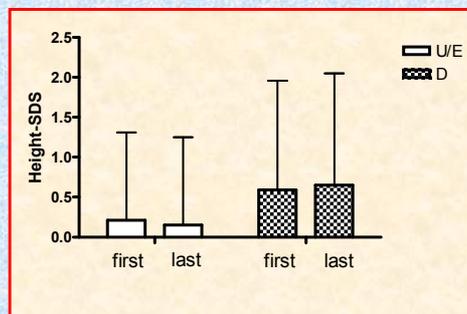
Mean difference was derived from the general linear model with adjustment for age, sex, ethnicity/race, poverty income ratio, test language, and examiner using SPSS Complex Sampling.
 n, Sample size. SE, Standard error. **, p < 0.05

In soli 11 soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico è stato riportato che la terapia con levotiroxina non migliora lo stato neuropsicologico.

(Aijaz NJ *et al*, 2006)

Aspetti auxologici

Non esistono dati che indicano che i soggetti con ipotiroidismo subclinico possano avere un deficit accrescitivo



Radetti G *et al*, J Pediatr, 2006

Obiettivi del trattamento

La somministrazione di levotiroxina deve:

- Prevenire o correggere il rischio cardiovascolare
- Migliorare la qualità di vita, attraverso la riduzione dei disturbi cognitivi, psichici o muscolari.

È obbligatoria nelle gravidanze per le alterazioni che può indurre nel nascituro.

Effetti positivi riportati del trattamento con levotiroxina sodica in soggetti adulti

- Sintomi
- Test psicometrici
- Funzione muscolare, EMG
- Colesterolo totale e LDL
- Progressione delle placche aterosclerotiche
- Funzione cardiovascolare
- Disfunzione endoteliale

Al contrario, non esistono a tutt'oggi dati che dimostrino l'efficacia del trattamento con levotiroxina sodica in età pediatrica

L'obesità è Frequentemente Associata a Modificazioni della Funzionalità della Ghiandola Tiroidea

468 bambini obesi e 52 bambini normopeso di pari età

109 bambini obesi presentavano alterazioni della funzionalità tiroidea (nessuna differenza per sesso e sviluppo puberale)

TSH correlava positivamente con BMI-SDS

6 mesi dopo modificazione dello stile di vita 27 pazienti obesi presentavano una normalizzazione della funzionalità tiroidea ed una r

non necessario trattamento con l-tiroxina

Una patologia di ipotiroidismo non rappresenta la causa dell'alto tasso subclinico nei pazienti obesi
Eur. J. Endocrinol 160; 2009



Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de Marzo de 2013 . SIMA - ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

Subclinical Hypothyroidism (Review), ADC 2011

- Nella popolazione pediatrica con ipotiroidismo subclinico, nella maggior parte dei bambini i livelli di TSH inferiori a 10 mcg/ml tendono a normalizzarsi senza alcun trattamento, oppure può persistere un lieve incremento del TSH.
- Tuttavia, è opportuno un periodico controllo per individuare quei soggetti che possono evolvere verso l'ipotiroidismo.

O'Grady & Cody

Ipotiroidismo Subclinico

Quando trattare con levotiroxina

1° gruppo:

Tutti i soggetti con valori di TSH superiori a
2 N (ossia superiori a **8-10** $\mu\text{U/ml}$)

Motivazioni

Gravità: è una condizione sicuramente sintomatica.

Evolutività: per la inevitabile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Quando trattare con levotiroxina

2° gruppo:

Alcuni soggetti con
valori di TSH compresi tra 1,5 e 2 N (ossia
tra **6/7,5** e **8/10** $\mu\text{U/ml}$)

Quando:

- Alto titolo di anticorpi
- Alterazioni significative ecografiche (alto *score*)
- Gozzo importante
Soprattutto se in corso di malattie autoimmuni.

Motivazioni

Gravità: è una condizione che può essere sintomatica;
Può influenzare negativamente la malattia di base.

Evolutività: per la probabile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Quando trattare con levotiroxina

3° gruppo:

Alcuni rari soggetti con valori di TSH compresi tra 1 e 1,5 N (ossia tra 4/5 e 6/7,5 μ U/ml)

Quando:

- Alto titolo di anticorpi
 - Alterazioni significative ecografiche (alto *score*)
 - Gozzo importante
 - Rapida evolutività
- Soprattutto se in mal. autoimmuni

Motivazioni

Gravità: è una condizione che potrebbe essere sintomatica;
Potrebbe influenzare negativamente la malattia di base.

Evolutività: per la possibile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Quando trattare con levotiroxina

4° gruppo:

I soggetti con valori di TSH normali.

Quando:

Solo a scopo di studio

Motivazioni:

In protocolli ben codificati

Quando **NON** trattare con levotiroxina

- TSH normale
- TSH compreso tra 1 e 2 N, in assenza di:
 - sintomatologia clinica;
 - gozzo;
 - alterazioni ecografiche,
 - evolutività;soprattutto in presenza di diagnosi certa
(alterazione recettore TSH, SGA, obesità, ecc)

Motivazioni

Gravità: perchè il trattamento può avere effetti collaterali

Evolutività: perché può impedire di valutare l'evoluzione naturale della malattia

Noduli tiroidei

Perchè vengono diagnosticati

- Segni clinici
- Screening (follow-up di una tireopatia già nota)
- Casualmente

- Noduli sono presenti nel 1.8% di ragazzi fra 11 e 18 anni
- Meno dell'1% è maligno
- Frequenze più elevate (2-40%) rappresentano *bias* da popolazioni selezionate a rischio

Frekuensi di neoplasia nei noduli sottoposti ad agoaspirazione: Soggetti pediatrici

Series	No.	Sex		Age	FNA results				Overall malignancy rate
		M	F		Benign	Malign	Suspicious	Insufficient	
Arda <i>et al</i>	46	9 (19%)	37 (81%)	9	38 (82%)	3 (7%)	3 (7%)	2 (4%)	7%
Al-Shaikh <i>et al</i> ⁷	41	35 (85%)	6 (15%)	13	30 (73%)	2 (5%)	6 (15%)	3 (7%)	5%
Khurana <i>et al</i> ⁶	57	11 (19%)	46 (81%)	17	36 (63%)	7 (12%)	14 (25%)	0	25%
Lugo-Vicente <i>et al</i> ⁵	24	4 (17%)	20 (83%)	15	11 (61%)	2 (11%)	2 (11%)	3 (17%)	21%
Degnan <i>et al</i> ⁴	18	4 (22%)	14 (78%)	14	7 (41%)	2 (12%)	7 (41%)	1 (6%)	33%
Raab <i>et al</i> ³	57	8 (14%)	49 (86%)	13	51 (77%)	4 (6%)	8 (12%)	3 (5%)	18%

Arda IS *et al.* Arch Dis Child 2001

Primo Approccio

- Storia clinica: tempo di comparsa, malattia tiroidea nota? Familiarità?
- Genetica: MEN 2, S. Gardner, S. Cowden?
- Esame clinico: gozzo, caratteristiche fisiche
- Segni di ipertiroidismo?
- Ormoni tiroidei?

Valutazione strumentale

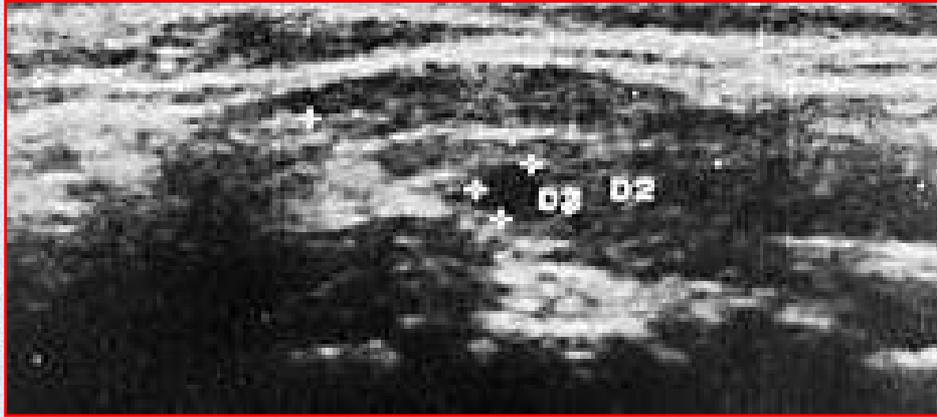
- Ecografia:
 - Nodulo singolo
 - Gozzo multinodulare
 - Colloide/siero/solido
 - Coesistenza di una tiroidite
 - Caratteri di benignità/malignità

L'indagine ecografica

L'**ecografia** è l'unica tra le metodiche di diagnostica per immagini che si è estesa oltre le strette competenze radiologiche, essendo ormai entrata nella **pratica clinica quotidiana** di molte branche specialistiche:

1. Per la semplicità della apparecchiatura richiesta;
2. Per la immediatezza delle immagini;
3. Per la non invasività del metodo;
4. Per la innocuità della tecnica.

I “Noduli”



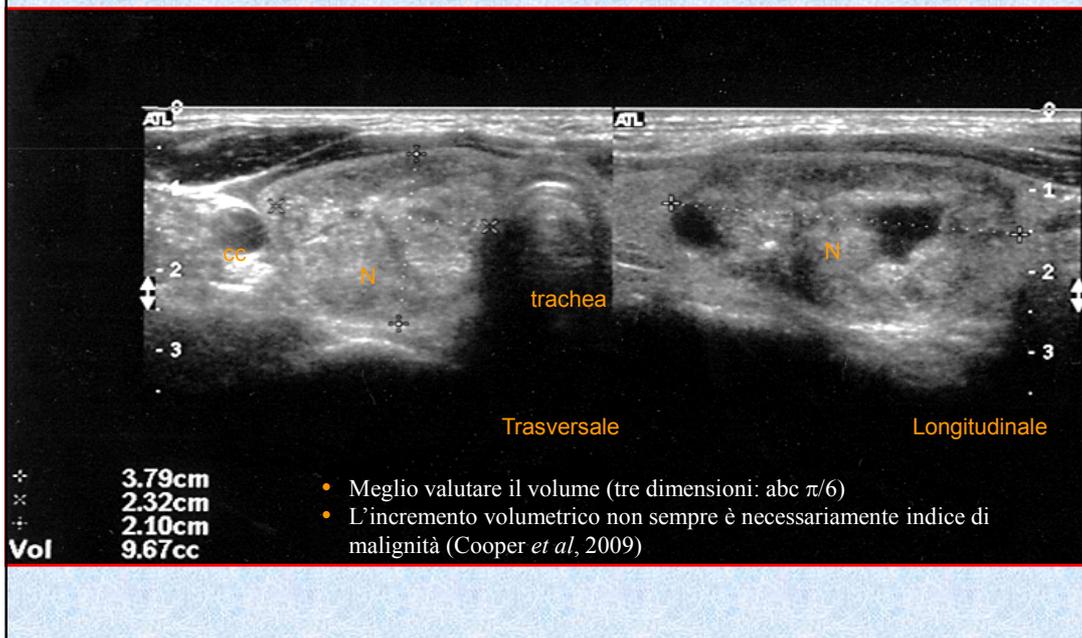
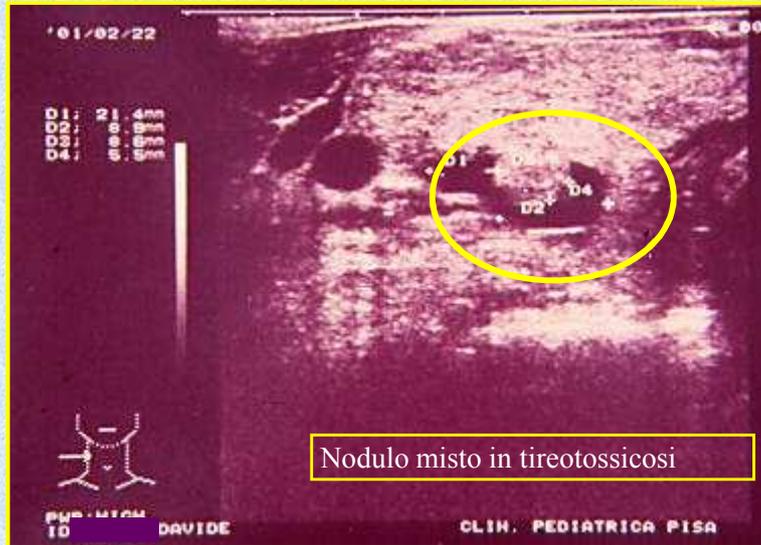
Lump

I Noduli



Noduli o pseudonoduli?

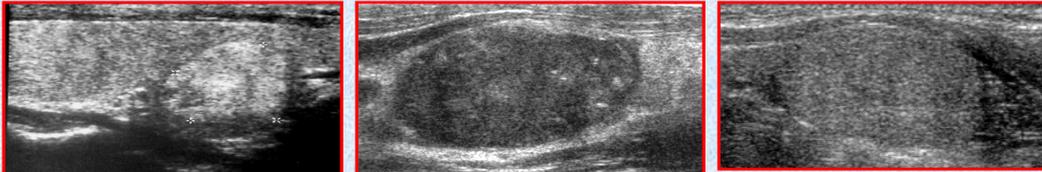
I Noduli



I caratteri sospetti di malignità dei noduli tiroidei

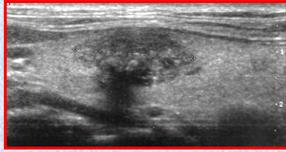
- L'unicità
- L'ecostruttura ipoecogena
- La presenza di microcalcificazioni
- L'assenza di alone o la sua incompletezza
- La mancanza di definizione dei margini
- L'ipervascolarizzazione centrale
- "Taller than wide"

I caratteri sospetti di malignità: l'*Ecogenicità*



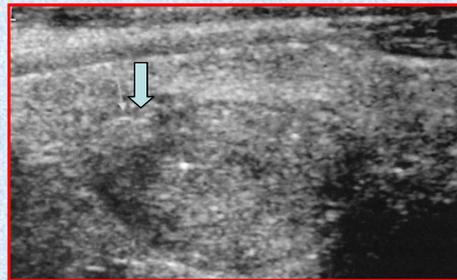
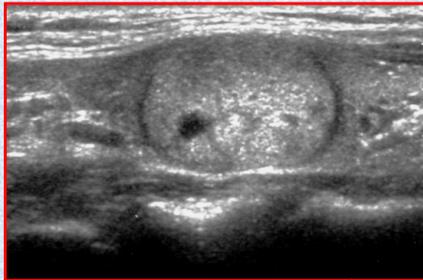
- I noduli iperplastici tendono ad essere iperecogeni o isoecogeni
- Gli adenomi follicolari sono isoecogeni, mentre i non follicolari sono ipoecogeni
- L'86,7% dei carcinomi papillari è **ipoecogena**

I Caratteri Sospetti di Malignità: *le Calcificazioni*



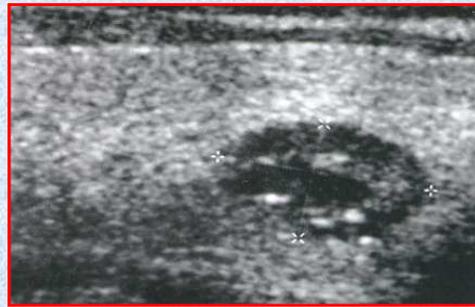
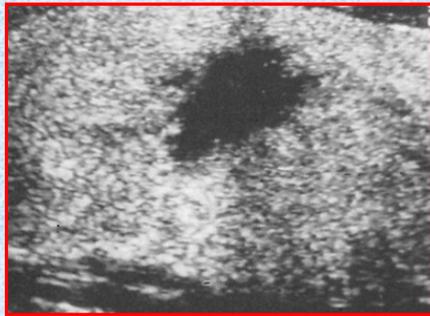
- Macrocalcificazioni: zone iperecogene grossolane seguite da cono d'ombra.
- Microcalcificazioni (“a spruzzo di calce”): foci ecogeni puntiformi solo raramente associati a cono d'ombra.
- Frequenti nei carcinomi papillari (*corpi psammomatosi*) e nei carcinomi midollari (*sostanza amiloide*).
- Al contrario, le calcificazioni periferiche (“a guscio d'uo-vo”), tipiche delle forme multinodulari di lunga data, sono un probabile carattere di benignità.

I Caratteri Sospetti di Malignità: *l'Alone Ipoecogeno*



- L'alone ipoecogeno continuo è quasi unanimemente considerato un segno di benignità.
- Un nodulo con alone incompleto può corrispondere ad una neoplasia, per cui la sua completezza dovrebbe essere cercata sistematicamente.
- L'alone ipoecogeno è relativamente raro nel carcinoma papillare.

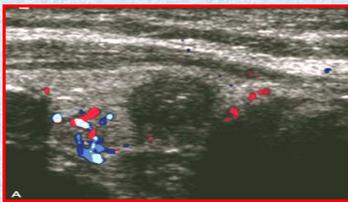
I Caratteri Sospetti di Malignità: *i Margini*



- I margini scarsamente definiti si trovano nel 60-79% dei casi di carcinoma papillare.
- Tuttavia carcinomi ben demarcati sono molto più frequenti di quanto si credesse in passato.

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

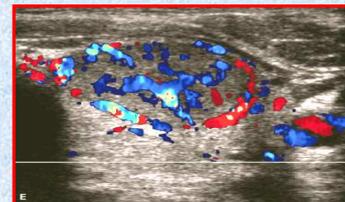
I Caratteri Sospetti di Malignità: *il Pattern Vascolare*



Tipo 1



Tipo 2



Tipo 3

Tipo di vascolarizzazione:

- 1: Assenza di segnale colore apprezzabile;
- 2: Presenza di segnale colore periferico;
- 3: Presenza di segnale colore marginal-mente e all'interno;
- 4: Segnale colore presente e diffuso in tut-ta la ghiandola.

I noduli di tipo 3 hanno un'elevata probabilità di essere maligni

Indici Ecografici Predittivi di Malignità nel Nodulo Tiroideo non Palpabile

	Sensibilità %	Specificità %	VPP %
Microcalcificazioni	29.0	95.0	33.0
Margini irregolari	74.2	80.8	24.0
Ipoecogenicità	87.1	43.4	11.4
Vascularizzaz. intranodulare	74.2	80.8	24.0
Nodulo solitario	32.7	92.5	66.7
Diametro > 10 mm	61.3	32.0	7.0

Papini E. *et al.*, JCEM, 87:1941, 2002

Fattori di Benignità di un Nodulo in Età Pediatrica (Contrari al Sospetto di una Neoplasia Tiroidea)

- Storia familiare di tiroidite autoimmune o di patologia tiroidea autoimmune
- Storia familiare di nodulo tiroideo benigno o di gozzo
- Sintomatologia di ipotiroidismo o di ipertiroidismo
- Dolore spontaneo o alla palpazione
- Nodulo soffice, liscio, mobile
- Gozzo multinodulare senza un nodulo predominante

Indici Ecografici Predittivi nel Nodulo Tiroideo

Le caratteristiche ecografiche sono predittive del rischio di malignità:

- Nodulo solido dominante
- Ipocogenicità
- Micro- e macro-calcificazioni
- Margini mal definiti
- Vascolarizzazione intra-nodulare
- Taller-than-wide

Ma nessuna delle singole caratteristiche ecografiche è da sola sufficiente a consentire di escludere o di diagnosticare una lesione maligna.

Tuttavia l'impiego in combinazione delle caratteristiche ecografiche consente di "stratificare" il livello di rischio.

Sonia Bastin *et al.*, Maggio 2009

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer.

- L'impiego della tecniche ecografiche può essere utilizzato per stratificare il rischio di malignità nei noduli tiroidei.
- Rappresenta un ulteriore aiuto nella diagnosi di malignità se usato congiuntamente con l'agoaspirato.

Sipos JA (Columbus) Thyroid, Dicembre 2009

TABLE 3. DEFINITION OF THE 12 INDEPENDENT VARIABLES
USED IN THE EQUATION TO CALCULATE
THE LOGIT OF MALIGNANT THYROID NODULE

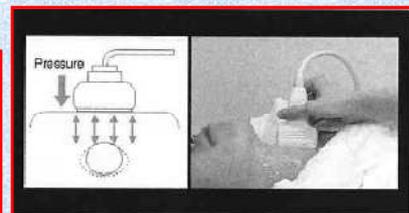
Independent variable	Ultrasonographic feature
X ₁	Shape: taller = 1, wider = 0
X ₂	Perinodular halo: presence = 1, absence = 0
X ₃	Well circumscribed: presence = 1, absence = 0
X ₄	Microlobulation: presence = 1, absence = 0
X ₅	Infiltrative margin: presence = 1, absence = 0
X ₆	Marked hypoechoic: presence = 1, absence = 0
X ₇	Hypoechoic: presence = 1, absence = 0
X ₈	Homogeneous echotexture: presence = 1, absence = 0
X ₉	Mainly cystic: presence = 1, absence = 0
X ₁₀	Solid: presence = 1, absence = 0
X ₁₁	Microcalcification: existence = 1, absence = 0
X ₁₂	Lymph node: abnormal = 1, normal = 0

$$z = -2.862 + 0.581X_1 - 0.481X_2 - 1.435X_3 + 1.178X_4 + 1.405X_5 + 0.700X_6 + 0.460X_7 + 0.648X_8 - 0.715X_9 + 0.463X_{10} + 1.964X_{11} + 1.739X_{12}$$

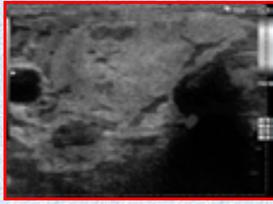
Park *et al*, Nov 2009

Nuova Tecnica Ecografica: l'Elastografia

- **Elastografia:** nuova tecnica in ecografia per individuare la presenza di una eventuale malignità nei noduli tiroidei.
- La elastografia fornisce una stima della resistenza del tessuto misurando l'entità della distorsione del fascio degli ultrasuoni sotto l'applicazione di una forza esterna.
- La pressione applicata è standardizzata attraverso una misurazione *real-time*, visualizzata su una scala numerica.
- L'immagine dell'elastogramma viene visualizzata in una immagine B-mode su una scala a colori: ros-sa-gialla-verde indica la maggiore "elasticità" (ad esempio, i tessuti molli); il blu indica la assenza di elasticità (ad esempio, le componenti più "dure")



(T. Rago *et al*, 2007)

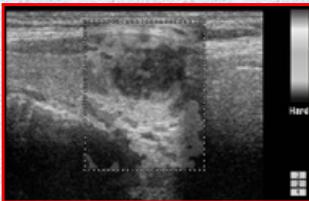


Elastografía



US convencional

Elasticità 1

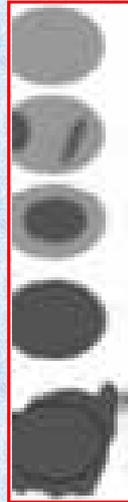


Elastografía



US convencional

Elasticità 5



Elastografia

*Il punteggio:
1-5*

Ueno and Ito, 2004

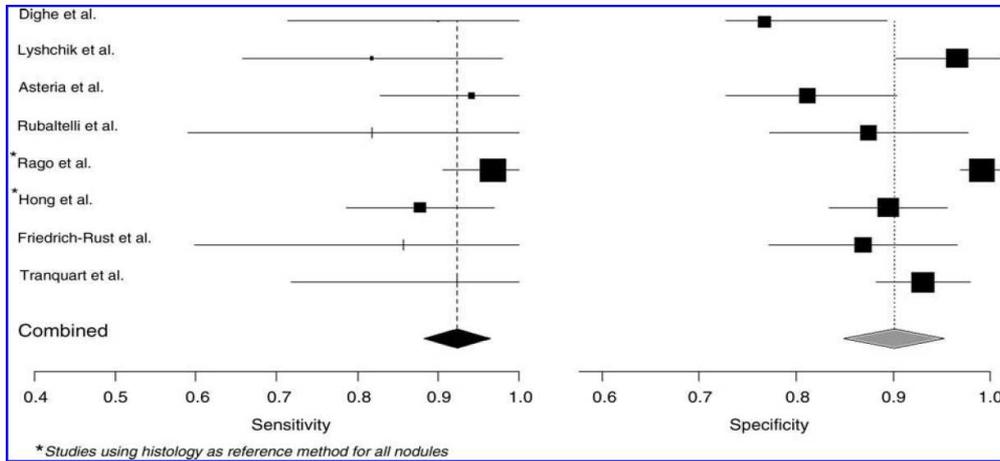
THYROID
Volume 20, Number 10, 2010
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2010.0079

Real-Time Elastography for the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Meta-Analysis

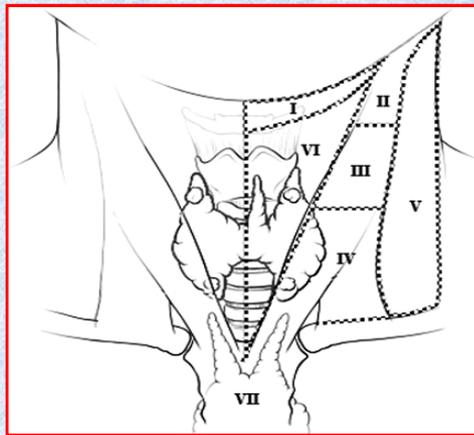
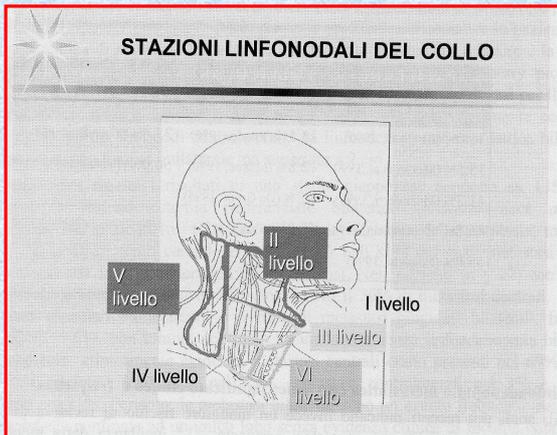
Jörg Bojunga,¹ Eva Herrmann,² Gesine Meyer,¹ Sonja Weber,¹ Stefan Zeuzem,¹ and Mireen Friedrich-Rust¹

META-ANALYSIS OF RTE FOR THYROID NODULES

114



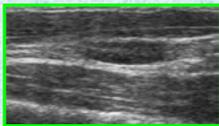
STAZIONI LINFONODALI DEL COLLO



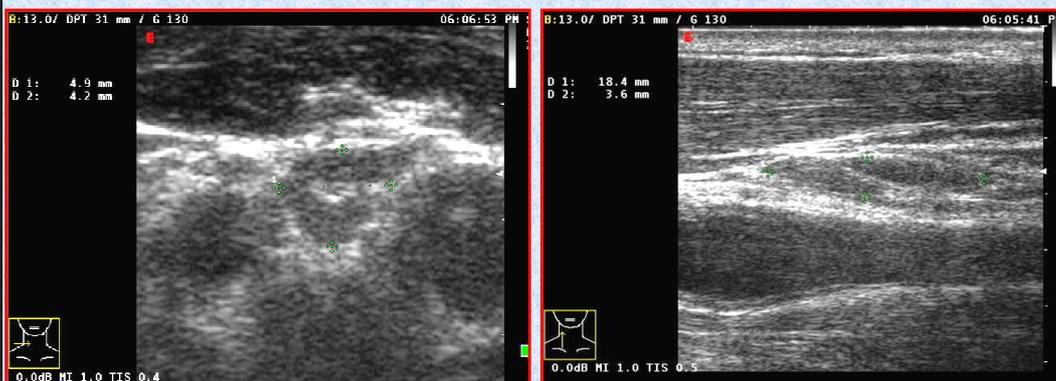
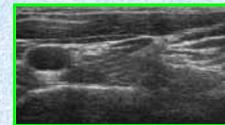
Linfonodi "Patologici" Caratteristiche Ecografiche

- **Dimensioni:** asse minore $\geq 5-8$ mm
- **Forma:** rotondeggiante con rapporto asse maggiore/asse minore ≤ 2 (1,5)
- **Ecogenicità:**
 - Ipocogeni (maggiormente rispetto al muscolo)
 - Iperecogeni/parenchimatosi
 - cistico
- **Ilo iperecogeno:** assente
- **Calcificazioni:** micro o puntate
- **Pattern vascolare:** periferico/diffuso intralesionale

Ahuja & Ying., Clin Radiol. 2003

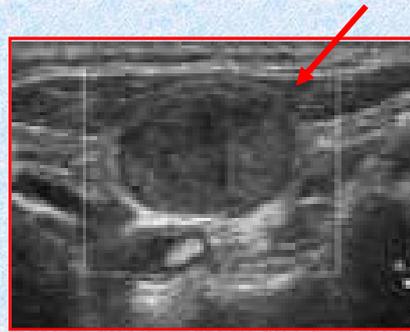
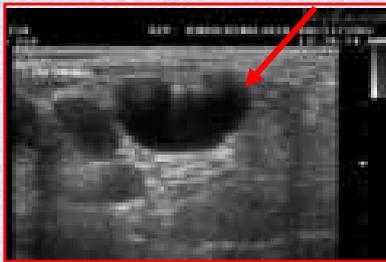
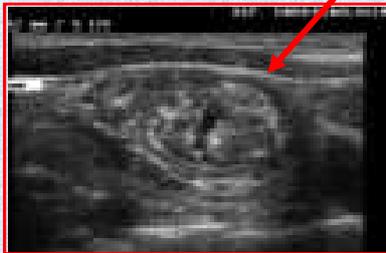


Linfonodi "Non Patologici"



Dimensioni esigue, forma ovalare, ilo iperecogeno visibile,
ecostruttura omogenea

Linfonodi "Patologici"



L'agoaspirato

Quali noduli sottoporre ad FNAB?

A) I noduli > 1 cm

B) I noduli < 1 cm (ma > 0,5 cm) con:

- criteri ecografici di sospetto
- fattori di rischio per carcinoma (familiarità, post-irradiazione, calcitonina elevata...)
- noduli che aumentano di volume durante monitoraggio
- Noduli ^{18}F FDG-PET-positivi (*Rischio malignità: 33%*; (ATA, 2009)

ATA/ETA/AME

Valore diagnostico dell'agoaspirato nel bambino

- Sensibilità FNAB 95 %
- Specificità FNAB 86,3%
- Accuratezza diagnostica FNAB 90,4 %



...FNAB is a safe technique even in childhood and adolescence, offering the best sensitivity, specificity, and accuracy in detecting malignancy.

Corrias A. et al., JCE&M 2001; 86: 4644-8.

Categorie diagnostiche (FNAB)

Tir 1 Non diagnostico (inadeguato o non rappresentativo)

Tir 2 Negativo per cellule maligne (benigno)

Tir 3 Tutte lesioni follicolari (lesione indeterminata)

Tir 4 Sospetto di malignità

Tir 5 Positivo per cellule maligne (rischio maggiore del 95%)

British Thyroid Association, 2002

Bet 1 Non diagnostico (insoddisf.)

Bet 2 Negativo per cellule maligne (benigno)

Bet 3 Atipia o lesione follicolare di significato indeterminato (*rischio malignità: 5-15%*)

Bet 4 Neoplasia follicolare reale o sospettata (*r. mal: 15-30%*)

Bet 5 Sospetto di malignità (*rischio malignità: 60-75%*)

Bet 6 Positivo per cellule maligne (*rischio malignità: 97-99%*)

Ali & Cibas, 2009

Nodulo a “lesione follicolare”

(2-25% dei casi pediatrici)

Lesione nodulare singola con capsula ben delimitata dal tessuto tiroideo circostante

- Macrofollicolare
- Microfollicolare
- A cellule di Hurthle
- Adenoma embrionale

Difficile diagnosi differenziale all'esame citologico tra carcinomi follicolare e adenomi follicolari:

- la distinzione è solo istologica con la dimostrazione di invasione capsulare e vascolare

Il carcinoma follicolare è comunque meno frequente in età pediatrica.

Scintigrafia Tiroidea

- Caratterizzazione funzionale del nodulo:
 - * nodulo caldo
 - * nodulo freddo
 - * nodulo tiepido
- Identificazione dei noduli in sede mediastinica
- Follow-up nel paziente operato (identificazione di metastasi)

Il Rilievo Scintigrafico

- La scintigrafia in passato ha rivestito una importanza fondamentale sulla morfologia e sulla funzionalità del nodulo.
- È sempre stato considerato importante l'aspetto funzionale del nodulo.
- I noduli caldi sono il 3-20% e sono più frequenti nelle zone iodo-carenti.
- I noduli freddi sono oltre l'80% (ecograficamente: solidi, cistici, misti)
- I noduli freddi (avendo perso la capacità di captare iodio o tecnezio) sono da considerarsi più sospetti di malignità.
- Ma in realtà, risultano maligni:
 - Il 16% dei noduli freddi ("cold").
 - Il 9% dei noduli captanti ("warm").
 - Il 4% dei noduli ipercaptanti ("hot")

Scintigrafia Tiroidea

- La scintigrafia tiroidea deve essere eseguita in pazienti adulti con livelli di TSH inferiori alla norma:
 - ✓ per definire i noduli funzionanti e non funzionanti (soprattutto nel gozzo multi-nodulare).

ATA 2009

Ricerche Speciali su Agoaspirato:

Parte del materiale contenuto nel cono dell'ago viene lavato con soluzione fisiologica (1 ml) per la determinazione di:

- Tiroglobulina (Cr differenziato: metastasi linfatiche)
- Calcitonina (Cr midollare: loc. primitiva o meta linfatiche)
- Cromogranina A (Cr midollare: loc. primitiva o meta linfatiche)
- Paratormone (Localizzazione di paratiroide patologica)
- Galectina 3 (Carcinoma follicolare)

Markers biologici

THYROID
Volume 19, Number 12, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2009.0240

Molecular Diagnostics and Predictors in Thyroid Cancer

Marina N. Nikiforova and Yuri E. Nikiforov

Tumor type	Prevalence (%)
Papillary carcinoma	
<i>BRAF</i>	45
<i>RET/PTC</i>	20
<i>RAS</i>	10
<i>TRK</i>	<5
Follicular carcinoma	
<i>RAS</i>	45
<i>PAX8-PPARγ</i>	35
<i>PIK3CA</i>	<10
<i>PTEN</i>	<10
Poorly differentiated carcinoma	
<i>RAS</i>	35
β -Catenin (<i>CTNNB1</i>)	20
<i>TP53</i>	20
<i>BRAF</i>	20
<i>AKT1</i>	15
Anaplastic carcinoma	
<i>TP53</i>	70
β -Catenin (<i>CTNNB1</i>)	60
<i>RAS</i>	50
<i>BRAF</i>	20
<i>PIK3CA</i>	20
<i>PTEN</i>	>10
Medullary carcinoma	
Familial forms <i>RET</i>	>95
Sporadic <i>RET</i>	50

Jornadas de Actualización en Salud Integral del Adolescente . 15-16 de
 Marzo de 2013 . SIMA -ISALUD - SASIA . Buenos Aires . Argentina

Principali opzioni terapeutiche nei noduli tiroidei

- Follow-up
- Levo-tiroxina
- Chirurgia
- Radioiodio
- Alcolizzazione
- Laser

THYROID
Volume 20, Number 11, 2010
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2010.0189

Percutaneous Laser Ablation of Cold Benign Thyroid Nodules: A 3-Year Follow-Up Study in 122 Patients

Roberto Valcavi,¹ Fabrizio Riganti,¹ Angelo Bertani,¹ Debora Formisano,² and Claudio M. Pacella³

Minimally Invasive Endoscopic Thyroidectomy: a brief history...

1999	Miccoli	central neck access
2000	Shimizu	subclavicular access
2000	Ikeda	axillary access
2000	Ohgami	breast access
2001	Gagner	supraclavicular access

Minimally Invasive Thyroidectomy performed from a cervical approach:

- Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy (MIVAT) (Miccoli P, 1999)
- Endoscopic thyroidectomy from a subclavicular access (Gagner M, 2001)
- Endoscopic lobectomy through a lateral approach (Henry JF, 2006)

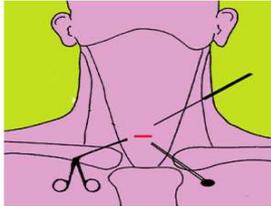
Minimally Invasive Thyroidectomy performed from an extra-cervical approach:

- Endoscopic Thyroidectomy performed through the axillary approach (Ikeda, 2000)
- Endoscopic Thyroidectomy performed through the breast approach (ABBA) (Ohgami, 2000)
- Various combinations of the breast and axillary approaches (Choe, 2007, Barlechner 2008, Lee 2009)

MIVAT

Minimally Invasive Video-assisted Thyroidectomy

- ✓ Unique central incision
- ✓ No insufflation
- ✓ Reusable instruments
- ✓ Energy



MIVAT: Preoperative indications

Low-volume benign thyroid diseases:

- Benign/Undetermined nodules < 3.5 cm **and**
- Thyroid volume (as estimated by US) < 25 ml

Malignant disease: "Low-risk" papillary thyroid cancer < 2 cm (without evidence of metastatic lymph-nodes)

Other indications: "prophylactic" surgery in RET gene mutation carriers, completion total thyroidectomy for thyroglossal duct carcinoma

Contraindications... ...when we started

ABSOLUTE	}	<ul style="list-style-type: none"> Large goiters Previous neck surgery Presence of suspicious lymph nodes Locally advanced carcinoma
RELATIVE	}	<ul style="list-style-type: none"> Previous neck irradiation Thyroiditis Graves' disease Short neck in obese patients

MIVAT: in Italy

Varese

Milano

Pietra Ligure

Parma

Pisa

Firenze

Roma

Napoli



Bolzano

Verona

Padova

Bologna

Rimini

Ancona

Bari

Foggia

Messina

MIVAT: The European Experiences



Germania

Irlanda

Gran Bretagna

Belgio

Francia

Austria

Spagna

Lettonia

Lituania

Polonia

Slovacchia

Serbia

Turchia

MIVAT: World Tour



China

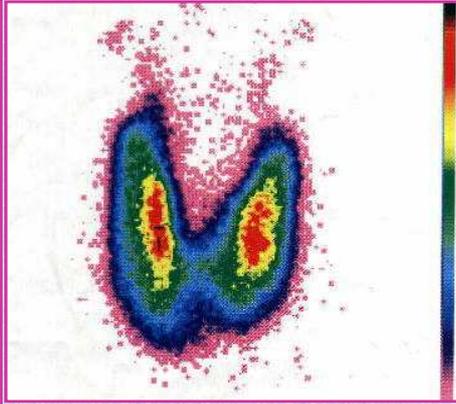
Korea

Japan

United States of America

Mexico

Brazil



Grazie per l'attenzione