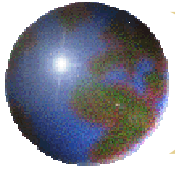


Casale M.to 13-02-2007



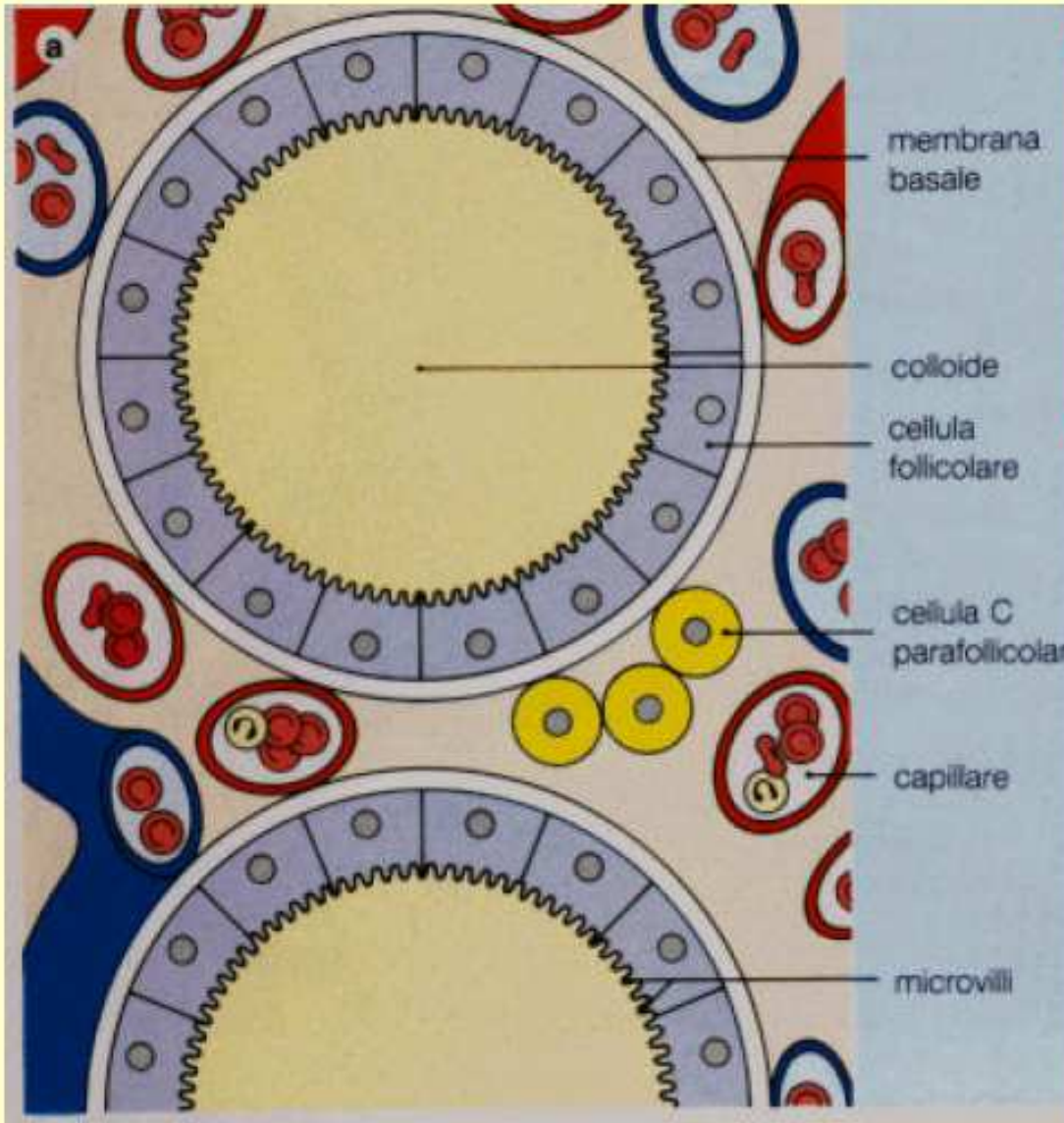
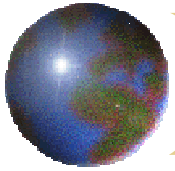
I QUADRI CLINICI DELLA MALATTIA NODULARE

Dr. M. D'Ulizia

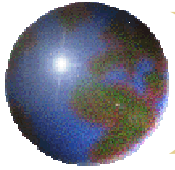


TIROIDE: ANATOMIA E ISTOLOGIA

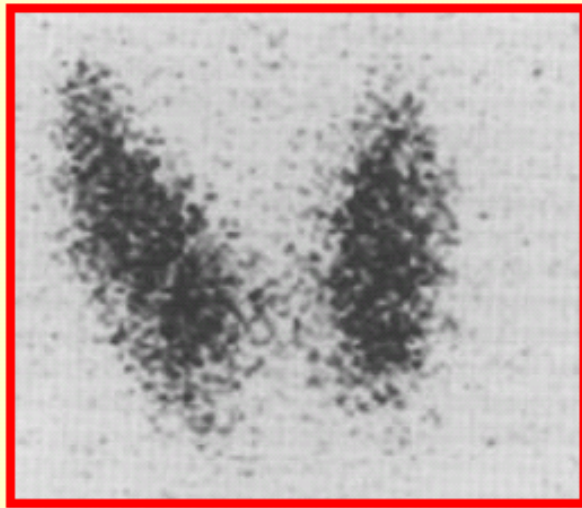




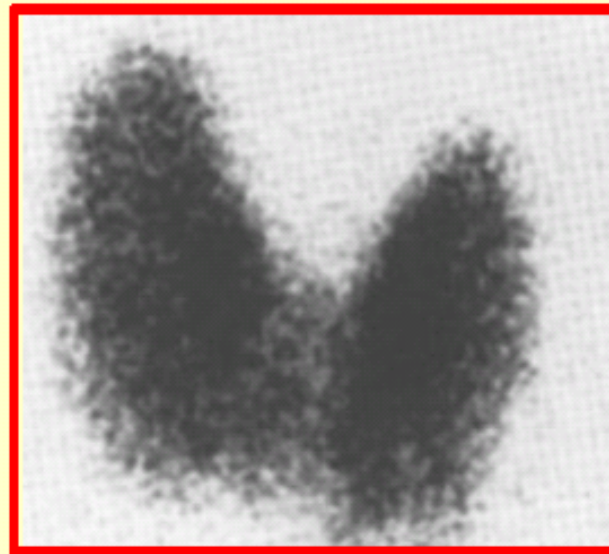
**FOLLICOLO
TIROIDEO:
rappresentazione
schematica**



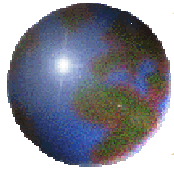
Tireoscintigrafie: esempi



Tiroide normale

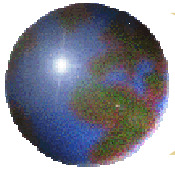


Gozzo diffuso

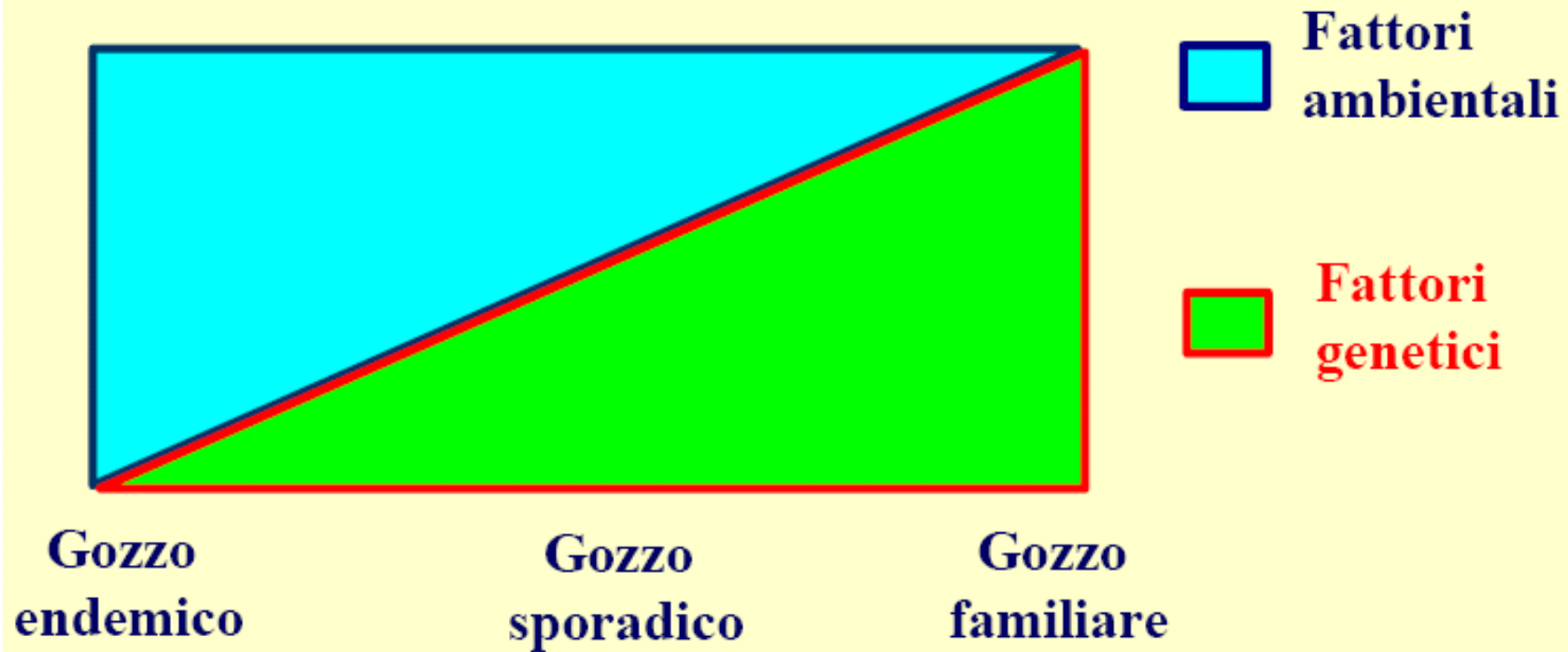


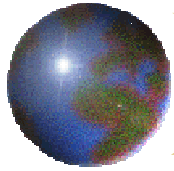
GOZZO NON TOSSICO

- **DEFINIZIONE**
 - Tumefazione tiroidea non riferibile a processi flogistici o neoplastici e non accompagnata da ipertiroidismo né ipotiroidismo
- **CLASSIFICAZIONE (Epidemiologica)**
 - Gozzo endemico
 - Gozzo sporadico
 - Gozzo familiare



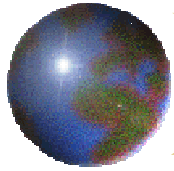
Inquadramento patogenetico gozzo non tossico





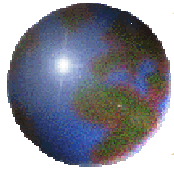
GOZZO ENDEMICICO

- **DEFINIZIONE**
 - Quando presente in $> 10\%$ della popolazione
- **CLASSIFICAZIONE CLINICA (W.H.O)**
 - **0:** Assenza di gozzo
 - **IA:** palpabile, non visibile
 - **IB:** Palpabile, visibile (a collo esteso)
 - **II :** Ben visibile
 - **III:** Visibile a distanza



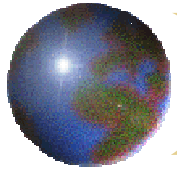
GOZZO ENDEMICO

- **PATOGENESI**
 - **CARENZA IODICA (< 100 µg/die)**
 - **Gozzigeni naturali (tioglucosidi)**
 - **Eccesso di Calcio e Fluoro**
 - **Eccesso di iodio**
 - **Fattori familiari/genetici**
- **GRADI DI ENDEMIAMIA GOZZIGENA**
 - **Grado I (lieve): Ioduria 50-100 µg/L**
 - **Grado II (moderata): Ioduria 25-50 µg/L**
 - **Grado III (grave): Ioduria < 25 µg/L**



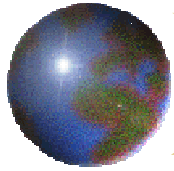
GOZZO ENDEMICICO

- **ANATOMIA PATOLOGICA**
 - **Iperplasia (gozzo microfollicolare)**
 - **Accumulo colloide, dilatazione follicoli (gozzo colloide)**
 - **Formazione di cisti (Gozzo colloidico-cistico)**
 - **Progressiva evoluzione nodulare (Gozzo multinodulare); autonomia funzionale**



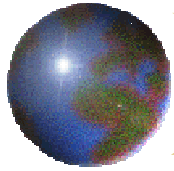
GOZZO ENDEMICO

- **QUADRO CLINICO**
 - Tumefazione tiroidea asintomatica
 - Fenomeni compressivi tracheo-esofagei
 - Gozzo mediastinico
 - Ipotiroidismo lieve tardivo (grave endemia)
- **COMPLICANZE (CARENZA IODICA)**
 - Cretinismo endemico
 - Mixedematoso
 - Neurologico



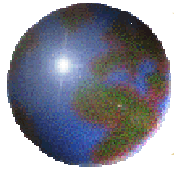
GOZZO ENDEMICO

- **RAPPORTI CON TUMORI TIROIDEI**
 - Incidenza globale tumori non aumentata
 - Relativo incremento ca. follicolari
 - Identificazione del tumore resa difficoltosa dalla presenza di noduli multipli
- **DIAGNOSI**
 - Epidemiologica (carenza iodica)
 - Es. obiettivo
 - T3, T4, TSH: normali; Ab: Neg
 - Ecografia: gozzo multinodulare; TSG: disomogenea (aree fredde e calde)
 - Es. citologico (ecoguidato: per noduli sospetti)
 - Rx/TAC collo, mediastino



ALTRI DISORDINI DA CARENZA IODICA

- **FETO**
 - Aborto, natimortalità
 - Anomalie congenite, mortalità perinatale
 - Cretinismo
- **NEONATO**
 - Gozzo neonatale
 - Ipotiroidismo neonatale
- **ADOLESCENTE**
 - Gozzo, ipotiroidismo giovanile
 - Ritardo mentale
 - Difetti neuropsichici minori
 - Ritardo di accrescimento
- **ADULTO**
 - Gozzo e sue complicanze
 - Ipotiroidismo
 - Deficit intellettivo



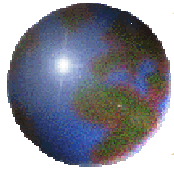
PROFILASSI IODICA

- **FABBISOGNO GIORNALIERO DI IODIO**

- **Adulto: 150 µg**
- **Gravidanza: 200 µg**
- **Bambini**
 - 1-3 aa: 70 µg
 - 4-6 aa: 90 µg
 - 7-10 aa: 120 µg

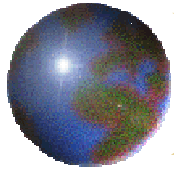
- **METODI DI IODOPROFILASSI**

- **Sale fortificato con iodio**
- **Metodi alternativi**
 - Olio iodato per os o sc
 - Iodazione acque
 - Aggiunta di iodio al pane
 - Tavolette di iodio
 - Cioccolatini iodurati



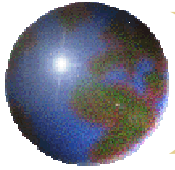
GOZZO SPORADICO

- **Se presente in < 10% della popolazione**
- **Etiopatogenesi ignota**
 - Perdita di iodio
 - Gozzigeni naturali
 - Fattori genetici
 - Autoimmunità (Autoanticorpi stimolanti la crescita tiroidea?)
- **Patologia e clinica sovrapponibili al gozzo endemico**



GOZZO FAMILIARE

- **DIFETTI CONGENITI ORMONOGENESI TIROIDEA**
 - **Difetto di captazione dello ioduro**
 - **Difetto di organificazione dello ioduro (perossidasi e altri)**
 - **Sindrome di Pendred**
 - **Gozzo familiare (deficit perossidasi)**
 - **Sordomutismo**
 - **Ridotta/alterata sintesi della Tg**



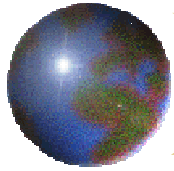
Gozzo endemico: quadri clinici



Gozzo diffuso

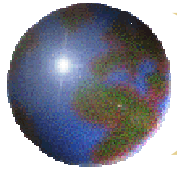


Gozzo multinodulare



Ipertiroidismo e tireotossicosi: classificazione

- Cause frequenti
 - Gozzo diffuso tossico (m. di Flajani-Basedow-Graves)
 - Gozzo multinodulare tossico (s. di Marine-Lenhart)
 - Adenoma tiroideo tossico (m. di Plummer)
 - Ipertiroidismi iodio-indotti
 - Fase iniziale tiroidite subacuta
- Cause meno frequenti
 - Fase ipertiroidea della tiroidite di Hashimoto (Hashitoxicosis) e della tiroidite “silente)
 - Tireotossicosi medicamentosa
- Cause rare
 - Tireotossicosi “fattizia”
 - TSH-oma
 - Ca. tiroideo iperfunzionante
 - Struma ovarii
 - Mola vescicolare, coriocarcinoma (hCG)



Iperteroidismi : Sintomi e segni

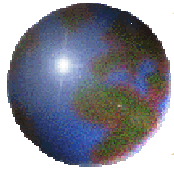
Sintomi

Tremori/nervosismo
Perdita di peso/aumento appetito
Palpitazioni
Intolleranza al caldo
Iperidrosi
Labilità emotiva
Debolezza muscolare
Aumento frequenza alvo
Polidipsia/Poliuria

Segni

Tachicardia sinusale
Tachiaritmie (f. atriale)
Polso ipercinetico
Aumento PA differenziale
Aumento itto punta
Cute calda, sudata
Tremori fini
Ridotta forza musc.
**Retrazione palpebra
superiore (s. di Graefe)**

Anziano: spesso sintomatologia sfumata (ipert. “apatico”)



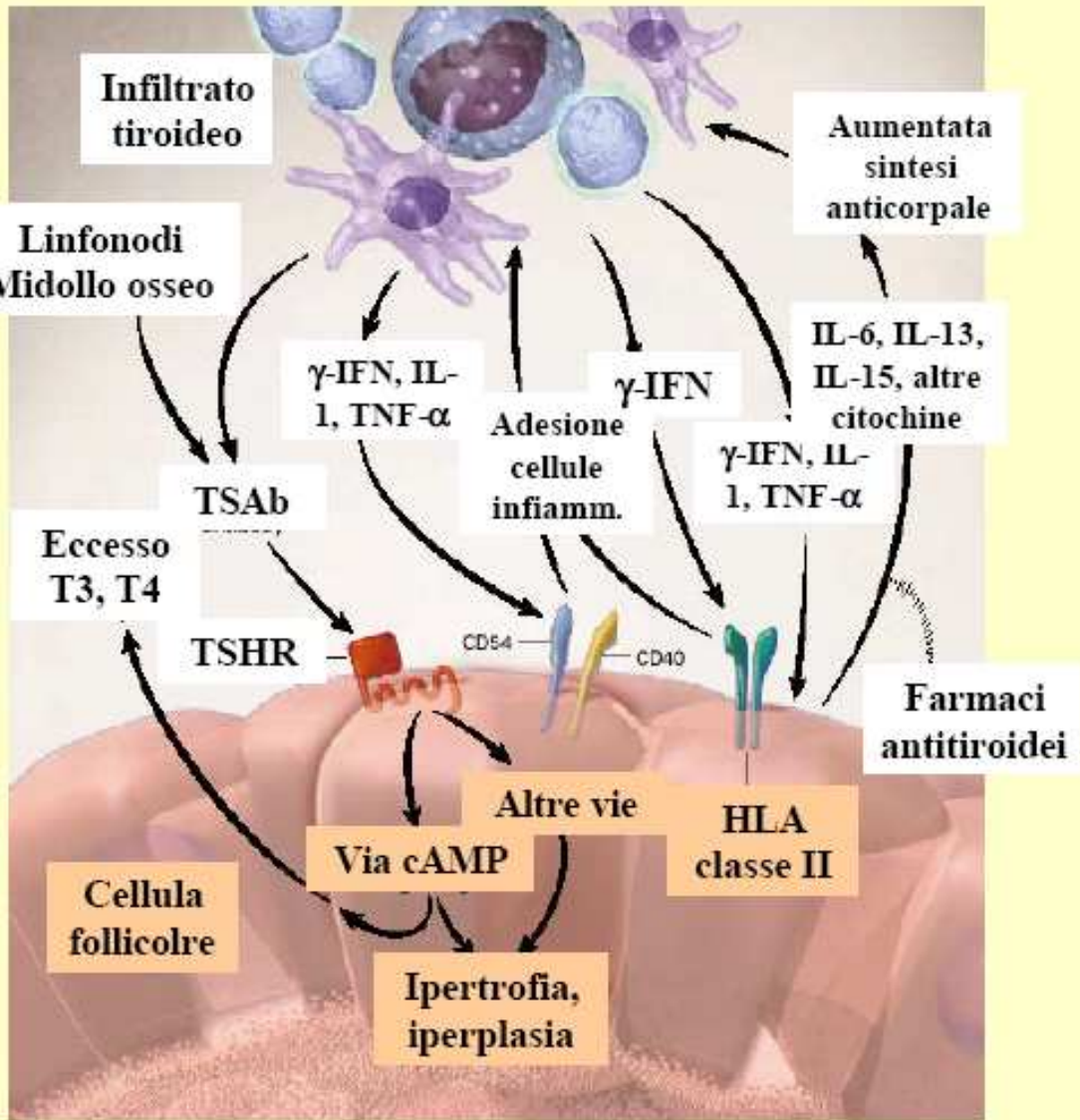
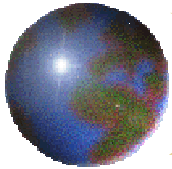
Gozzo diffuso tossico (m. di Basedow, Graves, Flajani-Basedow-Graves) -1

• **DEFINIZIONE**

- **Sindrome caratterizzata dalla associazione di:**
 - **Ingrandimento diffuso della tiroide (gozzo diffuso)**
 - **Alterazioni oculari (oftalmopatia)**
 - **Dermopatia**
 - **Mixedema pretibiale**
 - **Acropachia**

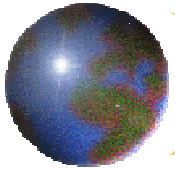
• **PATOGENESI**

- **Autoimmunità**
 - **Anticorpi tireostimolanti anti-TSH-R**
 - **Processi autoimmuni contro Ag orbitari/derma**
 - **Ag specifici ?**
 - **Ag comuni o cross-reagenti con tiroide (TSH-R)**
- **Stress ?**
 - **Via autoimmunità**
- **Predisposizione genetica**
 - **HLA (DR3)**
 - **Non-HLA**



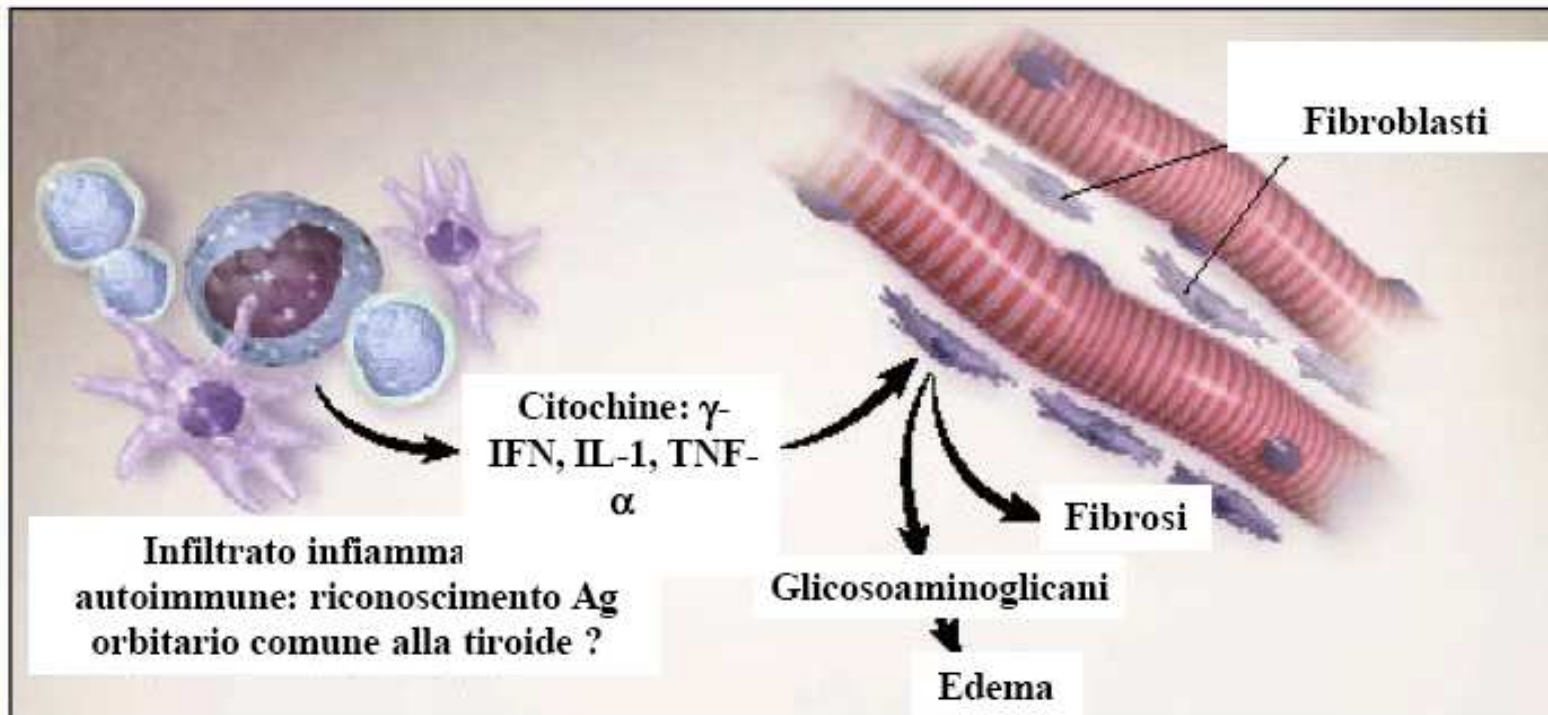
PATOGENESI DEL M. DI BASEDOW

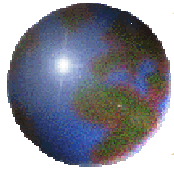
(Weetman A.P.
N Eng J Med
343:1236,2000)



PATOGENSI OFTALMPATIA BASEDOWIANA

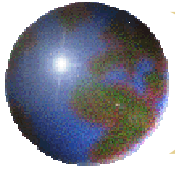
(Weetman A.P. N Engl J Med 343:1236,2000)



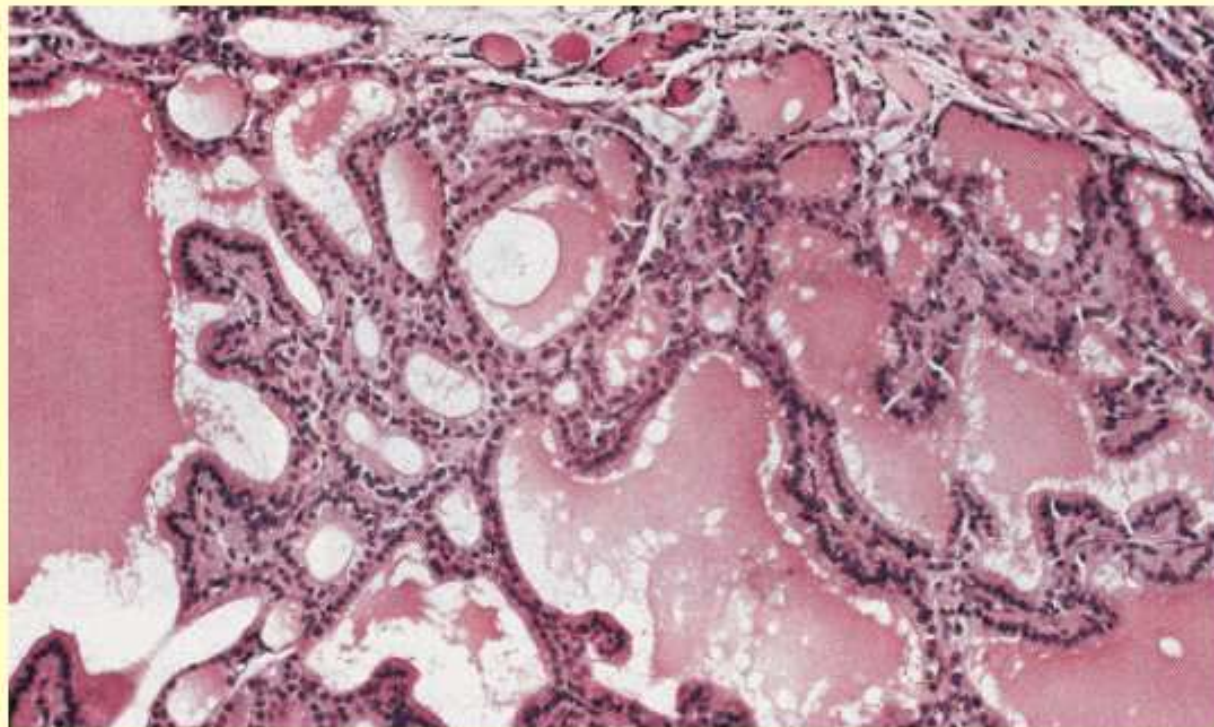


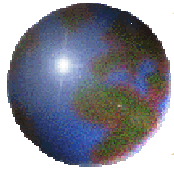
Gozzo diffuso tossico (m. di Basedow, Graves, Flajani-Basedow-Graves) -2

- **INCIDENZA**
 - 0,2 - 1,9%
 - F/M: 6-8/1
 - Età massima incidenza: 35-45 aa
- **ANATOMIA PATOL.**
 - **Tiroide**
 - Diffusa iperplasia epitelio follicolare
 - Infiltrazione linfocitaria
 - Possibile insorgenza su gozzo multinodulare
- **ANATOMIA PATOL.(segue)**
 - **Occhi**
 - Iperplasia tessuto retrobulbare (t. adiposo, fibloblasti), accumulo mucopolisaccaridi
 - Edema/infiltrazione linfocitaria dei mm. estrinseci -> fibrosi
 - **Cute**
 - Accumulo mucopolisaccaridi nel derma sottocutaneo simile (istologicamente) a quanto osservato nellipotiroidismo (da cui “mixedema”)



QUADRO ISTOLOGICO DI M. DI BASEDOW





Gozzo diffuso tossico (m. di Basedow, Graves, Flajani-Basedow-Graves) -3

• SINTOMATOLOGIA

– Sintomi comuni
ipertiroidismo

– Quadro clinico peculiare

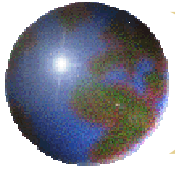
- Gozzo diffuso (talora multinodulare): <85%
- Oftalmopatia basedowiana
 - Esoftalmo (proptosi)
 - Edema palpabrale
 - Diplopia, fotofobia
 - Iperemia/edema congiuntiva (chemosi)
 - Lagoftamo (ulcere corneali)

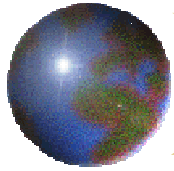
– Quadro clinico peculiare (segue)

- Mixedema pretibiale (1-5%)
- Acropachia (<1%)

– Varianti

- Oftalmopatia basedowiana “isolata” (Euthyroid Graves’ disease)
- Oftalmopatia con ipotiroidismo primitivo
- Quadri di sovrapposizione con tiroidite di Hashimoto (“Hashitossicosi”)
- Neonatale (passaggio transplacentare TSAb)





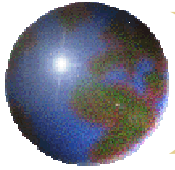
Gozzo diffuso tossico (m. di Basedow, Graves, Flajani-Basedow-Graves) -4

• **DIAGNOSI**

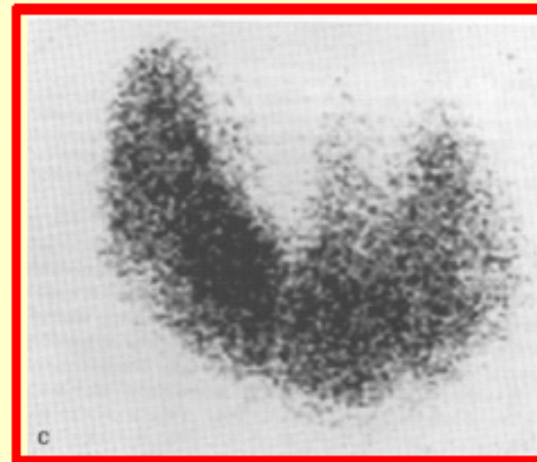
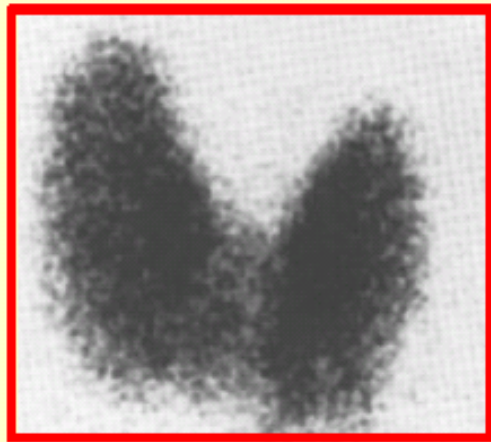
- Quadro clinico spesso sufficiente
- FT3, FT4, TSH
- Anticorpi anti-tiroide
 - Anti-TPO/M (70-80%)
 - Anti-Tg (40-50%)
 - TRAb (>85%)
- Captazione 131-I
 - Elevata, spesso con “angolo di fuga”

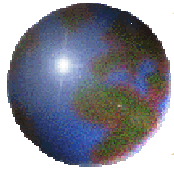
• **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

- Comune a tutte le forme di ipertiroidismo:
 - Nevralgia
 - BPCO
 - Feocromocitoma
- **Gozzo multinodulare tossico**
 - TRAb, TSAb
- **Oftalmopatia monolaterale (specie se eutiroidea)**
 - TRAb, altri Ab, soppressione TSH, TAC orbite



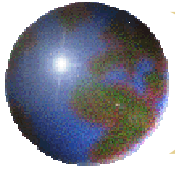
Tireoscintigrafie in due casi di m. di Basedow



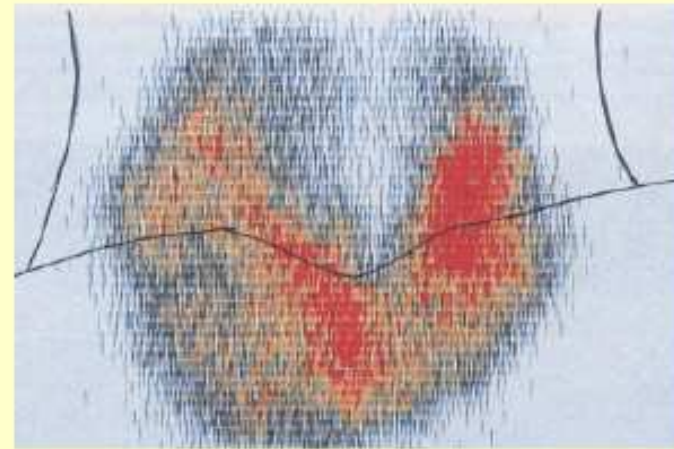


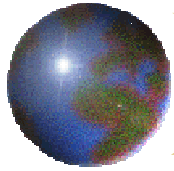
Gozzo multinodulare tossico

- **INCIDENZA**
 - Variabile (più frequente del m. di Basedow in aree di carenza iodica)
 - F/M: 4/1
 - Massima incidenza < 50 aa
- **ANATOMIA PATOLOGICA**
 - Gozzo multinodulare con noduli funzionalmente autonomi
 - Distinto da m. di Basedow insorto su gozzo multinodulare
- **PATOGENESI**
 - Evoluzione di foci di autonomia funzionale
 - carenza iodica; mutazioni TSH-R
- **QUADRO CLINICO**
 - Ipertiroidismo spesso più sfumato, talora “subclinico”
 - Frequenti manifestazioni cardiovascolari (f.a.)
 - Possibili fenomeni compressivi tracheo-esofagei e/o mediastinici
- **DIAGNOSI**
 - Clinica
 - Laboratorio/stumentale
 - FT3, FT4, TSH
 - Anti-Tg/TPO gen. Neg
 - TRAb negativi
 - TSG/iodocaptazione



Gozzo Multinodulare tossico: quadro clinico e scintigrafico





Adenoma tiroideo tossico

- **DEFINIZIONE - ANATOMIA PATOLOGICA**

- Nodulo tiroideo iperfunzionante
- Adenoma follicolare (<99%)
- Rarissimo carcinoma
- Nella maggioranza dei casi (>60%) presenti mut. puntiformi somatiche del TSH-R --> attivazione costitutiva AC

- **EPIDEMIOLOGIA**

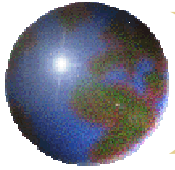
- Incidenza inferiore a MB e GMNT
- F/M: 3/1
- Età: tutte (nei maschi >50 aa)

- **QUADRO CLINICO**

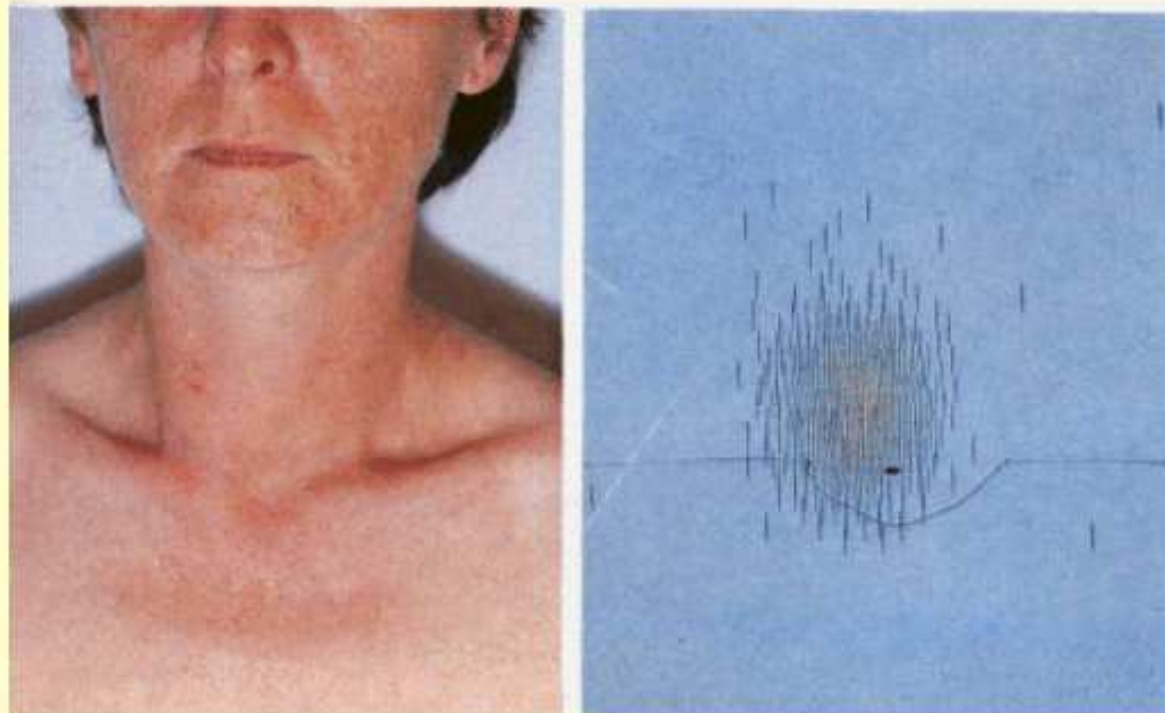
- Nodulo tiroideo singolo, dimensioni variabili
- Ipertiroidismo medio-lieve
- Frequenti manifestazioni cardiovascolari (f.a.)

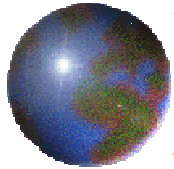
- **DIAGNOSI**

- Clinica
- Laboratorio/stumentale
 - FT3, FT4, TSH
 - Anti-Tg/TPO gen. Neg
 - TRAb negativi
 - TSG: nodulo caldo
 - Ecografia: DD emiagenesia



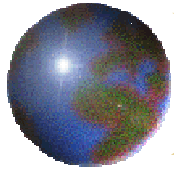
Adenoma tiroideo tossico: quadro clinico e scintigrafico





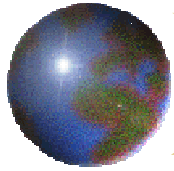
Altre forme di ipertiroidismo

- **IPERTIROIDISMO IODIO-INDOTTO**
 - Eccesso di iodio (>1-2 mg/die)
 - Riesacerbazione ipertiroidismo subclinico (“Jod-Basedow”)
 - Tireotossicosi distruttiva (amiodarone)
 - Sostanze/farmaci implicati
 - Mezzi di contrasto Rx
 - Amiodarone
 - Disinfettanti, antisettici
 - Prodotti cosmetici
 - Diagnosi
 - Captazione del 131-I
 - assolutamente bassa
 - relativamente bassa
 - Ioduria
- **FASI INIZIALI TIROIDITI (subacuta e silente)**
 - Patogenesi
 - Distruzione ghiandolare, NON IPERFUNZIONE!
 - Diagnosi
 - Bassa-assente captazione 131-I
 - VES (Tiroidite Subacuta)
 - Tg elevata
- **TIREOTOSSICOSI FATTIZIA**
 - Patogenesi: psicosi (s. di Münchhausen)
 - Diagnosi
 - Bassa captazione 131-I
 - Bassa Tg



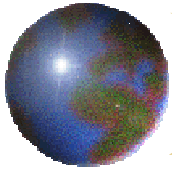
TIROIDITI: CLASSIFICAZIONE

- **TIROIDITI ACUTE E SUBACUTE**
 - **Tiroidite suppurativa acuta**
 - **Tiroidite subacuta (t. di De Quervain)**
 - **Tiroidite “silente” (“painless”)**
 - **Post-parto**
 - **Sporadica**
- **TIROIDITI CRONICHE**
 - **Linfocitaria (t. di Hashimoto)**
 - **Ligneo (t. di Riedel)**

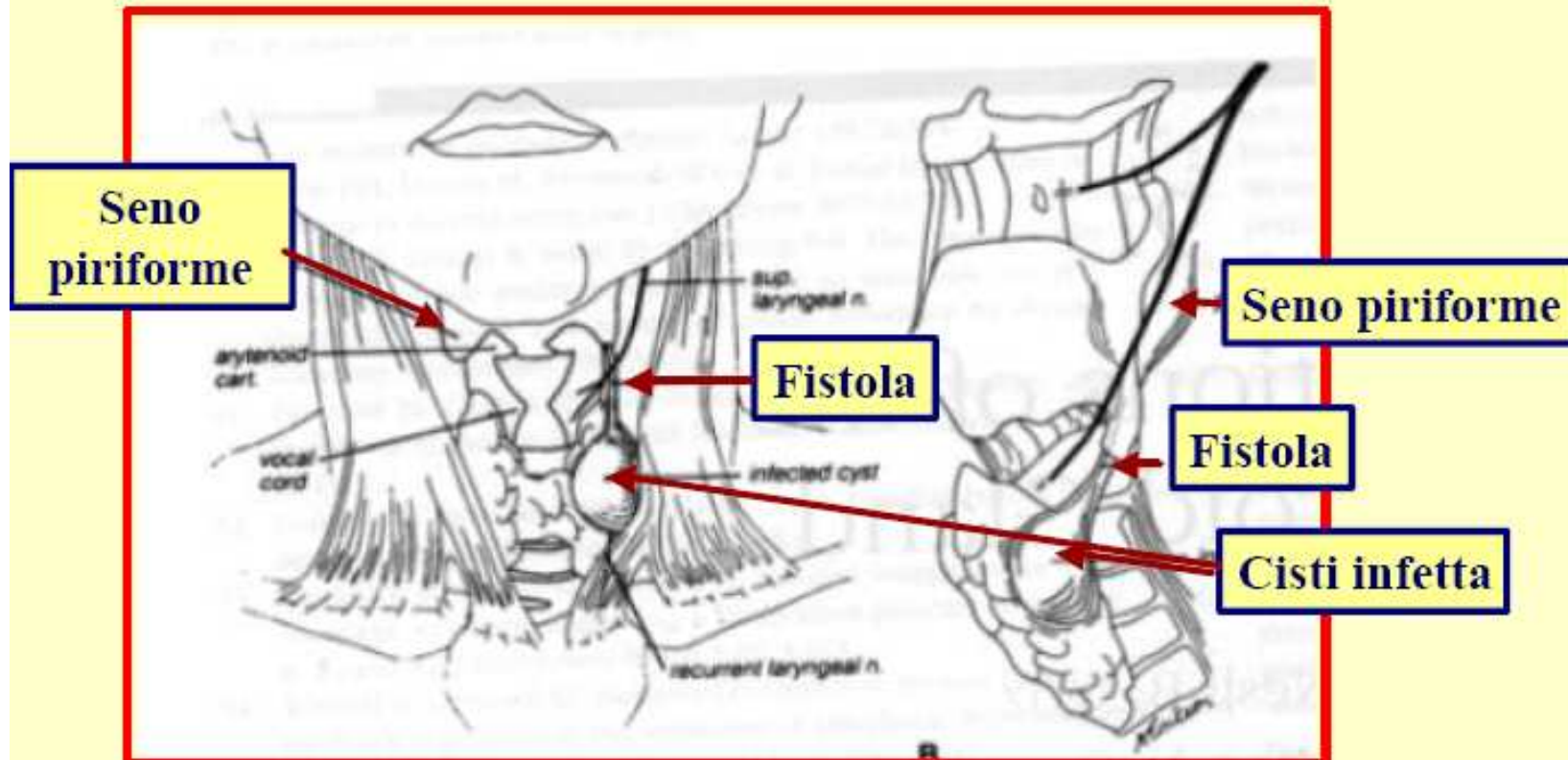


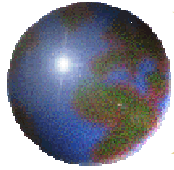
TIROIDITI ACUTE

- **ETIOPATOGENESI**
 - Batterii piogeni
 - Malformazioni congenite (fistola seno piriforme)
- **SINTOMATOLOGIA**
 - Intensi dolore e dolorabilità locali, febbre, tumefazione asimmetrica
 - Ascessualizzazione → flemmone
- **DIAGNOSI**
 - Quadro clinico tipico, ecografia (area ipoecogena), TSG: (area “fredda”. Funzione tiroidea: normale !
 - Individuazione elementi predisponenti
 - Agoaspirato - Coltura



Fistola del seno piriforme e tiroidite batterica acuta





TIROIDITE SUBACUTA CLASSICA (T. DI DE QUERVAIN)

- **DEFINIZIONE**

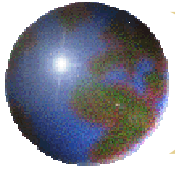
- Infiammazione tiroidea di probabile origine virale
- Decorso acuto-subacuto
- Risoluzione spontanea

- **ETIOLOGIA**

- Parotite epidemica
- Coxackievirus, spumavirus
- Autoimmunità secondaria
- HLA: scarso rilievo

- **ANAT. PATOLOGICA**

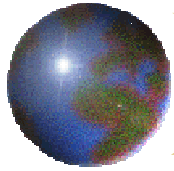
- Distruzione follicoli
- Istiociti e cellule giganti da c. estraneo (granuloma pseudo-TBC)
- Necrosi e infiltrazione polimorfonucleati
- Risoluzione (scarsa fibrosi)



TIROIDITE SUBACUTA: ISTOLOGIA

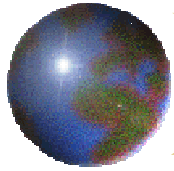


La freccia indica
cellule giganti
“da corpo e-
straneo”



Tiroidite subacuta: sintomatologia

- **Fase prodromica: sintomi “influenzali”**
- **Febbre moderata**
- **Dolore e dolorabilità intensi sulla tiroide con tipica irradiazione all’angolo mandibolare**
- **Rara variante indolore (vedi t. “silente”)**
- **Sintomi tireotossici (generalmente lievi)**
- **Decorso (non trattata): da alcune settimane a mesi con fasi alterne di remissioni e riesacerbazioni**
- **Risoluzione**
 - **Eutiroidismo: 90-95%**
 - **Lieve ipotiroidismo < 10%**



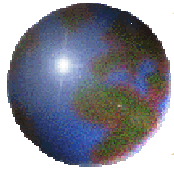
Tiroidite cronica linfocitaria (T. di Hashimoto) - 1

- **DEFINIZIONE**

- **Affezione cronica della tiroide di origine autoimmunitaria, caratterizzata da:**
 - **Infiltrazione linfocitaria diffusa della tiroide**
 - **Vario grado di gozzo o atrofia tiroidea**
 - **Stato funzionale eu-ipotiroidismo (raramente iper)**

- **EPIDEMIOLOGIA**

- **Prevalenza precisa non nota (1-6% delle autopsie)**
- **F/M: >10/1**
- **Età: media per variante classica; > 55-50 aa per variante atrofica; può osservarsi in età infantile**



Tiroidite cronica linfocitaria (T. di Hashimoto) - 2

- **ANTOMIA PATOLOGICA**

- **Forma tipica**

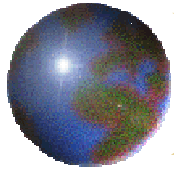
- **Infiltrato linfo-plasmacellulare diffuso con formazione di follicoli linfoidi secondari con c. germinativi**
- **Grado variabile di distruzione cellule follicolari**
- **Cellule di Askenazy (o di Hürthle)**

- **Variante giovanile**

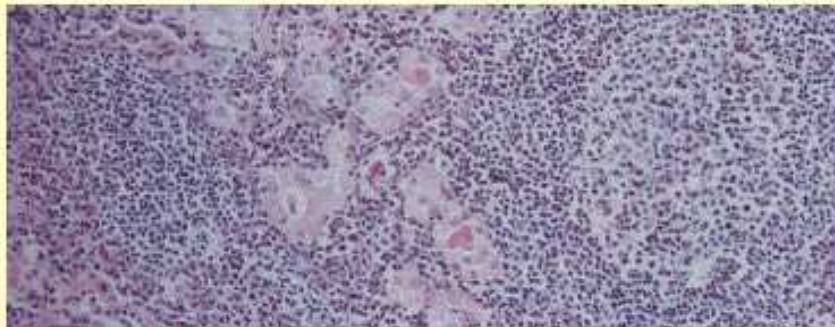
- **Variante fibrosa**

- **Variante atrofica (mixedema idiopatico)**

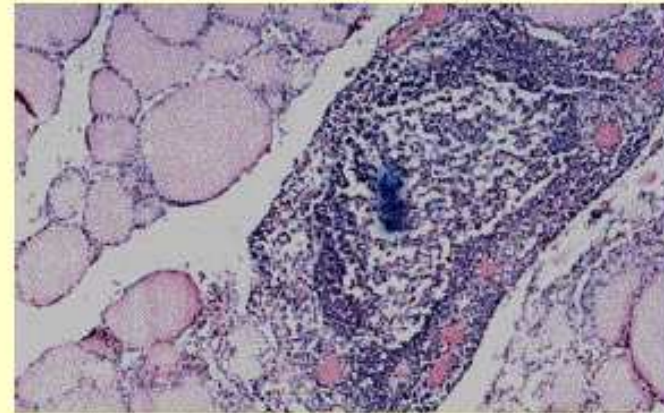
- **Variante focale**



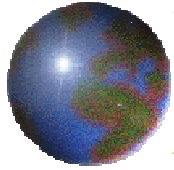
QUADRI ISTOLOGICI DI TIROIDITE DI HASHIMOTO



Variante classica

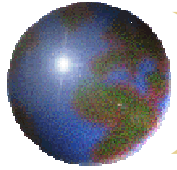


Variante focale



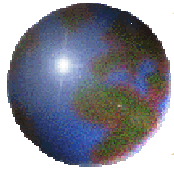
Tiroidite cronica linfocitaria (T. di Hashimoto) - 3

- **ETIOPATOGENESI**
 - **Prototipo di malattia autoimmune organo-specifica**
 - **Infiltrato linfocitario**
 - **Autoanticorpi circolanti**
 - **Anti-Tg, Anti-TPO/M, TRAb (bloccanti)**
 - **AutoAg definiti a livello molecolare**
 - **Tg, TPO, TSH-R, NIS**
 - **Modelli animali**
 - **Base genetica (HLD: DR3/DR5; non-HLA)**
 - **Associazione con altre malattie autoimmuni**



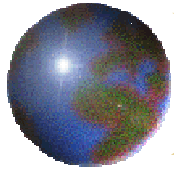
Tiroidite cronica linfocitaria (T. di Hashimoto) - 4

- **ASSOCIAZIONE CON ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI**
 - **Gastrite atrofica/Anemia perniciosa**
 - **M. di Addison (s. di Schmidt)**
 - **Diabete mellito di tipo 1**
 - **M. celiaco**
 - **Vitiligine**
 - **Miastenia grave**
 - **Anemie emolitiche autoimmuni**
 - **Porpora trombocitopenica idiopatica**
 - **Epatite biliare**
 - **Ipoparatiroidismo idiopatico**



Tiroidite cronica linfocitaria (T. di Hashimoto) - 5

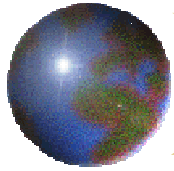
- **QUADRO CLINICO**
 - **Gozzo diffuso di modesta entità con eutiroidismo o lieve ipotiroidismo**
 - **Ipotiroidismo conclamato (var. fibrosa, var. atrofica)**
 - **Simil-tumorale (var. fibrosa)**
 - **Fasi transitorie di ipertiroidismo (“Hashitossicosi”)**
 - **Evoluzione in linfoma (evento raro, ma temibile)**



Tiroidite cronica linfocitaria (T. di Hashimoto) - 6

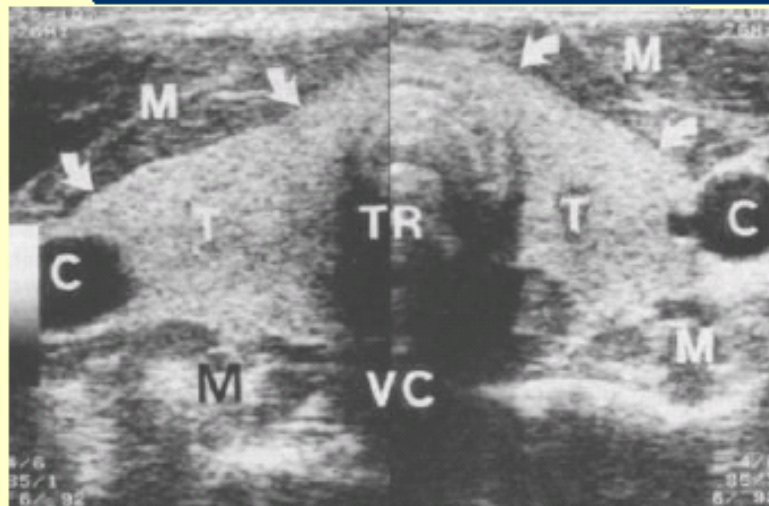
- **DIAGNOSI**

- Quadro clinico – Associazioni – Familiarità
- Anti-Tg, Anti-TPO/M (positività >90%)
- TRAb (bloccanti) solo in casi selezionati
- Ecografia tiroidea: ipoecogenicità
- Es. citologico: linfociti in vari stadi di maturazione

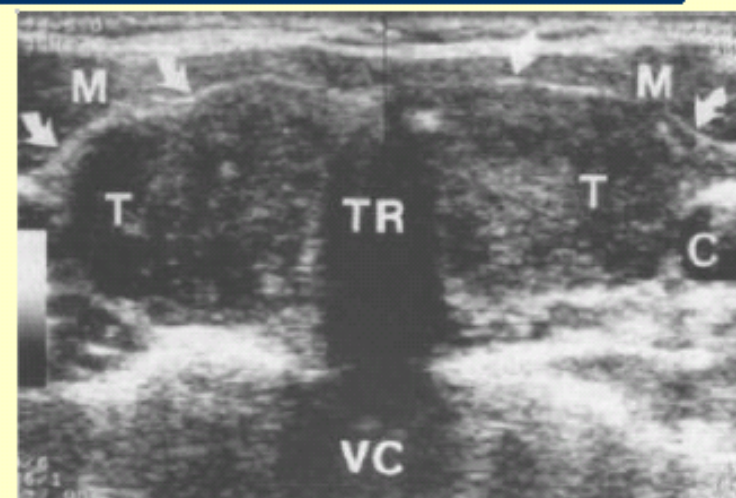


TIROIDITE DI HASHIMOTO: QUADRO ECOGRAFICO VARIANTE CLASSICA

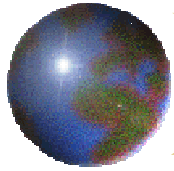
**T: tiroide, M: muscoli, TR: trachea, VC: col vert,
C: carotide com.**



Tiroide normale

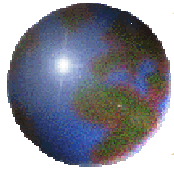


Tiroidite di Hashimoto



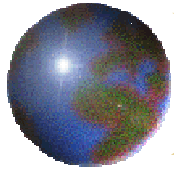
Tiroidite silente

- **DEFINIZIONE**
 - **Tireopatia caratterizzata da:**
 - **Tireotossicosi transitoria, spesso seguita da ipotiroidismo transitorio**
 - **Bassa iodocaptazione**
 - **Assenza di dolore sul collo**
 - **VES modicamente aumentata**
- **ETIOPATOGENESI**
 - **Variante tiroidite subacuta**
 - **Variante tiroidite cronica di Hashimoto**

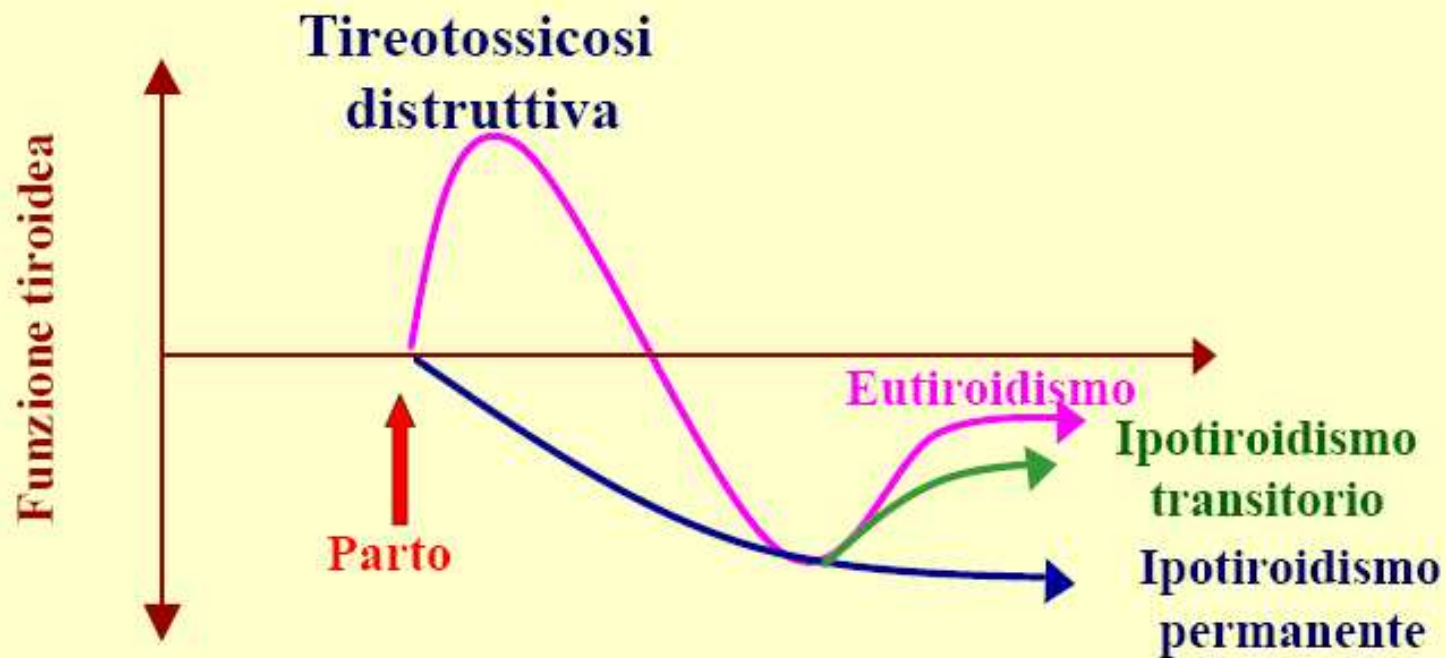


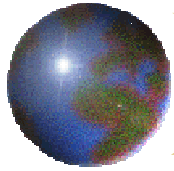
Tiroidite silente - 2

- **FORME CLINICHE**
 - Sporadica
 - Post-parto (2 – 6 mesi)
- **DECORSO**
 - Iper-Ipo-Eu (talora ipo-eu)
 - Tendenza alla recidiva (post-parto)
 - A lungo termine: > 50% ipotiroidismo permanente
- **DIAGNOSI**
 - Quadro clinico sfumato (d.d. depressione post-parto)
 - Andamento tipico FT3, FT4, TSH. Anti-Tg/TPO positivi 80-90%, spesso titoli elevati
 - Captazione tiroidea (molto bassa) - Ecografia



Varie alterazioni funzionali tiroidee in corso di tiroidite post-partum





Tutti gli organismi si distribuiscono su una linea, ad un capo della quale sta la malattia di Basedow che implica il generosissimo, folle consumo della forza vitale ad un ritmo precipitoso, il battito di un cuore sfrenato, e all'altro stanno gli organismi immiseriti per avarizia organica, destinati a perire di una malattia che sembrerebbe di esaurimento ed è invece di poltronaggine...La società procede perché i Basedowiani la sospingono, e non precipita perché gli altri la trattengono. Io sono convinto che volendo costruire una società, si poteva farlo più semplicemente, ma è fatta così, col gozzo ad uno dei suoi capi e l'edema all'altro, e non c'è rimedio. In mezzo stanno coloro che hanno incipiente o gozzo o edema e su tutta la linea, in tutta l'umanità, la salute assoluta manca

Italo Svevo: La coscienza di Zeno, Cap. 7