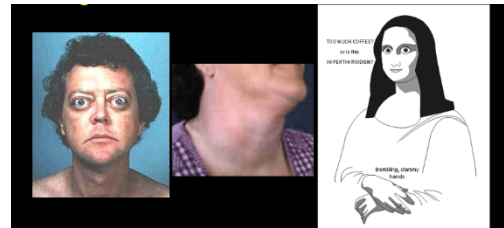


MORBO DI GRAVES BASEDOW

Slide

- 1–2% della popolazione
- 5 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini
- Più comune tra i 40 e i 60 anni
- Gozzo di dimensioni variabili

Parlando di ipertiroidismi, sicuramente la patologia che merita attenzione è il **morbo di Graves-Basedow**, che è una forma più frequente di ipertiroidismo, che può colpire qualsiasi età, anche se essendo una malattia autoimmune, è molto più frequente in **età giovane-adulta**. È una patologia che poi in realtà può colpire dall'età pediatrica, e anche ultimamente (probabilmente dopo il Covid, che ha un pochino cambiato la storia di molte malattie autoimmunitarie), è una patologia che ritroviamo anche in età senile, dove non eravamo preparati a trovare delle gran malattie autoimmuni.

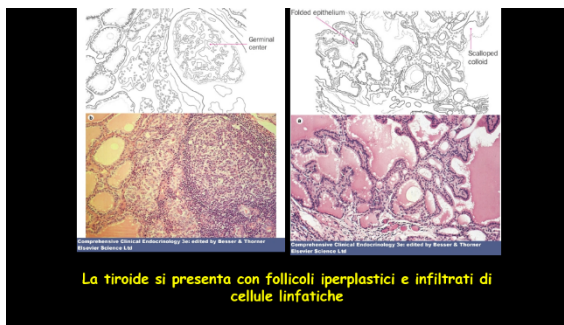


Il morbo di Basedow è caratterizzato da una **iperfunzionalità tiroidea** dovuta a una stimolazione auto-anticorpale, da parte di **anticorpi anti-recettore del TSH** (chiamati anche TRAb), che vengono a un certo punto prodotti in autonomia, si ritrovano a livello circolatorio e sono i biomarcatori del morbo di Basedow. Questi anticorpi anti-recettore del TSH vanno a simulare a livello tiroideo la funzione del TSH, quindi inducono tutta la cascata di stimolazione della funzionalità tiroidea come se ci fosse un'azione del TSH (in realtà il TSH è inibito perché il feedback va a bloccare la produzione ipofisaria del TSH).

È una patologia che si associa a un cosiddetto **gozzo diffuso**, ovvero il/la paziente presenta una tiroide di dimensioni aumentate. L'ipertrofia può essere modica, quindi percepibile ecograficamente, o lieve, quindi percepibile con la palpazione, fino ad arrivare a forme severe in cui si vede chiaramente l'aumento di dimensioni della ghiandola, quindi il gozzo si riesce a percepire anche visivamente.

Qui vedete c'è **un'oftalmopatia**, una complicazione che può presentarsi in associazione al morbo di Basedow, ma non è sempre presente.

Quindi quando si parla di morbo di Basedow si parla di ipertiroidismo da **gozzo diffuso tossico**. Questa è la definizione tipica, poi in realtà il Basedow si può sviluppare anche in un paziente che ha un gozzo nodulare o multinodulare, quindi una persona che ha già un gozzo può a un certo punto avere l'attivazione autoimmune. In quel caso ovviamente posso non percepire molto l'aumento dimensionale della tiroide.



È una malattia autoimmune, quindi c'è **un'infiltrazione linfocitaria a livello ghiandolare** (quando c'è un processo autoimmunitario spesso gli organi colpiti sono sede di flogosi e di infiltrazione linfocitaria).

La tiroide si presenta con follicoli iperplastici e infiltrati di cellule linfatiche

Slide

Fattori predisponenti del Morbo di Basedow/Graves

- **Fattori ambientali**

- Il maggior rischio delle donne dipende dalla modulazione della risposta autoimmune da parte degli estrogeni
- Il ruolo degli eventi stressanti
- Fumo
- La eccessiva supplementazione iodica nelle aree con carenza di iodio (fenomeno del Jod-Basedow)
- Litio (raramente)
- La terapia antiretrovirale nei pazienti con AIDS (> numero delle modificazioni dei T linfociti CD4+)
- Infezioni (non ci sono evidenze)

Fattori di rischio

Dal punto di vista eziologico come in tutte le malattie autoimmunitarie esiste una **predisposizione genetica legata all'HLA** (tant'è che spesso chi ha un morbo di Basedow ha in famiglia un'altra malattia autoimmunitaria non necessariamente dello stesso tipo) e poi c'è un **fattore scatenante** che può essere di vario genere: spesso è un evento stressogeno acuto che può essere fisico o emotivo; ci possono essere infezioni che slatentizzano il problema; sicuramente è stato visto che in generale un po' su tutte le malattie autoimmunitarie il fumo di sigaretta è peggiorativo e questo lo è tanto di più come elemento di associazione con l'oftalmopatia basedowiana.

Laboratorio

Slide

Laboratorio

- TSH soppresso
- FT4/FT3 elevate
- Ab-TPO aumentati
- Ab-Tg aumentati
- TRAb aumentati (*possibile anche se rara normalità*)
- Colesterolo totale ridotto
- SHBG aumentata

È un ipertiroidismo di origine tiroidea, quindi tipicamente avremo un **rialzo dell'FT3 e dell'FT4**.

In questo caso, a differenza dell'ipotiroidismo, **conviene sempre dosare l'FT3** perché mi dà l'idea di quanto il soggetto è esposto alla tireotossicosi.

Inoltre, può servire anche per decidere se associare alla terapia un beta-bloccante, in particolare il propranololo che noi privilegiamo quando decidiamo di dare un beta-bloccante a questi pazienti perché è l'unico che è in grado di ridurre l'attività della tireoperossidasi, riducendo la conversione della T4 e T3 (oltre ad avere l'azione cardioprotettiva tipica di tutti i beta-bloccanti).

Quindi, mentre per l'ipotiroidismo l'FT3 non è così importante da dosare perché è meno attendibile, perché è più significativo dosare l'FT4 e l'FT3, spesso per un meccanismo di autoregolazione endogena, è normale,

tutte le volte che c'è uno stato di ipertiroidismo o tireotossicosi invece diventa fondamentale dosare anche l'FT3 perché mi dà proprio l'idea di quanto quel paziente si è esposto alla tossicosi. Nel Basedow tipicamente io ho un aumento sia dell'FT4 che dell'FT3 e siccome funziona il feedback c'è una **soppressione del TSH** che è sempre indosabile ed è di solito il primo ormone che si altera.

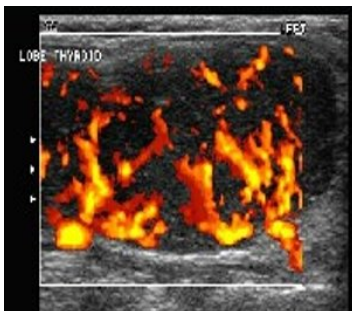
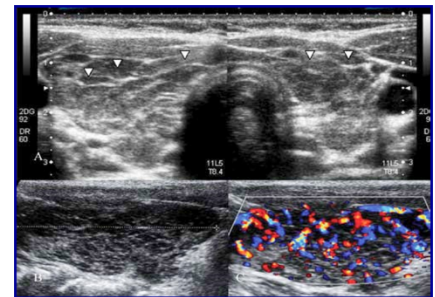
Quindi se voi trovate un TSH indosabile, cioè al di sotto del limite di dosabilità del laboratorio (che di solito è 0.01 microgrammi per millilitro) con un'FT4 e un'FT3 molto aumentati, questo paziente ha un ipotiroidismo da morbo di Basedow.

Il marcatore bio-umorale è **l'aumento circolante degli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb)**. Di solito c'è un movimento anticorpale generalizzato a livello tiroideo per cui i pazienti hanno generalmente anche un **rialzo degli anticorpi anti-tireoperossidasi** e gli **anticorpi anti-tireoglobulina**.

Esistono condizioni di base dove questi anticorpi (*n.d.s. quelli anti-recettore del TSH*) non sono tanto alti da raggiungere il limite di diagnostica di laboratorio quindi se comunque c'è un quadro ormonale francamente di ipertiroidismo, c'è una positività degli anticorpi sopracitati, c'è un quadro ecografico che mi supporta l'iperfunzionalità ghiandolare, anche se io ho gli anticorpi anti-recettore del TSH negativi in alcuni casi posso fare diagnosi di morbo di Basedow perché so che, come tante altre malattie autoimmunitarie, esiste una porzione di soggetti che pur avendo la malattia hanno questi anticorpi negativi.

Ecografia

Questo è come si presenta la tiroide quando è affetta da morbo di Basedow, tipicamente è un gozzo senza nodi (però ripeto si può manifestare un Basedow anche in una porzione di persone che ha già dei noduli tiroidei) ma quello che voi vedete sempre in tutti i quadri è **un'ipervascolarizzazione** ghiandolare che è legata all'iperstimolazione da parte degli anticorpi.



(*indicando l'immagine*) questo è il lobo sinistro della tiroide col doppler. Vedete che è molto vascolarizzato tanto che in alcuni casi, nelle forme più severe, (di solito quando c'è un FT3 molto alto) ha questo aspetto che si definisce proprio clinicamente **inferno tiroideo**, poiché sembra che la tiroide si abbia preso fuoco.

Terapia

Slide

La terapia del MB è generalmente con farmaci antitiroidei (tionamidi) e, se non controindicati, con i beta-bloccanti

(blocco degli effetti adrenergici degli ormoni tiroidei, blocco della conversione della T4 a T3 (propranololo ad alte dosi), riduzione della frequenza cardiaca ed effetto antiaritmico)

Le tionamidi, metimazolo e propiltiouracile, bloccano la sintesi di ormoni tiroidei attraverso l'inibizione dell'organificazione dello iodio (TPO) e l'accoppiamento delle iodotirosine; bloccano anche la conversione T4-T3 (desiodasi)

→ (**massima durata del trattamento 18 mesi**).

La terapia di elezione del morbo di Basedow è la terapia con le **tionamidi** che sono tipicamente il **tapazole** o, in seconda linea, il **propiltiouracile**. Sono dei farmaci che gestiscono l'ipertiroidismo, andando fondamentalmente a bloccare tutte le tappe di stimolazione del TSH, dall'organificazione dello iodio all'accoppiamento delle iodotironine, all'azione di riduzione della desiodasi, ma una cosa importante da ricordare è che non sono in grado di curare il Basedow. La remissione deve essere spontanea e, se tutto va bene, ci aspettiamo che questa avvenga tra i 18 e i 24 mesi.

Quindi noi dobbiamo dire al nostro paziente che i farmaci servono e li deve prendere per gestire l'ipertiroidismo, ma non gli servono per guarire dalla malattia e che questa deve spegnersi da sola. Inoltre, dobbiamo dire al paziente che in realtà quella sua predisposizione a sviluppare e attivare il Basedow rimane, per cui il paziente che ha avuto il Basedow una volta può rimanifestarlo più e più volte nel corso della vita. Di solito però alla **prima recidiva**, cioè se si ripresenta il Basedow, facciamo una terapia definitiva che può essere una terapia chirurgica, quindi la **tiroidectomia totale** oppure la **terapia radioiodiometabolica** con lo iodio 131 che è una terapia distruttiva della ghiandola

Soffermandoci sulla terapia medica, vedete che oltre alle tionamidi si usano, se necessario, i **beta-bloccanti**, dando priorità al **propanololo** (se non ci sono motivi cardiologici per cui è preferibile usare un altro betabloccante) perché rispetto agli altri betabloccanti ha questa azione aggiuntiva sulla desiodasi, quindi riduce la conversione della T4 in T3, e controlla meglio l'ipertiroidismo.

Quando li dobbiamo fare questi betabloccanti? Sicuramente quando c'è una **tachicardia**, quando c'è un **FT3 molto alto** e voglio correggerlo più rapidamente possibile, quando un paziente ha già una **storia aritmogena**, anche se magari non l'ha slatentizzata sotto il corso di ipertiroidismo, e quindi è comunque a rischio.

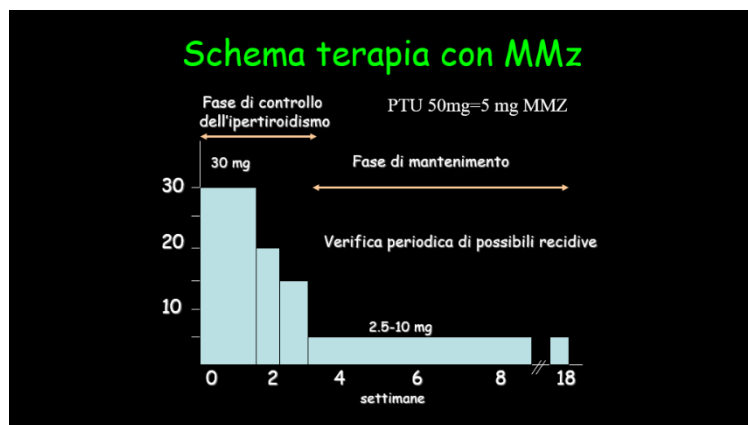
I farmaci antitiroidei, quindi tapazole e il propiltiouracile, hanno dei potenziali **effetti collaterali** il più temibile dei quali è l'**agranulocitosi**, una complicanza rarissima che però può mettere a rischio la vita del paziente.

Di solito, infatti, quando si prescrivono o il tapazolo o il propiltiouracile l'indicazione che viene data è che in caso di febbre sopra i 38 gradi senza altre manifestazioni sintomatologiche è necessario sospendere il farmaco e fare subito un emocromo e, in caso di leucopenia, ovviamente andare al pronto soccorso per valutare. È un evento rarissimo, io

Effetti collaterali farmaci antitiroidei		
IMPORTANTE:	Rari:	agranulocitosi
	Molto rari:	epatite (PTU) ittero colestatico (MMZ) trombocitopenia anemia aplastica sindrome LES simile
MINORE:	Comuni:	prurito rash articularioide artralgie febbre
	Infrequenti:	alterazioni gastrointestinali ipoglicemia dovuta a Ab anti-insula alterazioni del senso gustativo

ne ho visti due casi in tutta la mia vita lavorativa, però è un evento che può presentarsi e del quale il paziente va avvisato.

Un'altra cosa invece più frequente è un'**intolleranza cutanea**, soprattutto al tapazole, quindi un rash orticarioide e prurito, e in questo caso ovviamente c'è l'indicazione a sostituire il tapazole con il propiltiouracile.



Perché si tende a dare come prima battuta il tapazole? Intanto perché il tapazole ha un'**emivita più lunga**, di 24 ore, mentre il propiltiouracile ha un'emivita di 12 ore, pertanto sarà necessario somministrarlo due volte al giorno (e per quanto riguarda la compliance dei pazienti optare per un farmaco che può essere somministrato in monoterapia è la

scelta migliore), e poi perché il tapazole è comunque **più potente** sul controllo dell'ipertiroidismo. È inoltre un farmaco che è disponibile a livello italiano mentre il propiltiouracile è importato dall'estero ed è a disposizione e a dispensazione solo ospedaliera.

Tutte le volte che si ha ipertiroidismo da Basedow si fa la cosiddetta **dose di attacco**: nelle prime settimane, indipendentemente dalla gravità dell'ipertiroidismo, il farmaco viene dato a dosaggi importanti, tra i 20 e i 30 mg al giorno. il tapazole ha 5 mg ogni compressa quindi comunque sono terapie che richiedono da 4 o 6 compresse al giorno al paziente, il propiltiouracile sono compresse da 50 mg, questo vi dà l'idea della potenza farmacologica una compressa del tapazole 5 mg e il propiltiouracile 50 quindi è sicuramente un farmaco meno potente e poi il propiltiouracile deve sempre dare una compressa ogni 12 ore.

Quindi in tutte le età, in tutte le gravità dell'ipertiroidismo si fa una dose di attacco che serve per controllare rapidamente l'ipertiroidismo e che di solito va dalle 4 alle 6 settimane, poi si fa una prima rivalutazione e poi si abbassa abbastanza rapidamente la dose. L'obiettivo è di arrivare a mantenere il paziente con la dose minima efficace che di solito è di 5 mg al giorno di tapazole e 100 mg al giorno di propiltiouracile (quindi 50 mg 2 volte al giorno).

Quanto si deve fare questa terapia farmacologica? **fin tanto che gli anticorpi anti-TRAb non si negativizzano** o per un **massimo di 18-24 mesi**. Questo vuol dire che, se io ho un paziente che dopo 18-24 mesi non si è negativizzato con gli anticorpi, inizio a pensare a una **terapia definitiva** che può essere o la terapia chirurgica (la **tiroidectomia totale**), che rimane comunque la terapia di elezione nelle forme di Basedow resistenti alla terapia farmacologica o recidivanti, oppure la **terapia radioiodiom metabolica** con lo iodio 131 che si localizza sulla tiroide e crea una tiroidite distruttiva curando l'ipertiroidismo. Questo lo posso fare però solo in alcune condizioni: intanto se non ho dei noduli che hanno anche solo un minimo di

sospetto ecografico, perché io non posso fare una terapia con lo iodio radioattivo a un paziente che ha anche un minimo dubbio di un tumore tiroideo, e poi non lo posso fare se c'è un oftalmopatia basedowiana perché è stato ormai dimostrato che la terapia con lo iodio radioattivo peggiora l'oftalmopatia a volte addirittura la può slatentizzare. Quindi è logico che è una terapia che si considera soprattutto in chi ha il rischio di fare interventi chirurgici però per esempio nei giovanissimi sicuramente la terapia chirurgica è la terapia d'elezione. Quando faremo l'ipoparatiroidismo vedremo come chi fa un intervento di chirurgia tiroidea totale è sempre a rischio di sviluppare un ipoparatiroidismo post-operatorio, quindi ovviamente ci sono delle conseguenze possibili anche severe, però è logico che un paziente con un morbo di Basedow recidivante o non responsivo non si può sicuramente tenerlo con questi farmaci per tanto tempo.

Slide

Radioiodio

- determina progressiva distruzione delle cellule tiroidee iperattive
- spesso si accompagna a ipotiroidismo (può, raramente, non svilupparsi)
- può determinare una tiroidite attinica
- può peggiorare oftalmopatia (prednisone)
- da evitare in gravidanza e allattamento
- non rischio di cancro

Tiroidectomia

- Totale
- Determina ipotiroidismo
- Non peggiora (migliora?) oftalmopatia
- Possibili danni a paratiroidi e nervo laringeo ricorrente
- Importante chirurgo esperto

Oftalmopatia Basedowiana

L'oftalmopatia basedowiana (OB) è una manifestazione extratiroidea del morbo di Basedow (MB) determinata da autoanticorpi contro il recettore dell'ormone tireotropo (TSHrAb) espresso dai fibroblasti dell'orbita.

Interessa circa il **25% dei pazienti con MB** ed è più frequente nelle donne (rapporto femmine/maschi **5:1**).

Le forme **lievi** costituiscono oltre l'**85%** dei casi, le forme **moderato-gravi** o **gravi** il **5–6%** e l'**1–2%** dei casi, rispettivamente.

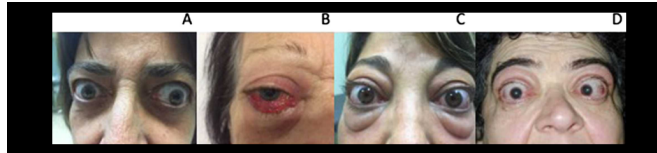
Esistono le forme **asimmetriche**, **unilaterali** e la rara variante **eutiroidea** (prevalenza di 0,02/10.000 casi).

L'OB determina un **cambiamento della fisionomia** e provoca **alterazioni del visus** che possono variare dalla **diplopia** fino alla **discromatopsia** ed alla **perdita della visione**.

Queste manifestazioni cliniche determinano una **riduzione significativa della qualità della vita** con effetti sul **lavoro** e sui **rapporti sociali**.

Complicazioni: l'oftalmopatia basedowiana

L'oftalmopatia basedowiana è una **manifestazione extra-tiroidea del morbo di Basedow**. È sostenuta sempre dagli anticorpi anti-recettore del TSH che invece di avere la tiroide come bersaglio hanno i **fibroblasti retroorbitali**. Quando i fibroblasti vengono stimolati da questi anticorpi si differenziano in adipociti e gli adipociti, per una questione che è solo di spazio limitato, vanno incontro a una necrosi che richiama cellule infiammatorie.

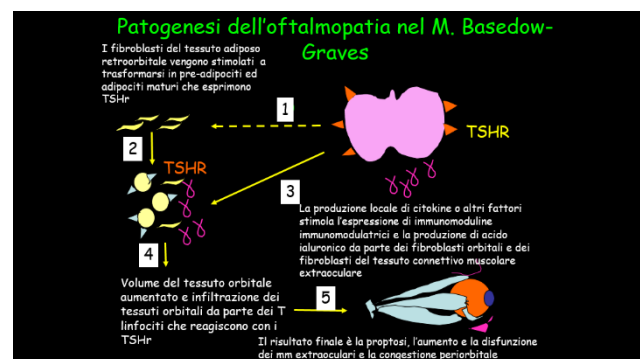


Ripete: quindi l'oftalmopatia è una malattia infiammatoria retro-oculare dei muscoli oculari dovuta alla stimolazione dei fibroblasti da parte dei recettori del TSH con differenziazione in adipociti e necrosi con richiamo di cellule infiammatorie.

Slide + chiarimenti chatGPT

Patogenesi dell'oftalmopatia nel M. Basedow-Graves

1. Gli autoanticorpi anti-recettore del TSH (TSHr), tipici del morbo di Basedow, si legano ai recettori TSHr espressi sulla tiroide, ma anche su altri tessuti, come l'orbita oculare.



2. I fibroblasti del tessuto adiposo retroorbitale (dietro all'occhio) vengono stimolati a trasformarsi in pre-adipociti e adipociti maturi che esprimono recettori TSHr.

3. La stimolazione dei TSHr nei fibroblasti orbitali porta alla produzione di citochine e fattori immunitari che:

- aumentano l'infiammazione locale,
- stimolano la **produzione di acido ialuronico**,
- e coinvolgono anche i **fibroblasti del tessuto connettivo dei muscoli extraoculari**.

4. Tutto ciò provoca:

- **aumento del volume del tessuto orbitale**,
- **infiltrazione linfocitaria** (soprattutto T linfociti che reagiscono con TSHr),
- **edema e fibrosi**.

5. Il risultato finale è:

- **esoftalmo** (proptosi: sporgenza del bulbo oculare),
- **disfunzione dei muscoli extraoculari** (con diplopia),
- e **congestione periorbitale**.

L'oftalmopatia è una patologia veramente molto seria e quando è di grado moderato, severo e progressivo può portare a gravi complicanze per il paziente. Si tratta inoltre di una condizione che non risponde per niente agli antitiroidei e l'unica terapia di primo livello che abbiamo a disposizione è la terapia con il **glucocorticoidi**, quindi **prednisone** per via endovenosa, che funziona tanto prima che la iniziamo quindi quando iniziamo a vedere che c'è una progressione dell'oftalmopatia però in alcuni casi può non funzionare.

Slide

Fattori di rischio, fattori di aggravamento dell'Oftalmopatia Basedowiana

- Il **fumo** è un fattore di rischio per maggiore gravità, progressione e scarsa risposta alle terapie immunosoppressive.
- Il **diabete** e la **sindrome metabolica** si associano alle forme più gravi.
- L'**ipercolesterolemia** aumenta il rischio di presentazione e attività dell'OB; le statine hanno un effetto protettivo indipendente.
- Il **ritardo nella diagnosi e nella correzione dell'ipertiroidismo** attiva la risposta immuno-infiammatoria.
- Il trattamento con ^{131}I (RAI) e l'**ipotiroidismo** sono fattori di rischio per l'insorgenza e la progressione.
- Il **Sesso maschile** e l'**età superiore ai 60 anni** si associano a forme più gravi.
- Gli anticorpi **TSHrAb** correlano con la gravità dell'OB, soprattutto se gli anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) sono negativi.

Dalle ultime pubblicazioni ormai sappiamo che il **fumo di sigaretta** è un fattore di rischio di gravità, di progressione e di non risposta alle terapie immunosoppressive compresi i glucocorticoidi, quindi il paziente che ha un'oftalmopatia anche lieve va assolutamente invitato a sospendere il fumo di sigaretta.

Altri fattori di rischio sono il **diabete** e la **sindrome metabolica** non controllati, così come l'**ipercolesterolemia**, per cui i pazienti ipercolesterolemici con ipertiroidismo da morbo di Basedow vengono trattati con le statine perché ormai è stato dimostrato che l'ipercolesterolemia è un fattore di aggravamento dell'oftalmopatia basedowiana e per motivi non ben ancora conosciuti (probabilmente anche per un effetto antinfiammatorio che hanno le statine) la terapia con le statine ha un fattore protettivo indipendente.

Questi sono dati importantissimi che sono usciti da poco e non tutti ancora li conoscono, ma sono elementi che noi ora consideriamo molto.

Poi dobbiamo essere bravi a correggere bene l'ipertiroidismo perché lo stesso **ipertiroidismo mal corretto** può essere causa di infiammazioni quindi di peggioramento dell'oftalmopatia e poi come vi ho già detto lo **iodio radioattivo**, per cui guai fare un trattamento con radioiodio a un paziente che ha anche una lieve oftalmopatia basedowiana poiché rischiamo di far precipitare l'oftalmopatia e quindi di creare un problema ben più serio di un ipotiroidismo post-tiroidectomia.

Infine, ci sono purtroppo dei fattori non modificabili come il **Sesso maschile**, l'**età sopra i 60 anni** e anche il **titolo di anticorpi anti-recettore del TSH** correla con la gravità dell'oftalmopatia.

Piccolo inciso: guardate che il paziente con il Basedow è un paziente che finché non ha risolto il problema viene visitato in media ogni 6 settimane quindi un paziente che richiede dei controlli molto ravvicinati sia per controllare ovviamente la funzione tiroidea ma anche per controllare lo stato cardiaco e anche l'oftalmopatia.

Che cosa si va a guardare dell'oftalmopatia?

- 1) l'**attività** (quindi che attività infiammatoria ha l'oftalmopatia)
- 2) la **gravità**
- 3) la **progressione**

L'**attività infiammatoria** dell'oftalmopatia si valuta oggi con questo score che si chiama **Clinical Activity Score (CAS)** che si basa su una serie di parametri:

- dolore retrobulbare a riposo
- dolore retrobulbare con i movimenti oculari
- iperemia palpebrale
- edema palpebrale
- iperemia congiuntivale
- chemosi della congiuntiva
- edema della caruncola

Se ci sono almeno 3 elementi di questi 7 (**CAS >3/7**) viene considerata una **forma attiva**, mentre se la positività di questi elementi è sotto i 3 (**CAS <3/7**) è una **forma inattiva**, ma ripeto è una forma inattiva in quel momento, poi ogni 6/8 settimane il paziente va rivalutato almeno fino a quando non ha superato la fase acuta dell'ipertiroidismo.

Classificazione Gravità

La gravità dell'OB è valutata indipendentemente dall'attività.

La gravità della OB viene determinata mediante la classificazione NOSPECS:

- Lieve (classe I e II)
- Moderato-severo (III-VI)

La gravità invece viene determinata mediante la **classificazione NOSPECS**, che ha 6 classi:

la classe 1 e 2 ci dice che l'oftalmopatia è di grado lieve, le classi da 3 a 6 indicano un'oftalmopatia di grado moderato-severo.

- **Classe I:** il pz può avere una **retrazione palpebrale** però **non ha altri segni oculari**
- **Classe II:** il paziente ha un interessamento dei tessuti molli, quindi l'**edema palpebrale**; può avere chemosi, edema della congiuntiva, ecc
- **Classe III:** il pz inizia a presentare la **proctosi**, cioè protrusione dei bulbi oculari
- **Classe IV:** iniziano ad esserci segnali di **diplopia**
- **Classe V:** identificata dall'**interessamento corneale**
- **Classe VI:** si presenta la **neuropatia ottica**.

Nelle classi **NOSPECS 1 e 2**, che identificano le forme lievi, anche se sono attive **non c'è indicazione a dare terapie farmacologiche**. Si cura l'ipertiroidismo nel miglior modo, si correggono tutti i fattori di rischio (fumo, diabete, obesità se possibile l'ipercolesterolemia) e di solito se il paziente ha dei fastidi oculari si usano lacrime artificiali e il selenio che è un immunomodulatore e ha un'azione antinfiammatoria, ma nessuna terapia glucocorticoide. Questa si inizia ad utilizzare o nelle **forme progressive**, quando il paziente da una forma lieve inizia ad andare verso una forma moderato severa oppure da lieve inattiva ad attiva, oppure nelle **forme moderato-severe**. In questo caso, infatti, la terapia di prima scelta sono i **glucocorticoidi per via endovenosa**, in particolare il **metilprednisolone acetato**.

Slide

Nelle forme lievi di OB anche attive ma non progressive sono in genere sufficienti misure sintomatiche: **lacrime artificiali e selenio**.

Tra le misure "terapeutiche" dell'OB lieve c'è la gestione dei fattori di rischio (*fumo, diabete, sindrome metabolica, ipercolesterolemia con statine*).

Nelle forme moderate-severe di OB e attive la terapia di scelta sono i **glucocorticoidi** per ev. (*metilprednisolone acetato, dose cumulativa in 12 settimane 4.5–7.5 g a seconda della gravità della malattia*) per l'azione **anti-infiammatoria** e di **modulazione delle reazioni autoimmuni** che sono alla base della malattia oculare.

Gli steroidi **inibiscono anche la produzione di acido ialuronico** da parte dei fibroblasti orbitali.

Slide

Nel caso di inadeguata risposta o effetti collaterali importanti ai glucocorticoidi:

- Radioterapia retrobulbare
- Farmaci immunosoppressori e immunomodulatori (*Ciclosporina, Rituximab, che è un anticorpo monoclonale anti-CD20*)
- La FDA ha recentemente autorizzato l'impiego del **Teprotumumab** (*anticorpo monoclonale in grado di bloccare il recettore dell'IGF-1 – IGF-1R*). L'uso di Teprotumumab è razionale in quanto l'IGF-1R e il TSHr formano un complesso funzionale e interattivo che, attivato dagli anticorpi e dalle citochine del morbo di Basedow, determina proliferazione fibroblastica e produzione di glicosaminoglicani nell'orbita.

Purtroppo, l'oftalmopatia può **non rispondere** allo steroide per cui si può decidere di utilizzare in associazione allo steroide altri immunomodulatori come la **ciclosporina**. Recentemente è stato approvato nel trattamento dell'oftalmopatia il **Rituximab**, che è un **anticorpo monoclonale anti-CD20**, farmaco con azione antinfiammatoria che si può utilizzare in associazione o in alternativa ai glucocorticoidi se il paziente non risponde a questi ultimi.

Recentemente per le forme più severe non responsive l'FDA ha autorizzato l'impiego del **Teprotumumab** che è un **anticorpo monoclonale contro il recettore dell'IGF1**. L'IGF1, infatti, si lega al recettore del TSH e determina una continua stimolazione a livello oculare; ha un'efficacia importante non solo di blocco ma di miglioramento delle forme moderato-severe.

Slide

Nelle forme moderate-severe di OB e inattive sono indicate terapie chirurgiche elettive a scopo riabilitativo funzionale e/o estetico:

- **Orbitotomia decompressiva**: consiste nella rimozione di una o più pareti dell'orbita, in maniera da creare uno spazio maggiore a disposizione dell'aumentato contenuto orbitario. La chirurgia è indicata nelle forme di OB grave e inattiva, con marcata proptosi, ma può essere necessario utilizzarla d'urgenza nelle forme di neuropatia ottica compressiva che non rispondano rapidamente al trattamento steroideo ad alte dosi.
- **Chirurgia muscolare**
- **Chirurgia palpebrale**

Tutto questo per farvi capire quanto movimento c'è dietro all'oftalmopatia basedowiana.

Per intenderci, noi abbastanza recentemente siamo riusciti ad attivare un ambulatorio congiunto con la nostra oculistica qui per i pazienti che hanno un quadro più severo di oftalmopatia perché è comunque una patologia talmente complessa e talmente grave che richiede, almeno in tutte quelle forme non responsive o progressive, una gestione sia da parte dell'**endocrinologo**, sia da parte dell'**oculista** e, in determinati casi, anche del **chirurgo**. Ad esempio, quando ci sono delle forme moderato-severe importanti, può essere necessaria una chirurgia decompressiva, oppure una chirurgia muscolare/palpebrale, ecc...

Il brutto dell'oftalmopatia è che spesso inizia ad avere un'**evoluzione progressiva indipendentemente dall'ipertiroidismo**, nel senso che noi ovviamente come endocrinologi prima cosa che dobbiamo fare è curare al meglio l'ipertiroidismo, se c'è un'oftalmopatia che è in evoluzione c'è l'indicazione assoluta di fare in regime di urgenza la tiroidectomia totale perché togliere rapidamente la tiroide può voler dire ridurre lo stimolo autoimmunitario se io tolgo il tessuto tiroideo spesso gli anticorpi anti-recettori del TSH si riducono rapidamente. Purtroppo ci sono delle forme che evolvono lo stesso e quindi a quel punto entrano i farmaci di secondo o terzo livello e entra anche la chirurgia.

Due parole sui noduli iperfunzionanti...

Ve lo dico perché ovviamente quando c'è un ipertiroidismo da un lato può esserci un nodulo di Basedow, dall'altro dei noduli iperfunzionanti. Nel caso di una singola formazione nodulare si parla di **ipertiroidismo da adenoma di Plummer**; sono delle forme adenomatose benigne che però sono vincolate dal controllo del TSH e quindi iperproducono ormoni tiroidei. A volte si possono avere più noduli che iperfunzionano.

Slide

Differenze fra gozzo tossico nodulare (GN) e Morbo di Basedow

Aspetto	Gozzo tossico nodulare (GN)	Morbo di Basedow
Scintigrafia	Aree focali "calde" (ipercaptanti)	Tutta la tiroide ipercaptante
Ormoni	↑ FT3, FT4 normale o lievemente aumentato	↑↑ FT4 e ↑ FT3
Anticorpi (TRAb)	Assenti	Presenti
Clinica	Presenza di noduli , assenza di oftalmopatia	Nessun nodulo, possibile oftalmopatia (tipica di Basedow)

Spiegazione:

- **GN (gozzo nodulare tossico):** quadro tipico di ipertiroidismo dovuto a noduli autonomi funzionanti. Alla scintigrafia si vedono aree ipercaptanti focali. Non ci sono autoanticorpi né manifestazioni extratiroidiche.
- **Basedow (Graves):** malattia autoimmune in cui tutta la tiroide è stimolata in modo diffuso da autoanticorpi (TRAb). La scintigrafia mostra ipercaptazione diffusa. È spesso associato a oftalmopatia.

Nella parte in basso a destra sono mostrati esempi scintigrafici:

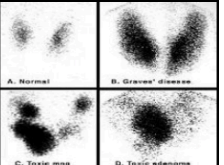
- **A. Normale** – distribuzione regolare dell'attività tiroidea.
- **B. Graves (Basedow)** – captazione diffusa e aumentata.
- **C. Tossico multinodulare** – aree multiple ipercaptanti.
- **D. Adenoma tossico** – un solo nodulo ipercaptante.

Come si può fare diagnosi differenziale?

Intanto l'ipertiroidismo da morbo di Basedow è **molto più severo**, sia **CLINICAMENTE** che **BIOCHIMICAMENTE**.

Quindi se in questa patologia si ha sempre TSH indosabile, nel gozzo iperfunzionante il TSH è basso, può anche addirittura essere indosabile ma generalmente in modo molto meno severo.

Il paziente, quindi, ha una clinica meno importante.

Differenze fra gozzo tossico e Basedow		
	GN	Basedow
Quadro scintigrafico	area/e +	Tutto +
Quadro ormonale	↑FT3 ≈↑ FT4	↑↑FT4 ↑FT3
Quadro umorale	Assenti TRAb	Presenti TRAb
Quadro clinico	Noduli Non oculopatia	Non Noduli Ev. Oculopatia
		
A. Normale B. Graves' disease C. Tossico mgg D. Tossico adenoma		

L'**ECOGRAFIA** poi, è lo strumento principale per fare diagnosi differenziale.

Nell'ipertiroidismo da **Basedow**, se vi ricordate, si trova ipervascolarizzazione del parenchima ghiandolare, quindi di tutto il lobo tiroideo.

Nel gozzo da **nodulo iperfunzionante** si osservano dei noduli che sono ipoecogeni e anecogeni, che tipicamente hanno un orlettino periferico ipoecogeno, sono delimitati chiaramente.

Se si va a osservare la vascolarizzazione si vede che è aumentata o alla periferia, quindi perinodulare, oppure una vascolarizzazione dentro il nodulo, ma il resto della ghiandola è poco vascolarizzato e quindi normale.

Nel gozzo iperfunzionante, gli **anticorpi anti-TSH recettore sono sempre negativi**. Quindi sono un elemento che se normale esclude il Basedow.

Ci sono quindi molti elementi che aiutano la diagnosi.

A completamento diagnostico, si può fare **SCINTIGRAFIA** tiroidea. È l'unico momento in cui ha forse senso. Un tempo questa si utilizzava per tutto, anche per il Basedow, dove si vedeva una ipercaptazione del tracciante diffusa su tutta la tiroide, che rendeva apprezzabile l'aspetto a farfalla della tiroide.

Ad oggi l'unico momento in cui si richiede una scintigrafia è se c'è il sospetto di gozzo iperfunzionante, quindi di uno o più noduli che iperfunzionano. Scintigraficamente si vedono come zone più scure, ipercaptanti; il resto della tiroide può essere ipocaptante in alcune zone. Se ci si trova il singolo adenoma molto funzionante si vede tipicamente un'area di iperfissazione e tutto il resto della ghiandola può non essere visibile. Quindi c'è proprio un'inibizione funzionale del resto della ghiandola.

Quindi nel dubbio, prima di iniziare la terapia col tapazole o propiltiouracile, che comunque è una terapia [*screenare?*] anche per queste forme fino a che non si fa una terapia definitiva. Perché, se comunque il nodulo iperfunziona non si guarisce spontaneamente, e quindi va rimosso.

Slide

TERAPIA del Gozzo nodulare tossico

La terapia del Gozzo nodulare tossico è ablativa; **chirurgica** oppure **radioiodiometabolica** (solo in età adulta)

I farmaci antitiroidei (**tionamidi**)

e, se non controindicati, i **beta-bloccanti** sono utilizzati in attesa di terapia ablativa oppure se terapia ablativa non indicata (anziani, cardiopatici, etc..)

COME? Chirurgicamente o con terapia con **iodio radioattivo**.

In attesa di fare la terapia definitiva si fa una terapia con **tionamidi**, quindi con tapazole o propiltiouracile. Nel dubbio diagnostico, prima di iniziare il tionamide si fa una scintigrafia, perché SE LA SI FA IN CORSO con tionamidi non si vede NIENTE, perché ovviamente andando a ridurre la funzionalità ghiandolare, anche la scintigrafia potrebbe diventare falsamente negativa, cioè dare un quadro normale quando sotto invece ce n'è uno patologico.

Quindi la scintigrafia è una cosa corretta da richiedere quando c'è dubbio di gozzo iperfunzionante, prima però di iniziare la terapia coi farmaci.

In immagine c'è la scintigrafia di una ghiandola NORMALE, poi il Basedow con ipercaptazione diffusa;

il gozzo multinodulare tossico quindi iperfunzionante con tanti noduli ipercaptanti e il resto della ghiandola in parte normocaptante in parte a ridotta captazione; questo è l'adenoma di Plummer, il SINGOLO nodulo iperfunzionante con il resto della tiroide che quasi non si vede (nds: non si comprende a quale immagine fa riferimento)

La TAC si può fare nel dubbio che ci siano fenomeni compressivi a carico di altri organi che schiacciano tiroide, esofago, trachea, e altri vasi della zona antero-cervicale del collo quindi carotide e giugulare.

Per il **Basedow** la terapia iniziale è praticamente sempre **farmacologica** a meno che non ci sia un'oftalmopatia di grado severo e progressiva.

Mentre per il gozzo **tossico** quindi iperfunzionante, la terapia di elezione è **ablative**, che può essere chirurgica o con radioiodio, com'è stato anticipato. In attesa della terapia definitiva si fa la terapia anti-tiroidea.

L'ipertiroidismo da gozzo iperfunzionante si controlla con **dosaggi più bassi** di tionamidi, quindi è più facilmente monitorabile, e più rapidamente. Di solito "non fa grandi scherzi". Però dobbiamo essere consapevoli e informare il nostro paziente che comunque dovrà giungere a una terapia definitiva.

La **terapia radioiodio-metabolica** si può fare, anche quando c'è un nodulo iperfunzionante purché si escluda la malignità. Quindi per i noduli che vanno incontro a questa terapia bisogna fare un ago aspirato, che è un esame citologico che prevede un'aspirazione cellulare con ago sottile perché deve essere esclusa la neoplasia o anche solo il dubbio neoplastico.

Slide

TERAPIE ALTERNATIVE del Gozzo nodulare tossico

Un nodulo tossico si può giovare di terapie alternative quali **l'alcolizzazione** o **l'ablazione percutanea con laser o radio-frequenza**.

L'alcolizzazione (iniezione percutanea di alcol) consiste nell'iniettare una dose di etanolo al 95% con lo scopo di distruggere buona parte delle cellule iperfunzionanti; alta probabilità di complicanze (dolore e paralisi dei nervi ricorrenti più spesso transitoria) e frequenti recidive.

La terapia mini-invasiva termo ablative (MIT) con laser o radiofrequenza è un'interessante pratica innovativa, con ottime prospettive per casi selezionati.

In entrambi i trattamenti necessario escludere Carcinoma tiroideo (FNAB); ma inizia ad esserci letteratura sul trattamento del **microCa papillare**.

Oggi esistono delle tecniche risolutive della patologia nodulare iperfunzionante ma anche di noduli cistici grandi e compressivi purché benigni, delle **terapie non chirurgiche mini-invasive, termoablative**.

Anche noi le facciamo.

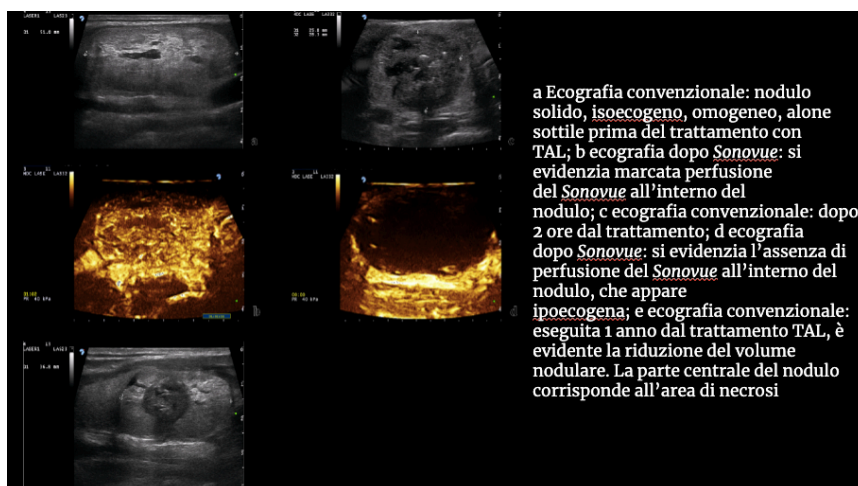
È una tecnica percutanea in cui il nodulo (una volta che viene esclusa la malignità con l'esame citologico dell'ago aspirato) si sottopone ad alte temperature o una terapia laser o con radiofrequenza che vanno a creare una **distruzione termica** del nodulo, dal quale si può

ottenere un controllo della funzionalità in caso di iperfunzionalità, una riduzione dimensionale quando ci sono noduli con caratteristiche benigne ma sono grandi e comprimono e non si vuole arrivare alla chirurgia.

In questo caso sta prendendo sempre più piede questa tecnica dell'**ablazione percutanea**: è una terapia mini-invasiva che viene effettuata in regime ambulatoriale, con una procedura molto simile all'ago aspirato che somiglia all'ago aspirato ma è leggermente più complessa, però senza intervento chirurgico nè anestesia.

Non vado oltre perché si andrebbe troppo nello specialistico, ma è per farvi capire che anche noi qua la facciamo, è una tecnica che non c'è da troppi anni, prima era per noduli cistici liquidi e ora anche per gli iperfunzionanti. Inizia ad esserci letteratura a riguardo. La vedremo anche per il microcarcinoma papillare, che vedremo nei tumori tiroidei, e oggi in casi selezionati si può iniziare a curare con tecniche mini invasive di questo genere. Quando? Principalmente se ad esempio c'è un rischio operatorio di un certo tipo, una persona di una certa età, non certo i giovanissimi in cui l'intervento chirurgico è ancora d'elezione, MA SOLO PER ADESSO! Finché non ci sarà letteratura sufficiente riguardo la guarigione a lungo termine.

In immagine si osserva l'effetto post-terapia ablativa termica: a 2-3 mesi dall'intervento, dentro al nodulo non si vede più cellularità. Dopo qualche mese, un nodulo di 4-5cm si riduce in maniera significativa. Quasi mai il nodulo scompare ovviamente, ma se c'è iperfunzionalità si può controllare, e si può ottenere anche una riduzione dimensionale se c'è il problema della compressione (e sempre se sono benigni).



TIROIDITI

Slide

CLASSIFICAZIONE TIROIDITI

- **Tiroidite infettiva acuta**
Batterica, suppurativa
- **Tiroidite autoimmune cronica linfocitaria di Hashimoto**
- **Tiroidite subacuta di De Quervain**
Subacuta granulomatosa
- **Tiroidite di Riedel**
Sclerosante o lignea
- **Tiroiditi secondarie a malattie sistemiche infiltrative:**
Sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi, emopatie maligne

La prof si soffermerà solo su

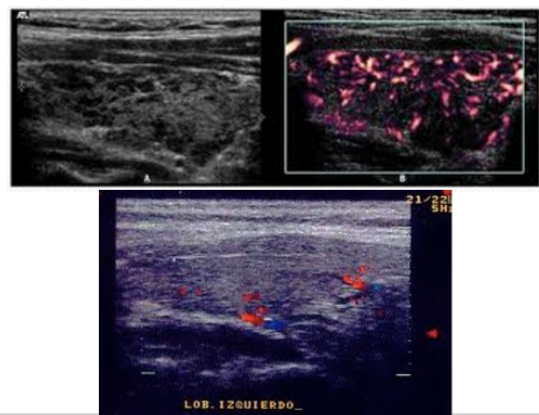
tiroidite subacuta di De Quervain

e **tiroidite da farmaci** in particolare la “iodio indotta”,
perché penso siano quelle più rilevanti per voi da sapere.

La tiroide ovviamente poi può essere sede di un’infezione batterica, e quindi si può manifestare una specie di tiroidite suppurativa addirittura sede di ascessi, RARISSIMA, ma esiste, con tutti i sintomi della sepsi: febbre molto alta e aspetto ascessualizzato della tiroide, la biochimica con aumento di GB, trombofilia, aumento degli indici di flogosi.

La **tiroidite cronica di Hashimoto** potete leggervela da soli. È un’inflammatione cronica che dà tiroidite linfocitaria, non c’è molto da dire, è la causa più frequente di ipotiroidismo acquisito, ed è una patologia AUTOIMMUNITARIA, come nel Basedow c’è una predisposizione autoimmune (fattori HLA) e un fattore scatenante. A differenza del Basedow quando si innesca il processo anti-infiammatorio tiroideo non regredisce. È presente e può solo evolvere, quindi va tenuta sotto controllo, perché si può averla inizialmente eutiroidea, cioè la tiroide funziona bene, nel tempo si può andare incontro a ipotiroidismo. Marcatori di questa tiroidite: anticorpi anti-tireoperossidasi, e a volte anche anticorpi anti-tireoglobulina. Spesso sono positivi tutti e due, a volte solo uno dei due.

Tiroidite di Hashimoto



È frequente come ipotiroidismo quindi lo si vedrà se si va in reparto. Ecograficamente si presenta come una ghiandola destrutturata e di dimensione ridotta (variante atrofica). Piccola, disomogenea ed ipoecogena. C'è il cosiddetto aspetto a sale e pepe: aree di flogosi di accumulo di linfociti tiroidei. Nella fase iniziale quando c'è stimolazione del TSH e ancora c'è parenchima ghiandolare si può vedere una vascolarizzazione anche aumentata, nelle fasi successive la ghiandola è talmente distrutta che è quasi completamente avascolare. QUESTA FORMA è la causa PIÙ FREQUENTE di ipotiroidismo primario.

È logico che è una forma evolutiva, quindi un pz potrebbe avere la positività agli anticorpi e un quadro ecografico più lieve, ma gli esami della tiroide non alterati. VA MONITORATO e controllato una volta all'anno con gli esami della funzionalità perché è a rischio di sviluppare l'ipotiroidismo. Possiamo avere pz che da subito lo sviluppano oppure che non lo svilupperanno mai. Non è garantita l'evoluzione. Un ipotiroidismo lieve può diventare più grave anche in corso di terapia e così via...

Tiroidite di de Quervain

Slide

Caratteristiche:

Dovuta ad una infezione virale, è spontaneamente reversibile, talora recidivante, con un decorso compreso tra alcune settimane e alcuni mesi.

Generalmente preceduta da una infezione virale delle vie aeree superiori. Processo infiammatorio-distruttivo tiroideo focale, ma può essere migrante.

Prevalenza:

È una patologia frequente e colpisce più frequentemente il sesso femminile in una età compresa tra i 30 ed i 50 anni.

Prevalentemente stagionale (primavera ed autunno).

Clinica:

Quattro fasi:

1. Dolore intenso nella regione anteriore del collo, febbre moderata (non sempre presente) e tireotossicosi (durata 3-6 settimane);
2. Fase asintomatica (alcune settimane);
3. Fase ipotiroidea (durata 2-8 settimane e non sempre presente);
4. Fase di recupero funzionale (raramente rimane l'ipotiroidismo).

Clinica

La tiroidite di de Quervain è importante e bisogna saperla riconoscere.

Se non trattata (si tratta principalmente con steroidi quindi glucocorticoidi nella fase acuta) il paziente avrà **dolore, febbre e tireotossicosi**. È dunque una condizione che va ricordata.

È una forma **distruttiva**: ha una fase iniziale di tireotossicosi da distruzione ghiandolare dovuta a un processo infettivo **post-virale**.

Di solito segue un'infezione delle **alte vie respiratorie**,

quindi il paziente tipicamente racconta un **dolore** importante nella regione del collo, che può essere spontaneo o indotto dal tocco o pressione, oppure entrambi. Di solito è presente una **febbricola** costante.

Il tutto segue dopo 4-6 settimane un episodio di infezione delle alte vie respiratorie. Quindi se si domanda al pz se ha avuto mal di gola o tosse nelle 4-6 settimane precedenti troveremo questa correlazione temporale.

La **fase distruttiva o tireotossica** si manifesta con tireotossicosi autolimitante, quindi anche se il pz non è trattato va incontro a una remissione. Questa fase tireotossica può durare da un minimo di 3-6 settimane fino a qualche mese addirittura.

Questa è sicuramente la fase in cui il pz sta peggio, perché ha tutti i sintomi dell'**ipertiroidismo**: dimagrimento, insonnia, tachicardia, febbre e dolore importante nella regione inferiore del collo.

Se viene diagnosticata rapidamente e si dà del Prednisone ossia deltacortene 25mg/die, quindi 1 cp, che si può anche potenziare un pochino nella fase acuta, nel giro di un giorno o due scompaiono la febbre e il dolore, e migliora velocemente la tireotossicosi. Quindi una **diagnosi tempestiva con una terapia mirata** fa stare meglio i pazienti nel giro di poco tempo.

La fase tireotossica però essendo distruttiva può essere seguita da una **fase di ipotiroidismo**, cioè la ghiandola se è "particolarmente distrutta" (la prof usa queste parole) ci mette un po' a recuperare dal punto di vista funzionale; quindi il pz può passare una fase di ipotiroidismo di 'rebound' alla tireotossicosi.

Sono pazienti che vanno monitorati nel tempo e anche quando avete risolto la fase tireotossica non si può lasciarli andare per il rischio di questo ipotiroidismo. Nella maggior parte dei casi è transitoria questa fase. Può però rimanere cronicamente: il paziente ha una distruzione ghiandolare tale per cui la ghiandola non riesce a recuperare e non c'è remissione dell'ipotiroidismo.

La fase del dolore ovviamente si può controllare con anti-infiammatori ma non risolvono il problema, e non gestiscono la tireotossicosi; per gestire questa bisogna usare per forza lo steroide.

Slide

Diagnosi:

Clinica, laboratoristica (leucocitosi neutrofila, VES e PCR aumentati) e strumentale (ecografia oppure scintigrafia).

Terapia:

ASA e FANS (forme lievi);

GCS x os (Prednisone 30–50 mg/die per 1–2 mesi a dosi scalari) in forme moderato-severe.

Eventuale beta-bloccante (se tireotossicosi) oppure L-tiroxina (se ipotiroidismo).

Raramente persistenza di ipotiroidismo.

Effetto dei glucocorticoidi oltre all'azione antinfiammatoria:

- Riduzione della secrezione degli ormoni tiroidei
- Riduzione della conversione della T4 a T3

Diagnosi

Sicuramente c'è un quadro di tireotossicosi.

Il paziente avrà il TSH molto soppresso e fT3 e fT4 aumentati.

C'è sempre un rialzo di indici di flogosi.

Una storia anamnestica di una fase di infezione di alte vie respiratorie qualche sett prima.

Dolore alla palpazione spontanea a livello tiroideo.

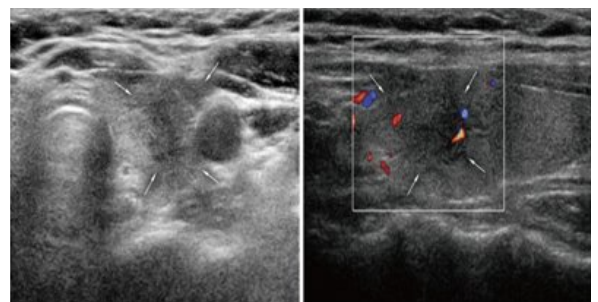
L'ecografia tiroidea è dirimente. Questi sono pazienti che vediamo in ambulatorio ma anche molto ricoverati, perché hanno febbre che non passa, hanno fatto terapie antibiotiche a più cicli che non hanno risolto la febbre, l'infiammazione e questo dolore. Venendo spesso ricoverati, l'esame più praticato è l'ecografia.

Con questa osserviamo delle vere e proprie **aree di distruzione ghiandolare**: si vedono trachea e carotide e si notano aree ipoecogene che sono avascolari, quindi non sono vascolarizzate affatto, e ciò vuol dire che lì la tiroide è stata distrutta.

Terapia

Mettendo insieme queste informazioni si fa diagnosi e si inizia la terapia con **Prednisone**, e poi si monitora il paziente ogni 4-6 settimane.

Quando c'è lo spegnimento della flogosi, quindi negativizzazione della PCR, è il momento in cui si riduce fino a sospendere il prednisone. Gli steroidi non si sospendono mai bruscamente. Perché cosa si rischia soprattutto a così alte dosi?



TIROIDITE SUBACUTA

Solitamente gli indici di flogosi cominciano a negativizzarsi intorno a dopo 6 settimane.

Tiroidite da farmaci: TIROIDITE IODIO-INDOTTA (Amiodarone)

Slide

Tiroidite da farmaci: amiodarone

- Farmaco antiaritmico molto usato
- Circa 30% di iodio (75 mg/capsula)
- Farmaco lipofilico: si accumula anche per 6–9 mesi

Effetti dell'amiodarone sulla tiroide, può dare ipotiroidismo:

- ❖ inibisce la conversione di T4 in T3
- ❖ inibisce la sintesi e secrezione di T4 e T3

Quadri clinici:

- ✓ Ipotiroidismo
- ✓ Ipertiroidismo
 - Tipo I = ipertiroidismo iodio-indotto
 - Tipo II = tirotossicosi distruttiva

Ipertiroidismo da amiodarone

Quadro clinico:

- grave perché pazienti già cardiopatici
- ioduria molto aumentata

Ipertiroidismo tipo I

- ✓ più frequente nelle zone a carenza iodica
- ✓ spesso tireopatia sottostante
- ✓ aumentata sintesi e produzione di T4 e T3
- ✓ captazione radioiodio / vascolarizzazione normale o aumentata all'ecografia
- ✓ trattare con perclorato di potassio (+ tionamidi)

Ipertiroidismo tipo II

- ✓ quadro tipo tiroidite (distruzione)
- ✓ non aumentata produzione di T3 e T4 – aumento IL6
- ✓ bassa captazione radioiodio / vascolarizzazione ridotta all'ecografia
- ✓ trattare con GCS (prednisone 30–40 mg/die)

Attenzione! Forme miste!

L'**Amiodarone** è tuttora l'antiaritmico più utilizzato e il più efficace.

Ogni capsula però contiene 75mg di Iodio.

L'amiodarone è un farmaco lipofilo, quindi si accumula nel tessuto adiposo e può continuare a liberare Iodio per 6-9 mesi dopo la sospensione del farmaco.

Quindi se trovate un'ipertiroidismo e ipertossicosi in un pz che assume amiodarone, se anche convincete il cardiologo a sospenderlo, da quel momento passerebbe un lungo tempo prima che gli effetti davvero spariscano. Questo tempo risulta ancora più lungo se si considera che questi pz sono cardiopatici con aritmia cardiaca, che è già una patologia grave di per sé, e noi dobbiamo anche controllargli la tossicosi...

Spesso non possono nemmeno operarsi perché c'è una controindicazione alla chirurgia, quindi sono pazienti noiosi.

In realtà il cordarone/amiodarone per l'eccesso di Iodio che contiene può dare ipotiroidismo o slatentizzarlo (quindi c'è già una predisposizione autoimmune del paziente e con la somministrazione del farmaco la si favorisce). Gli effetti che ha sulla tiroide sono la conversione di T4 in T3 e riduzione della sintesi di ormoni tiroidei. Poco male comunque: se c'è ipotiroidismo si cura e corregge l'ipotiroidismo che si è creato, somministrando la levotiroxina (eutirox, tirosil, ciò che abbiamo visto).

Il problema è l'ipertiroidismo: che può essere Iodio indotto, cioè la tiroide usa lo Iodio e funziona molto, e si crea un vero e proprio ipertiroidismo come fosse stimolata dal TSH (ma invece è lo Iodio a stimolarla). Questa è chiamata tireotossicosi di tipo 1.

Quella di tipo 2 è distruttiva, e non c'è iperfunzionalità ma una distruzione ghiandolare, da eccesso di Iodio.

A volte si può avere una **forma mista**.

È importante fare diagnosi differenziale perché, se c'è ipertiroidismo vero, cioè iperfunzionalità per eccesso di Iodio il pz verrà trattato con tionamidi, come se fosse Basedow o gozzo iperfunzionante, con il perclorato di potassio che si chiama Irenat. Viene molto utilizzato in chi è ipertiroidico e va a fare una TC con mdc iodato. È un bloccante della captazione dello Iodio da parte della tiroide: compete con la pompa Na/I e non fa captare lo Iodio dall'esterno.

Dunque, **se si ha ipertiroidismo Iodio indotto da amiodarone** si somministra **perclorato** che fa sì che la tiroide capti meno Iodio, risentendo meno della quantità aumentata che si trova in circolo. Si somministrano 21 gocce x 3 volte al giorno. È una terapia "complicatina" da dare a un paziente, è tuttavia l'unica che abbiamo per ridurre la captazione di Iodio; in aggiunta si dà **tapazole o propiltiouracile**.

Se si ha la forma distruttiva, quindi la tiroide libera ormoni tiroidei per il danno a cui è sottoposta per l'eccesso di Iodio, bisogna dare del **cortisonico**, quindi trattarla come la fase tireotossica della tiroidite subacuta.

A volte ci sono **forme miste** e bisogna usare tutti e tre i farmaci in terapia.

Come si fa diagnosi differenziale?

La funzione tiroidea e quindi gli esami ormonali sono sempre uguali:
il TSH ridotto, fT3 e fT4 aumentati.

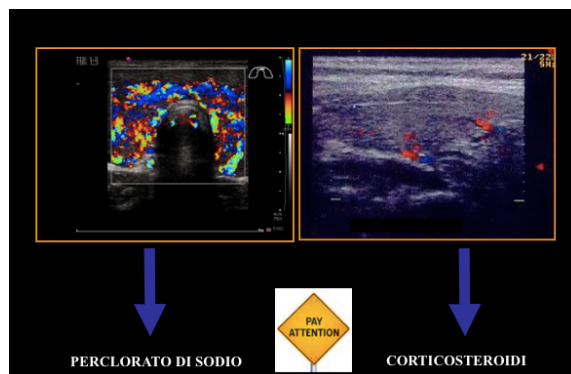
L'unica cosa che davvero permette diagnosi differenziale è l'ecografia tiroidea.

Per l'**ipertiroidismo di tipo 1** avrò vascolarizzazione aumentata. Una ghiandola che è stimolata quindi.

Per l'**ipertiroidismo di tipo 2, distruttivo**, avrò un quadro simile alla tiroidite subacuta nella fase distruttiva quindi delle aree di ipovascolarizzazione.

Nelle **forme miste** avrò entrambe: zone non vascolarizzate e zone più vascolarizzate. In questi casi si usa moltissimo il dosaggio della ioduria; in questi pazienti lo iodio rimane fino a che non hanno smaltito tutto il cordarone accumulato, purché l'abbiano potuto sospendere. Quando si troverà lo iodio diminuito ed entro valori normali, allora a quel punto bisognerà aspettarsi un miglioramento clinico e la possibilità di sospendere la terapia.

Si osserva in immagine la differenza tra ipervascolarizzazione dove si utilizza il perclorato, mentre nella distruttiva poche aree vascolarizzate.



Slide

L'azione antitiroidea espletata dal **Perclorato di potassio** è dovuta al suo principio attivo. Questo ione monovalente, stericamente simile allo iodio, è in grado di competere con lo stesso per il legame a specifici canali, in grado di trasportare questo ione, sottoforma di ioduri, dal lumen vascolare verso il tireocita.

Il ridotto **uptake** di ioduri impedisce al **tireocita** di procedere con la sintesi di ormoni tiroidei, riequilibrando quindi il profilo ematico di tali ormoni.

SI IMPIEGA oggi IRENAT® CHE ARRIVA DALLA GERMANIA

La prof legge la slide sul perclorato di perclorato e aggiunge che lo ritroveremo dato dall'endocrinologo se c'è forma di ipertiroidismo iodio indotto ma viene utilizzato moltissimo anche se c'è un pz in terapia con tapazole per Basedow oppure con gozzo nodulare tossico oppure ha fatto molte tac con mezzo di contrasto iodato, per evitare che emerga un ipertiroidismo iodio indotto dai 2 giorni prima e 5 giorni dopo la TAC con mezzo di contrasto si fa questa terapia. Questo permette lo smaltimento dello iodio dato col mezzo di contrasto ed evita un ipertioridismo iodio indotto nei giorni post-TAC.

Stiamo rilevando frequentemente soprattutto post-covid sono delle forme di tiroiditi distruttive durante fasi infettive, polmoniti. Non so se avete seguito che anche nel post covid una manifestazione frequente che ha seguito spesso sono state delle tireo-tossicosi.

Non sono altro che forme subacute distruttive da citochine infiammatorie. Il covid attiva tantissimo le citochine infiammatorie, per cui spesso il covid (come altre forme di infezioni si è visto ad oggi), sono complicate da forme di tossicosi distruttive.

Questo perché tutte le citochine possono dare forme di distruzione ghiandolare. Non è infrequente trovare nei reparti pz che sono state ricoverate per una polmonite e dopo qualche giorno si fanno una tireotossicosi da distruzione ghiandolare.

Ci sono poi molti inibitori del checkpoint immunitario, quindi farmaci antitumorali, che possono dare tiroiditi distruttive, quindi esistono tireotossicosi generalmente transitorie che seguono l'inizio di una terapia con questi antitumorali a lungo termine.

Lo sviluppo di queste tossicosi non è un'indicazione alla sospensione di questi farmaci antitumorali. Si tende a non trattarli, se il paziente è sintomatico si somministra beta-bloccanti, propranololo, per proteggere il cuore e migliorare la sintomatologia cardiologica e ridurre un po' il livello di fT3. Generalmente regrediscono in pochissimo tempo, se necessari si possono trattare con del cortisonico come tutte le forme di tiroiditi distruttive.

Tiroidite di Riedel

Slide

- Rarissima in età adulta, eccezionale in età pediatrica
- Eziologia sconosciuta
- Degenerazione fibrosa della ghiandola con progressiva invasione dei tessuti extratiroidici (muscoli, esofago, trachea, paratiroidi, vasi, nervi)
- Possibili sintomi di infiltrazione fibrosa (dispnea, disfagia, afonia, stridore)
- Ipotiroidismo in 1/3 dei pazienti (a volte ipoparatiroidismo)
- Diagnosi differenziale con k tiroideo
- Richiede spesso la chirurgia
- Frequente riscontro di aumento circolante di IgG4 (>135 mg/dl)

Una forma rarissima che si può vedere ed è una forma gravissima di tiroidite è la tiroidite di Riedel. È una **degenerazione fibrosa della ghiandola**, che viene occupata da strutture fibrosa che però in maniera progressiva e più o meno veloce invadono anche tessuti extratiroidici; questo pz mostrerà rapidamente segni di infiltrazione fibrosa di strutture limitrofe. Manifesterà disfagia per l'esofago, disfonia per la trachea, sindrome da compressione dei vasi di regione latero-centrale quindi mediastinica superiore.

Entra in dd col Ca anaplastico che è una forma invasiva e infiltrativa estremamente grave. La tiroide clinicamente si presenta disomogenea con margini non ben definiti perché la fibrosi inizia a superare la capsula.

Le IgG4 sono un marcatore circolante che dosate se superiori a questo cut-off indicato in slide (135mg/dl) ci orientano verso una diagnosi di questa patologia. È importante diagnosticare velocemente questa patologia perché se la fibrosi si estende a livello peritiroideo ed extratiroidico il trattamento chirurgico può non essere più risolutivo (la prof dice che una volta l'hanno visto in una ragazzina giovanissima). È una patologia molto rara e che di solito si manifesta in età più avanzata.

La tiroide è LIGNEA alla visita, durissima, sembra di tastare i sassi. Non ha la consistenza soffice né parenchimatosa tipica della tiroide. Non si muove durante la deglutizione come dovrebbe. Il paziente inoltre è disfagico e disfonico. Urge dunque una valutazione urgente con ago aspirato. L'intervento è chirurgico il più rapidamente possibile.