

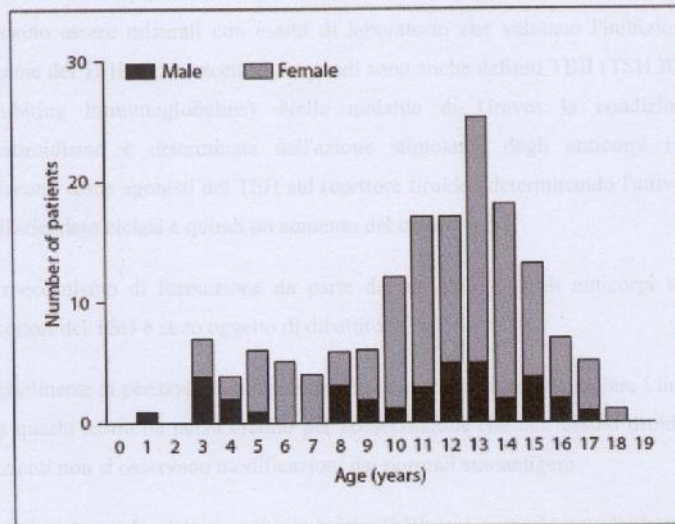
Iper-tiroidismo in età pediatrica e dell'adolescenza



Principali cause di tireotossicosi giovanile

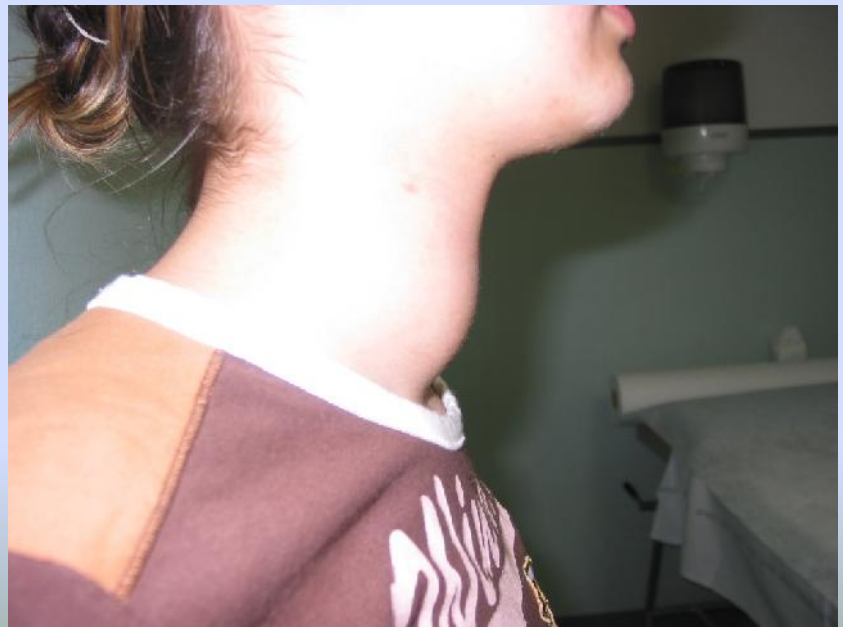
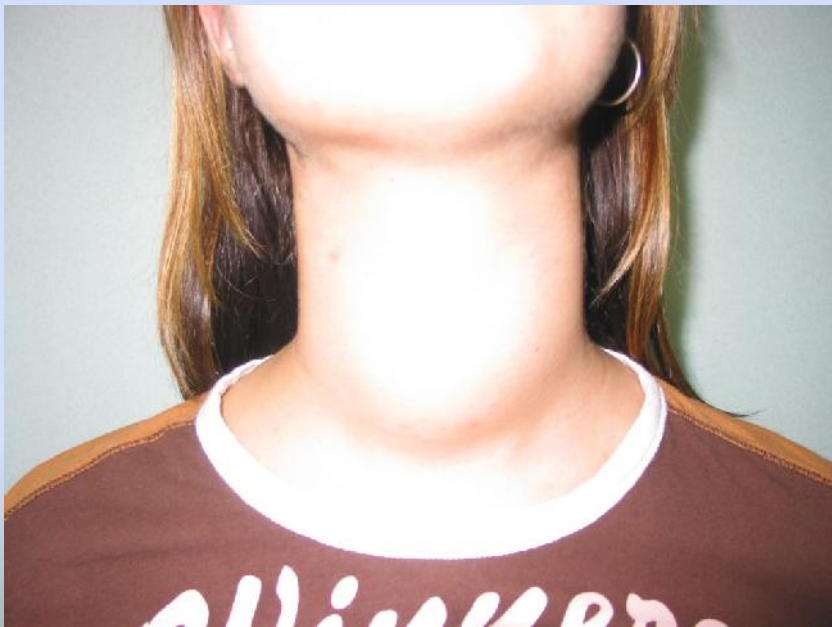
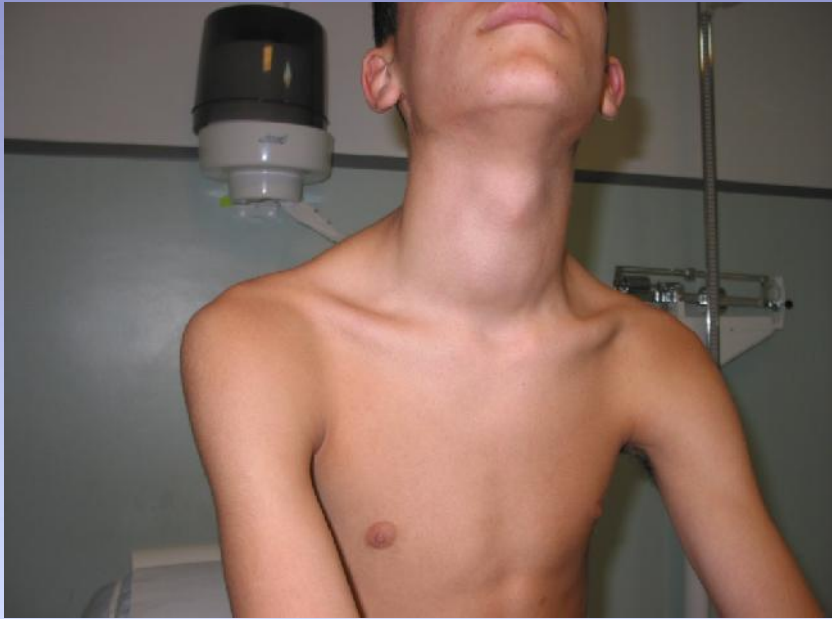
- Malattia di Flajani-Graves-Basedow
- Iper-tiroidismo neonatale
- Tiroidite acute e sub-acute
- Hashitossicosi
- Gozzo nodulare tossico
- Sind. McCune-Albright
- Ipersecrezione di TSH
- Jod-Basedow
- Tireotossicosi factitia
- Ectopia di tessuto tiroideo
- Struma ovarii (teratoma dell'ovaio)

Gozzo diffuso tossico (M. di Basedow)

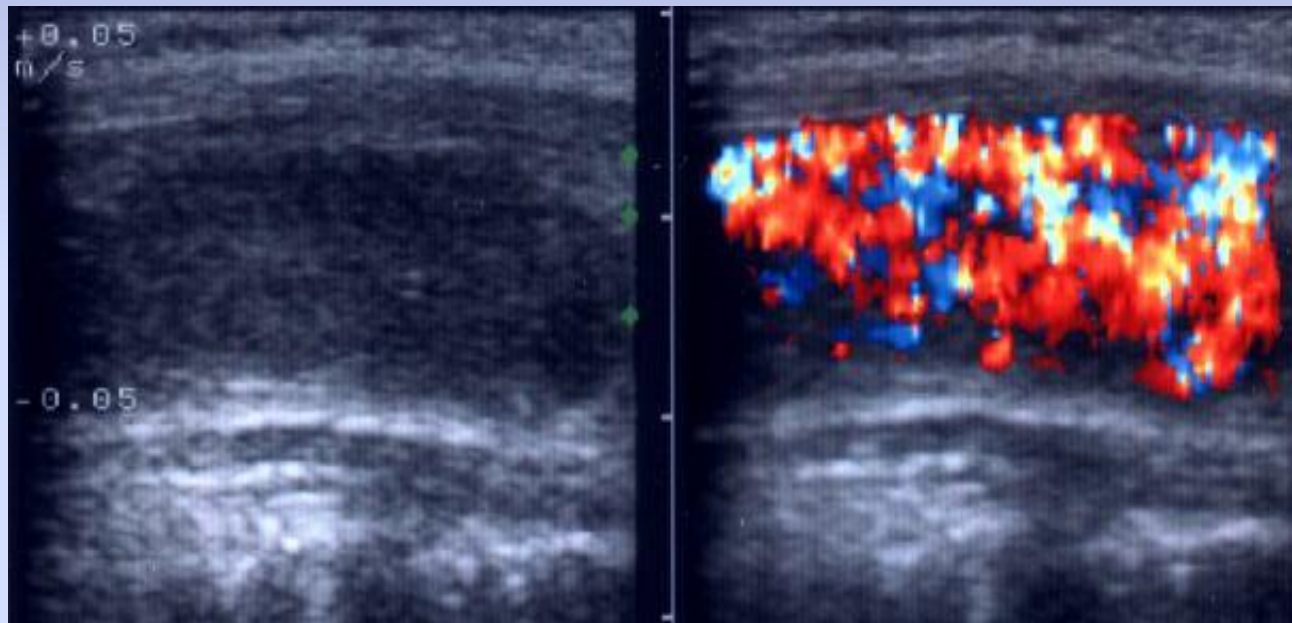


- Grafico 1: Distribuzione per età alla diagnosi di tireotossicosi in età pediatrica in 154 pazienti con malattia di Graves. La frequenza di questa condizione aumenta con l'età presentando un picco nell'adolescenza. Le femmine sono colpite più spesso dei maschi. (3)

- Causa più comune di ipertiroidismo in età pediatrica.
- **Epidemiologia:** 0,02 % dei bambini (1: 5000), 5% della patologia tiroidea giovanile, rapporto M/F 1/5, picco di incidenza nell'adolescenza.
- **Patogenesi:** patologia autoimmune caratterizzata dalla presenza di TRAb; interazione tra fattori genetici, endogeni ed esogeni con riduzione della funzione soppressoria dei linfociti T.
- **Quadro clinico:** nel bambino esordio clinico meno acuto rispetto all'adulto con disturbi emotivi, sonno agitato e scarsa attenzione accanto ai sintomi classici. Segni principali: aumento uniforme del volume tiroideo e oftalmopatia.
- **Diagnosi:**
- **Clinica,** dati obiettivi e anamnestici
- **Strumentale** con ecografia
- **Laboratoristica** con presenza di TSH soppresso, FT4, FT3, TRAb, a volte ATPO e ATG.



Ecodoppler tiroideo (M. di Basedow)



Gozzo diffuso tossico (M. di Basedow)

- Giappone: gli anticorpi nell'85% dei casi. (6)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA MALATTIA DI GRAVES, TIROIDITE LINFOCITARIA E ADENOMA TOSSICO: (5)

TECNICA DIAGNOSTICA	MALATTIA DI GRAVES	TIROIDITE LINFOCITARIA	ADENOMA TOSSICO
FT3/FT4	↑↑	↑	↑↑
TSII	↓	↓	↓
TRAb	++	+/-	-
AbTPO	+ / ++	++	-
Ecografia	Normale/ Patologica	Disomogenea, ipocogena	Nodo
Scintigrafia	Uniformemente ipercaptante	Disomogeneamente captante (aspetto sale/pepe)	Nodo ipercaptante

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI GRAVES IN ETA' PEDIATRICA

1.FARMACI ANTITIROIDEI (ATD)

- Inibiscono la sintesi di ormoni tiroidei e rappresentano di solito il trattamento iniziale
- I più usati sono il Metimazolo (MMI) e il Propiltiouracile (PTU) con tale dosaggio iniziale:
MMI: 0,2-0,5 mg/Kg/die PTU: 5 -10 mg/Kg/die
- Differenze: MMI: più potente, più lunga emivita sierica

PTU: effetto più rapido, maggiore inibizione conversione periferica T4 a T3

- Effetti collaterali: Minori: 5 %, granulocitopenia transitoria e rash cutanei di tipo orticarioide.
Gravi: 0.5 - 2 %, agranulocitosi, epatite ed insufficienza epatica, sindr. poliartritica, glomerulonefrite, vasculite ANCA-positiva.

Tali effetti sono minori in pazienti trattati con MMI e la loro frequenza è dose-dipendente.

- Dopo l'inizio del trattamento: sorveglianza, dose dal 30 al 50%, sospensione.
- Remissione: è legata al ripristino dell' eutiroidismo piuttosto che all'effetto immunosoppressivo dei farmaci. Meno del 30% dei bambini la raggiunge con 24 mesi di ATD, pertanto in età pediatrica è richiesto un uso più prolungato della terapia.
- **-bloccanti:** nelle prime 2 sett. alla dose di 2mg/Kg/die.

Metimazolo



TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI GRAVES IN ETA' PEDIATRICA

2. TERAPIE DEFINITIVE

indicazioni: scarsa compliance, ripetute recidive, effetti tossici da terapia con ATD

• TIROIDECTOMIA:

- Meglio quella totale piuttosto che la sub-totale.
- Prima dell' intervento: ATD e Lugol.
- Complicanze: ipoparatiroidismo, paralisi delle corde vocali ed ematoma; maggiore frequenza nei bambini rispetto agli adulti.

• TERAPIA ABLATIVA:

- Non è necessario il pretrattamento con ATD
- Causa una radio-tiroidite con atrofia tissutale e abolizione della sintesi ormonale
- Dose da somministrare: deve garantire una completa ablazione
Fissa di 15 mCi di Iodio 131 o calcolata in base al peso tiroideo in gr. e la % di uptake (150-200 µCi di Iodio 131/gr. di tessuto tiroideo).
- Ipotiroidismo dopo circa 3 mesi, nuovo trattamento se a 6 mesi persiste l' ipertiroidismo
- EFFETTI TEMUTI DEL RADIOIODIO:
 1. RISCHIO DI DANNO GENETICO: nessun aumento di anomalie congenite nella prole di soggetti trattati.
 2. AUMENTO DEL RISCHIO DI TUMORE TIRIDEO: è legato alle basse dosi di esposizione, non è in rapporto alle alte dosi usate nella radioablazione.
 3. AUMENTO DEL RISCHIO DI TUMORI NON TIROIDEI: il più lungo studio fatto sui bambini non ha mostrato un tasso di neoplasie aumentato
- N.B.: no sotto i 5 anni; al di sotto dei 10 anni evitare dosi >10 mCi

CASISTICA ESAMINATA

SCOPO DELLO STUDIO: analisi della presentazione clinica della patologia e delle scelte terapeutiche riguardanti 16 pazienti affetti da M. di Basedow in età pediatrica.

SESSO	ETA' D'ESORDIO DELL'IPERTIROIDISMO
13 FEMMINE 3 MASCHI	11 PZ >/= 12 anni 4 PZ 5-12 anni 1 < 5 anni

SINTOMI E SEGNI	FREQUENZA
Gozzo	16 pz
Tachicardia	12 pz
Calo ponderale	10 pz
Tremori	7 pz
Ansia	5 pz
Irritabilità	4 pz
Aumento sudorazione	3 pz
Ridotta concentrazione	2 pz
Proptosi	2 pz
Disturbi del sonno	1 pz
Astenia	1 pz
Polimenorrea	1 pz

Casistica e principali dati laboratoristici e clinici

Pz	sex	età	volume	FT4	TRAb	Tx iniziale	durata Tx (mesi)	recidive	Tx definitiva	Remissione
1	F	14	+++	+	+	Me	10	no	no	Tx in corso
2	F	10	++	+	+++	Me + B	18	no	no	si
3	F	15	+++	+	++	Me + B	36	si	RT	si
4	F	11	++	+	++	P	30	no	no	Tx in corso
5	M	13	++	+	+	Me + B	20	no	no	Tx in corso
6	F	18	+++	++	+++	Me + B	24	si	RT	si
7	F	12	++	+	nd	Me + B	10	no	no	Tx in corso
8	F	17	+	+	+	Me + B	19	no	no	si
9	F	14	+	+	+	Me	36	no	no	si
10	F	15	+	+	+	Me	12	no	no	si
11	M	5,5	+	+	+++	Me	60	si	no	Tx in corso
12	M	16	++	++	++	Me + B	24	no	no	si
13	F	15	++	++	+++	Me + B	30	si	no	Tx in corso
14	F	7	+++	+++	+++	Me + B	84	si	CH	si
15	F	3	+	+	+++	Me	84	si	no	Tx in corso
16	F	16	++	+	+	Me	27	si	no	Tx in corso

legenda: Me= metimazolo; B= beta bloccante; P= propiltiouracile; nd= non dosato.

Volume ghiandolare

Pz	sex	età	volume	FT4	TRAb	Tx iniziale	durata Tx (mesi)	recidive	Tx definitiva	Remissione
1	F	14	+++	+	+	Me	10	no	no	Tx in corso
2	F	10	++	+	+++	Me + B	18	no	no	si
3	F	15	+++	+	++	Me + B	36	si	RT	si
4	F	11	++	+	++	P	30	no	no	Tx in corso
5	M	13	++	+	+	Me + B	20	no	no	Tx in corso
6	F	18	+++	++	+++	Me + B	24	si	RT	si
7	F	12	++	+	nd	Me + B	10	no	no	Tx in corso
8	F	17	+	+	+	Me + B	19	no	no	si
9	F	14	+	+	+	Me	36	no	no	si
10	F	15	+	+	+	Me	12	no	no	si
11	M	5,5	+	+	+++	Me	60	si	no	Tx in corso
12	M	16	++	++	++	Me + B	24	no	no	si
13	F	15	++	++	+++	Me + B	30	si	no	Tx in corso
14	F	7	+++	+++	+++	Me + B	84	si	CH	si
15	F	3	+	+	+++	Me	84	si	no	Tx in corso
16	F	16	++	+	+	Me	27	si	no	Tx in corso

legenda: Me= metimazolo; B= beta bloccante; P= propiltiouracile; nd= non dosato.

CORRELAZIONE TRA AUMENTO DI VOLUME DELLA TIROIDE E DECORSO CLINICO

AUMENTO LIEVE	AUMENTO MODERATO	AUMENTO MARCATO
5 PZ	7 PZ	4 PZ

Dei 4 pz con aumento marcato del volume tiroideo, TRE (il 75%) hanno subito terapia definitiva (2 radioterapia, 1 Chirurgia) dopo ripetute recidive. Tutti e 3 presentavano alti valori di TRAb. Il quarto pz presenta TRAb solo lievemente aumentati, non recidive e pratica terapia medica.

Prima della terapia definitiva è stata eseguita terapia medica per una durata media di 48 mesi.

L'associazione volume marcatamente aumentato + TRAb elevati ha avuto un alto valore predittivo per la terapia definitiva.

ANALISI DEI LIVELLI DEI TRAb ALL'ESORDIO DELL'IPERTIROIDISMO

Pz	sex	età	volume	FT4	TRAb	Tx iniziale	durata Tx (mesi)	recidive	Tx definitiva	Remissione
1	F	14	+++	+	+	Me	10	no	no	Tx in corso
2	F	10	++	+	+++	Me + B	18	no	no	si
3	F	15	+++	+	++	Me + B	36	si	RT	si
4	F	11	++	+	++	P	30	no	no	Tx in corso
5	M	13	++	+	+	Me + B	20	no	no	Tx in corso
6	F	18	+++	++	+++	Me + B	24	si	RT	si
7	F	12	++	+	nd	Me + B	10	no	no	Tx in corso
8	F	17	+	+	+	Me + B	19	no	no	si
9	F	14	+	+	+	Me	36	no	no	si
10	F	15	+	+	+	Me	12	no	no	si
11	M	5,5	+	+	+++	Me	60	si	no	Tx in corso
12	M	16	++	++	++	Me + B	24	no	no	si
13	F	15	++	++	+++	Me + B	30	si	no	Tx in corso
14	F	7	+++	+++	+++	Me + B	84	si	CH	si
15	F	3	+	+	+++	Me	84	si	no	Tx in corso
16	F	16	++	+	+	Me	27	si	no	Tx in corso

legenda: Me= metimazolo; B= beta bloccante; P= propiltiouracile; nd= non dosato.

Dei sei pazienti con TRAb molto elevati, cinque (83 %) hanno presentato recidive.
 Solo quelli (33%) con associato alto volume ghiandolare hanno dovuto subire terapia definitiva chirurgica o radio-ablativa
 Ad alti valori di TRAb corrisponde una più lunga durata della terapia medica

Età, sesso e valore iniziale di FT4

Pz	sex	età	volume	FT4	TRAb	Tx iniziale	durata Tx (mesi)	recidive	Tx definitiva	Remissione
1	F	14	+++	+	+	Me	10	no	no	Tx in corso
2	F	10	++	+	+++	Me + B	18	no	no	si
3	F	15	+++	+	++	Me + B	36	si	RT	si
4	F	11	++	+	++	P	30	no	no	Tx in corso
5	M	13	++	+	+	Me + B	20	no	no	Tx in corso
6	F	18	+++	++	+++	Me + B	24	si	RT	si
7	F	12	++	+	nd	Me + B	10	no	no	Tx in corso
8	F	17	+	+	+	Me + B	19	no	no	si
9	F	14	+	+	+	Me	36	no	no	si
10	F	15	+	+	+	Me	12	no	no	si
11	M	5,5	+	+	+++	Me	60	si	no	Tx in corso
12	M	16	++	++	++	Me + B	24	no	no	si
13	F	15	++	++	+++	Me + B	30	si	no	Tx in corso
14	F	7	+++	+++	+++	Me + B	84	si	CH	si
15	F	3	+	+	+++	Me	84	si	no	Tx in corso
16	F	16	++	+	+	Me	27	si	no	Tx in corso

legenda: Me= metimazolo; B= beta bloccante; P= propiltiouracile; nd= non dosato.

Nella nostra casistica, sesso, età e valore iniziale di FT4 non sono risultati determinanti per la comparsa di recidive e nessuna predittività in vista della terapia definitiva è stata osservata se associati a volume ghiandolare e/o TRAb.

I pazienti più giovani sono stati trattati con cicli più lunghi di terapia medica.

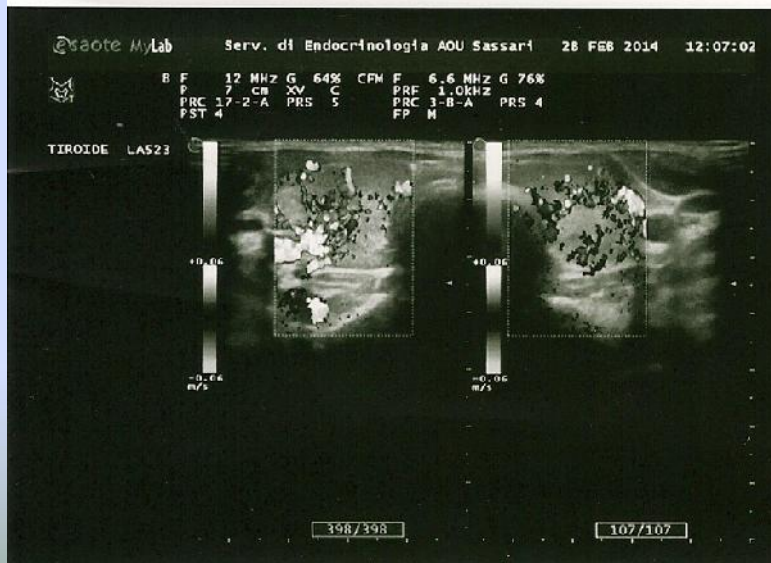
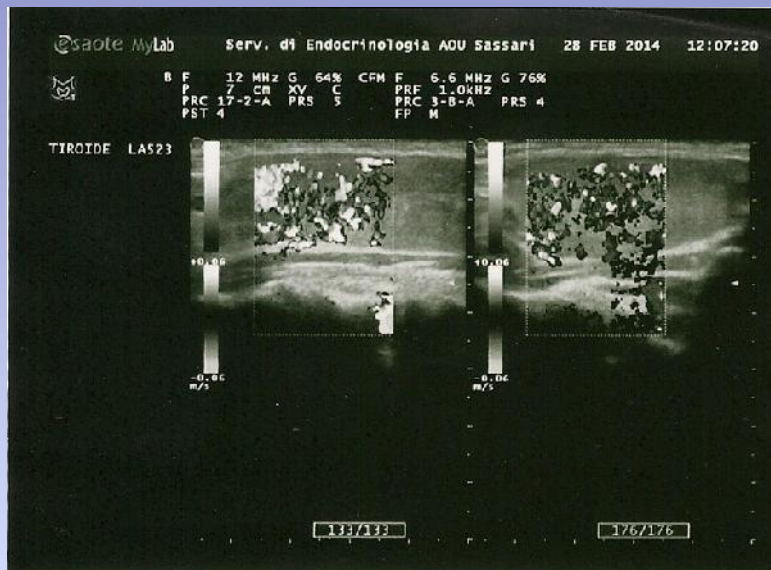
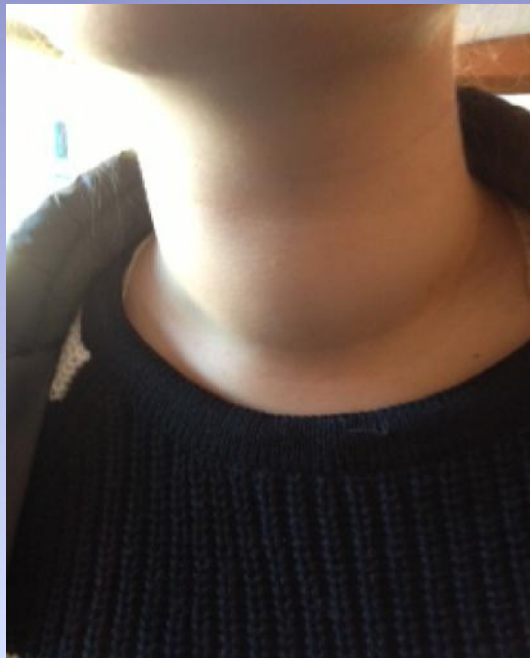
Risultati

- L'associazione tra volume ghiandolare e livelli di TRAb all'esordio costituisce il miglior indice predittivo per l'orientamento terapeutico definitivo
- Il valore iniziale dei TRAb costituisce un buon indice sulla possibile comparsa di recidive e sulla durata della terapia medica
- Età, sesso e valore di esordio dell'FT4 non costituiscono di per se indici significativi anche se posti in relazione ad altri parametri clinici e di laboratorio

Risultati

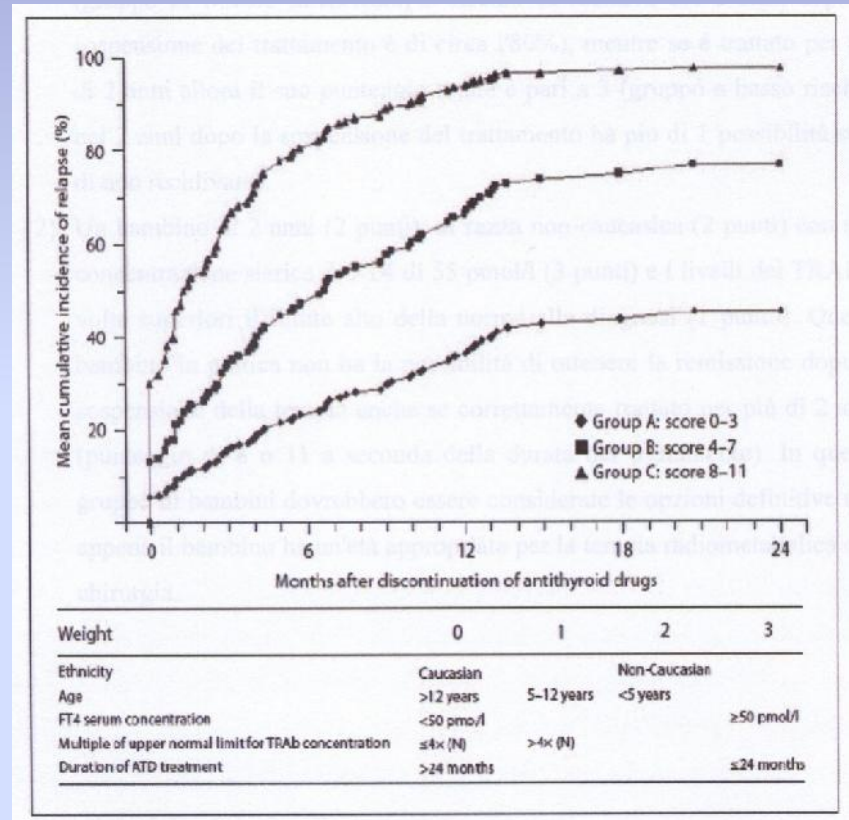
- Ad una più giovane età di esordio corrisponde una più lunga durata della terapia medica
- La durata media della terapia medica è superiore a quella normalmente tollerata negli adulti prima della eventuale terapia definitiva e le recidive sono più frequenti
- Pur tenendo conto di quanto sopra, la terapia per l'ipertiroidismo giovanile autoimmune va individualizzata anche in base parametri non strettamente clinici (psicologia del bambino e dei genitori, compliance, risposta individuale alla terapia, presenza di centri specializzati, etc).

GOZZO ED ECODOPPLER TIROIDEO DI UNA PZ DELLA CASISTICA



Cosa dice la letteratura

- Maggior rischio di recidiva in:
 - a) Etnia non caucasica
 - b) Pazienti più giovani
 - c) Alti valori di TRAb ed FT4
 - d) Breve durata del 1° ciclo di terapia con ATD
 - e) Assenza di altre patologie autoimmuni



- Poiché in un periodo di 10 anni di follow-up, successivo a 3 cicli di ATD di 2 anni ciascuno i periodi di remissione a 18 mesi dopo la fine di ciascun ciclo passano dal 20 al 49% rispettivamente dopo 4 e 10 anni, i bambini che mostrano una buona compliance e non hanno effetti avversi all' ATD possono praticare 8-10 anni di terapia medica prima di considerare il trattamento definitivo.

STRATIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO PER ETA'SECONDO RIVKEES:

ETA' DEI SOGGETTI	TRATTAMENTO
SOGGETTI DI ETA' INFERIORE AI 5 ANNI	<ul style="list-style-type: none"> - Iniziare con trattamento farmacologico (metimazolo ed eventualmente -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 DI ETA' COMPRESA TRA 6 E 10 ANNI	<ul style="list-style-type: none"> - Iniziare con trattamento farmacologico (metimazolo ed eventualmente -bloccante); - Terapia definitiva, anche come scelta iniziale, se la possibilità di remissione è scarsa.
SOGGETTI DI ETA' SUPERIORE AI 10 ANNI	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia definitiva anche come scelta iniziale se con indici prognostici sfavorevoli.

Grazie per l'attenzione

