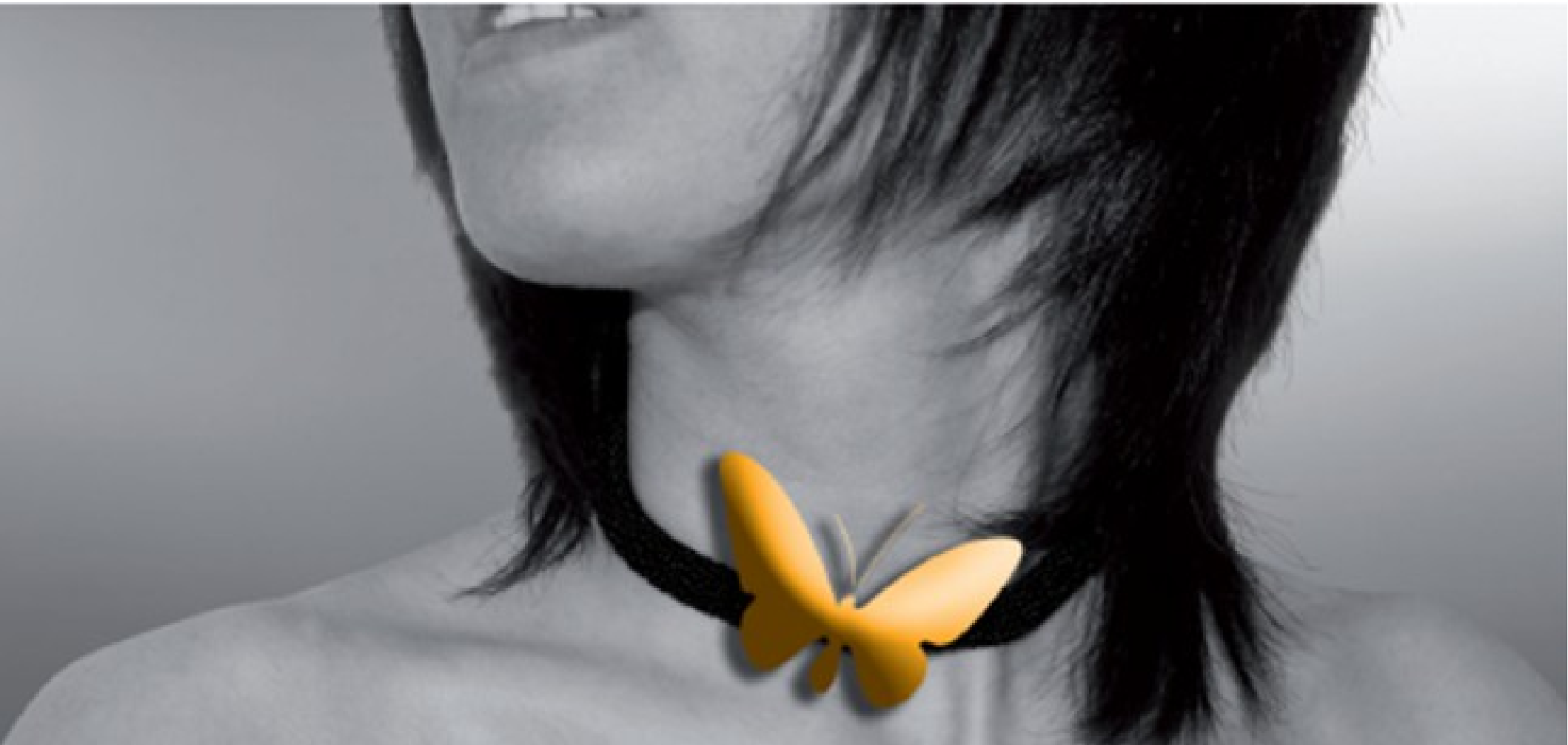
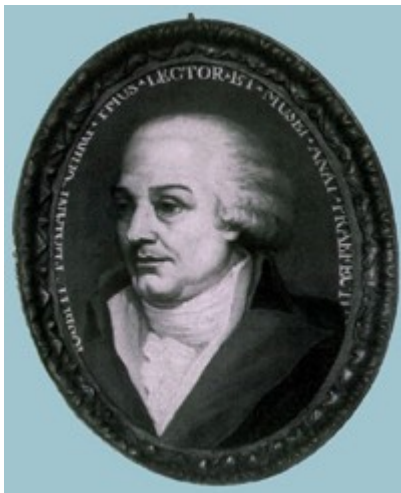


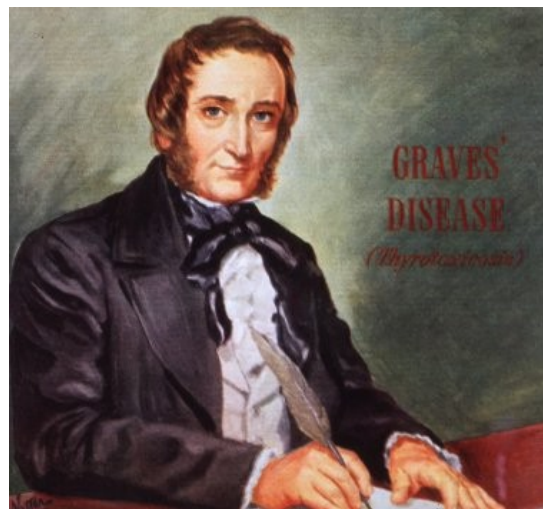
INQUADRAMENTO CLINICO DEL MORBO DI BASEDOW



Flajani Giuseppe
italiano 1800



Robert James Graves
irlandese 1835



Karl Adolph von Basedow
tedesco 1840



Morbo di Basedow



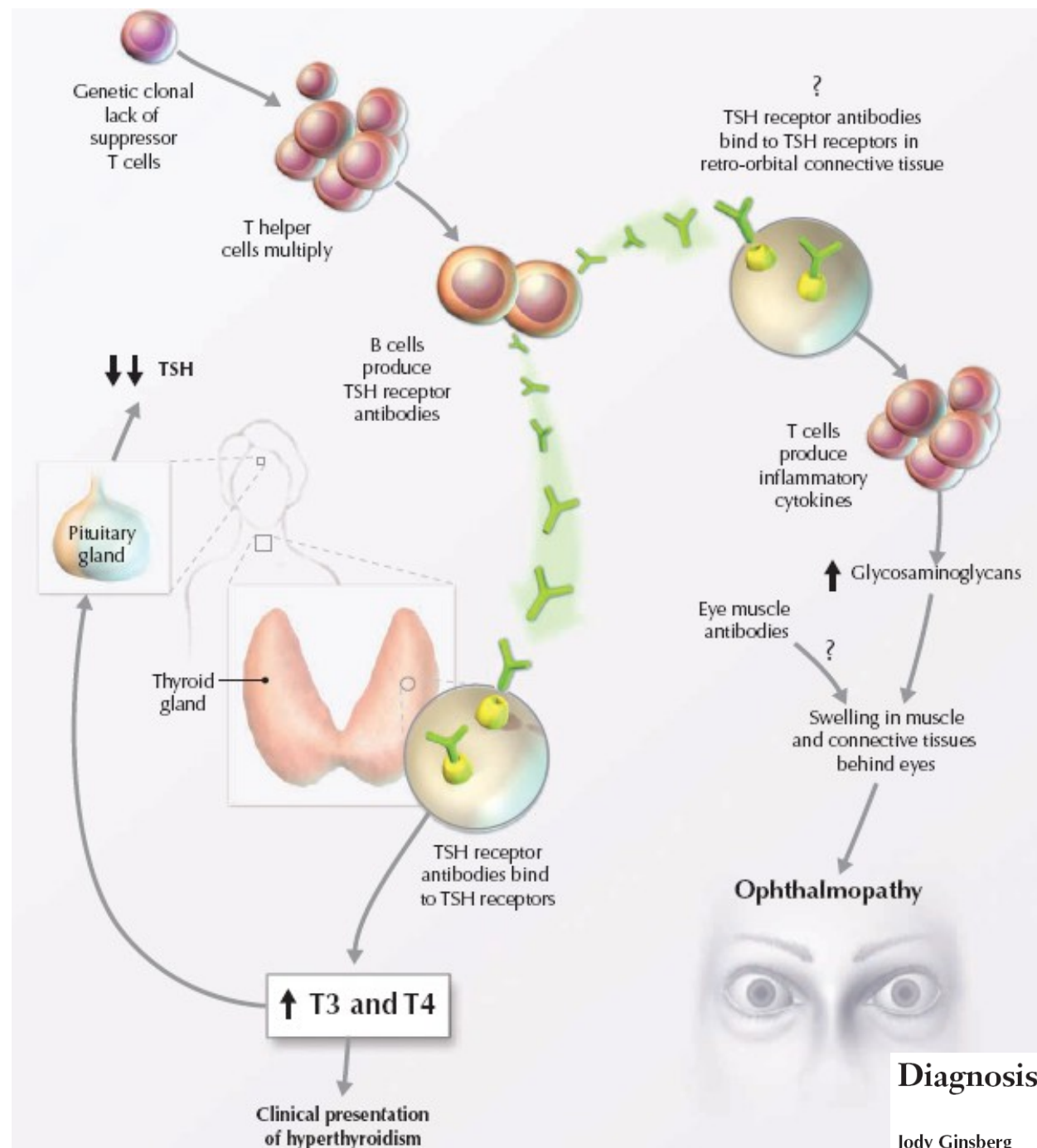
Tireopatia autoimmune caratterizzata da:

- ipertiroidismo
- gozzo diffuso
- oftalmopatia
- dermatopatia (mixedema pretibiale)

Prevalenza

1,2% della popolazione: 0,5% ipertiroidismo manifesto e 0,7% subclinico (dati USA).

LE SERATE DELL'ORDINE "LA TIROIDE"



Diagnosis and management of Graves' disease

Jody Ginsberg

CMAJ • MAR. 4, 2003; 168 (5)

2003 Canadian Medical Association

FATTORI PREDISPONENTI

Genetic susceptibility (including HLA alleles)

Stress (negative life events)

Smoking (especially associated with ophthalmopathy)

Female sex (sex steroids)

Postpartum period

Iodine (including amiodarone)

Lithium

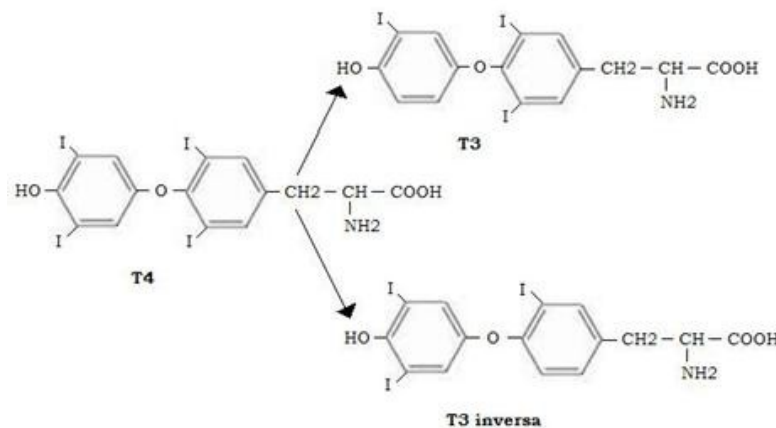
Rare factors:

- Interferon- α therapy
- Highly active antiretroviral therapy (HAART) for HIV infection
- Campath 1-H monoclonal antibody (for multiple sclerosis)

AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

La maggior parte degli effetti degli ormoni tiroidei è riconducibile all'attivazione della trascrizione genica. Infatti, gli ormoni tiroidei modulano un ampio numero di processi metabolici regolando la sintesi e l'attività di enzimi, la produzione e il metabolismo di altri ormoni e l'utilizzo di substrati, vitamine e minerali.

✓ **Effetti sul sistema cardiovascolare:** gli ormoni tiroidei hanno effetto inotropo e cronotropo positivo sul cuore, analoghi a quelli indotti dalle catecolamine. L'eccesso di ormoni tiroidei circolanti predispone allo sviluppo di aritmie cardiache quali la fibrillazione atriale. È inoltre frequente il riscontro di ipertensione sistolica isolata. Nell'ipertiroidismo grave si può assistere a scompenso cardiaco a elevata gittata.



AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

- ✓ **Effetti sul metabolismo e sulla termogenesi:** l'eccesso di ormoni tiroidei induce un aumento del consumo di ossigeno a riposo determinando un maggior dispendio energetico. Inoltre si assiste a un incremento di tutte le fasi di lipogenesi a favore della degradazione lipidica con conseguente riduzione ematica degli stessi. Sul profilo glicemico l'ipertiroidismo determina più spesso insulino-resistenza.
- ✓ **Effetti sul metabolismo osseo:** l'ipertiroidismo incrementa il riassorbimento osseo inducendo perdita di massa ossea maggiore a livello corticale predisponendo a un maggior rischio di fratture patologiche.
- ✓ **Effetti cutanei:** in corso di eccesso di ormoni tiroidei la cute risulta calda per incremento del flusso sanguigno (da ridotte resistenze periferiche) e sudata per incremento della termo-dispersione. È possibile riscontrare inoltre onicolisi e fragilità del capillizio.
- ✓ **Effetti muscolari:** l'ipertiroidismo determina catabolismo muscolare con conseguente perdita di massa muscolare associato a incapacità a mantenere il tono muscolare costante con concomitante comparsa di fini tremori.
- ✓ **Effetti gastrointestinali:** la perdita di peso è dovuta principalmente ad aumento del metabolismo e secondariamente all'aumento della motilità intestinale.
- ✓ **Alterazioni neuropsichiatriche:** le manifestazioni più comuni includono ansia, agitazione, irritabilità, labilità emotiva e insonnia. Si possono anche manifestare alterazioni del comportamento della personalità come psicosi.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA MALATTIA DI BASEDOW

Condizione	Sintomi	Segni
Ipertiroidismo	Intolleranza al calore, sudorazione, palpitazioni, prurito; dispnea da sforzo (esacerbazione dell'asma), perdita di peso (con iperfagia), aumento di peso (raramente); diarrea; tremore, debolezza, stanchezza; frequenza urinaria, nicturia, sete, ansia, labilità emotiva, insonnia, irrequietezza, incapacità di concentrarsi; oligomenorrea / amenorrea, disfunzione erettile / ginecomastia, dispepsia, nausea, vomito (raro)	Calore, pelle umida, onicolisi (unghie di Plummer), eritema palmare, diradamento dei capelli, sguardo fisso, retrazione palpebre (e ritardo), occhi lucidi; tachicardia, fibrillazione atriale; ipertensione sistolica, tremore (dita); riflessi iperattivi; miopatia prossimale
Oftalmopatia	Irritazione oculare, secchezza, eccessiva lacrimazione, offuscamento della vista; diplopia, disagio retro-orbitale, dolore al movimento degli occhi; perdita della vista	Edema periorbitale, eritema congiuntivale, chemosi (edema congiuntivale), proptosi, oftalmoplegia, perdita di visione dei colori (neuropatia ottica), papilledema (ottica neuropatia)

TABLE 3. Prevalence of reported symptoms according to age in patients presenting with hyperthyroidism

	16–32 yr (n = 766)	AOR	33–44 yr (n = 772)	AOR (95% CI), P value	45–60 yr (n = 779)	AOR (95% CI), P value	≥61 yr (n = 732)	AOR (95% CI), P value
Reported symptom								
Weight gain	58 (7.6%)	1.00	64 (8.3%)	0.85 (0.55–1.30) P = NS	49 (6.3%)	0.50 (0.31–0.80) P = 0.004	48 (6.6%)	0.38 (0.22–0.64) P < 0.001
Weight loss	440 (57.4%)	1.00	462 (59.8%)	1.26 (0.98–1.62) P = NS	509 (65.3%)	1.82 (1.40–2.37) P < 0.001	439 (60.0%)	1.73 (1.30–2.30) P < 0.001
Heat intolerance	432 (56.4%)	1.00	459 (59.5%)	1.15 (0.90–1.45) P = NS	483 (62.0%)	1.29 (1.01–1.65) P = 0.04	300 (41.0%)	0.56 (0.43–0.73) P < 0.001
Tremor	420 (54.8%)	1.00	463 (60.0%)	1.34 (1.05–1.71) P = 0.02	470 (60.3%)	1.46 (1.14–1.88) P = 0.003	291 (39.8%)	0.74 (0.56–0.96) P = 0.02
Palpitation	381 (49.7%)	1.00	453 (58.7%)	1.60 (1.27–2.03) P < 0.001	433 (55.6%)	1.43 (1.12–1.81) P = 0.004	281 (38.4%)	0.75 (0.58–0.98) P = 0.03
Anxiety	308 (40.2%)	1.00	354 (45.9%)	1.22 (0.97–1.54) P = NS	385 (49.4%)	1.34 (1.06–1.70) P = 0.02	202 (27.6%)	0.55 (0.42–0.72) P < 0.001
Neck enlargement	251 (32.8%)	1.00	197 (25.5%)	0.67 (0.52–0.86) P = 0.002	122 (15.7%)	0.37 (0.28–0.49) P < 0.001	94 (12.8%)	0.33 (0.21–0.45) P < 0.001
Increased frequency of bowel movement	173 (22.6%)	1.00	208 (26.9%)	1.33 (1.03–1.73) P = 0.03	198 (25.4%)	1.27 (0.97–1.66) P = NS	100 (13.7%)	0.71 (0.51–0.98) P = 0.03
Shortness of breath	56 (7.3%)	1.00	73 (9.5%)	1.49 (0.99–2.23) P = NS	95 (12.2%)	1.91 (1.27–2.87) P = 0.002	96 (13.1%)	2.50 (1.62–3.87) P < 0.001
Eye symptoms in patients with GD subjects only (n = 1189)	36/418 (8.6%)	1.00	44/381 (11.6%)	1.85 (1.08–3.15) P = 0.03	45/294 (15.3%)	2.68 (1.55–4.61) P < 0.001	11/96 (11.5%)	1.89 (0.85–4.18) P = NS

Logistic regression analysis was performed simultaneously analyzing patients' age (categorical variable) and gender, smoking history, severity of hyperthyroidism (defined by the presenting serum fT4 concentration), duration of symptoms, and underlying etiology of hyperthyroidism. AORs and 95% confidence intervals are displayed. Significant findings are indicated in **bold**. CI, Confidence interval; NS, not significant; GD, Graves' disease.

Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-Sectional Study

K. Boelaert, B. Torlinska, R. L. Holder, and J. A. Franklyn

J Clin Endocrinol Metab, June 2010, 95(6):2715–2726



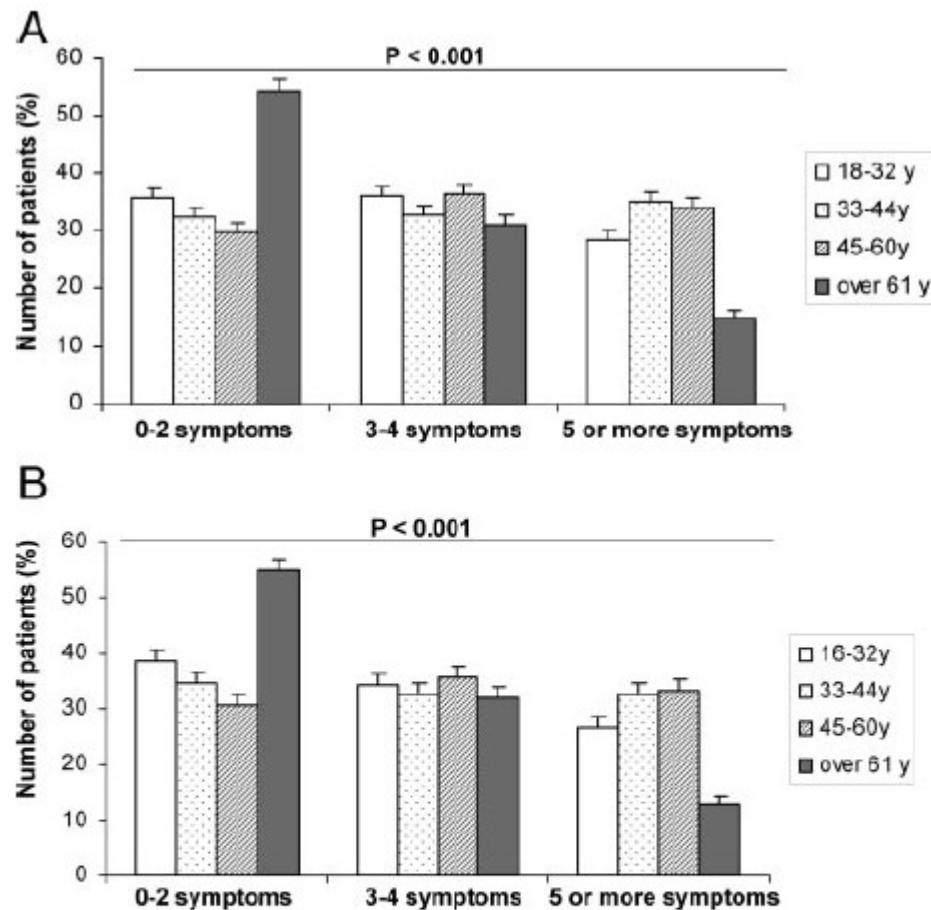


FIG. 1. A, Number of symptoms of hyperthyroidism reported by patients in the respective age groups, indicating that the majority of patients aged older than 61 yr reported a maximum of two symptoms. The lowest proportion of patients reporting five or more symptoms was found in patients older than 61 yr. B, Number of symptoms of hyperthyroidism reported by patients after exclusion of those taking β -blockers or amiodarone.



Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-Sectional Study

K. Boelaert, B. Torlinska, R. L. Holder, and J. A. Franklyn

J Clin Endocrinol Metab, June 2010, 95(6):2715–2726

Box 3: Disorders associated with Graves' disease

Autoimmune disorders

Endocrine: Addison's disease, type 1 diabetes mellitus, primary gonadal failure, hypophysitis, Hashimoto's thyroiditis

Nonendocrine: celiac disease, vitiligo, alopecia areata, myasthenia gravis, pernicious anemia, immune thrombocytopenic purpura, rheumatoid arthritis

Other disorders

Hypokalemic periodic paralysis (particularly in Asian males), mitral valve prolapse

La diagnosi



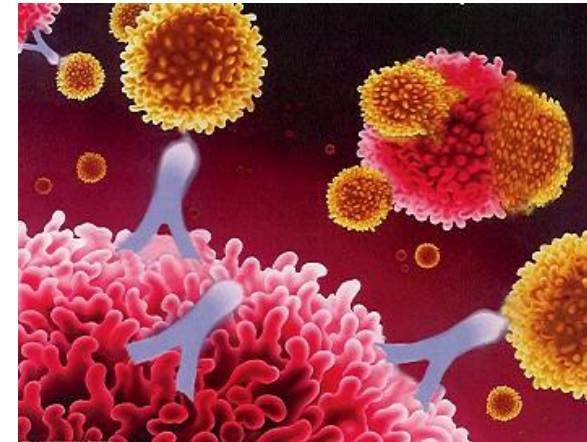
TSH (v.n. 0,45 – 3,7 mUI/ml)



fT4 (v.n. 0,9 - 1,6 ng/dL)



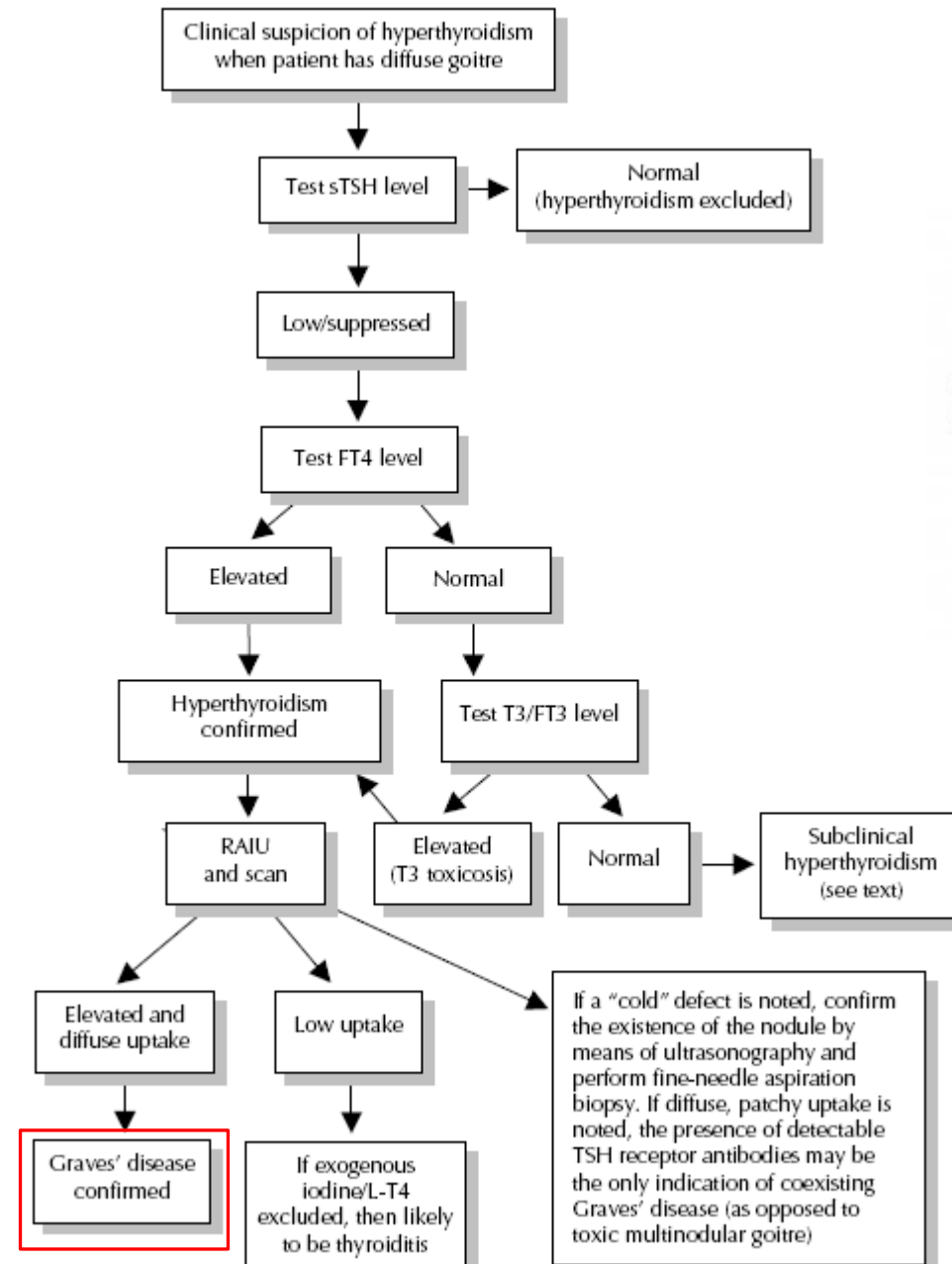
fT3 (v.n. 1,8 - 4,3 pg/mL)



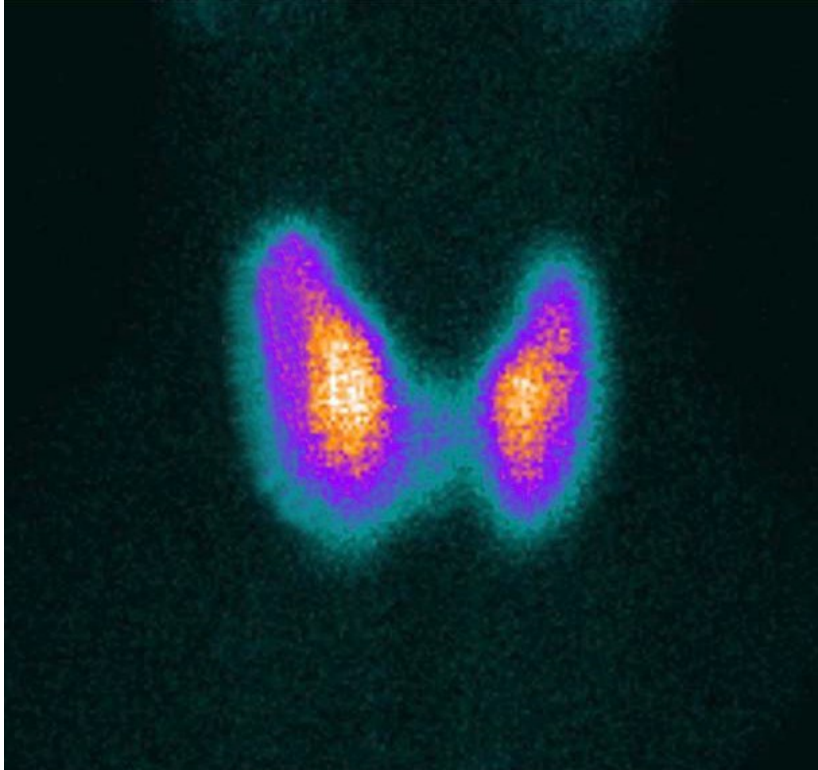
Anticorpi antirecettore TSH (TRAbs) (v.n. 0-2 UI/L)

Anticorpi antiperoxidasi

Anticorpi anti tireoglobulina



Scintigrafia tiroidea



L'uptake del radioiodio è fondamentale nella diagnosi differenziale.

Uptake di radioiodio

- È l'esame d'elezione in tutte le forme di ipertiroidismo
- Non va eseguito in gravidanza
- Se presente nodularità della tiroide, va accompagnato da un esame morfologico della ghiandola

Caratteristiche del test

- Distingue tra forme con uptake del tracciante aumentato, scarso o assente
- La distribuzione del tracciante è generalizzata o focalizzata in una o più aree nodulari
- L'uptake viene ridotto dall'assunzione di farmaci (amiodarone-betadine) e/o alimenti ricchi di iodio

Scintigrafia:

intensa e omogenea captazione del radionuclide

Scintigrafia tiroidea e diagnosi differenziale

Cause di tireotossicosi

Tireotossicosi associata ad uptake di radioiodio aumentato o nella norma^a

- Morbo di Graves
- Adenoma tossico o gozzo tossico multinodulare
- Malattia trofoblastica
- Adenomi ipofisari TSH-secernenti
- Resistenza agli ormoni tiroidei (mutazione del recettore T3)^b

Tireotossicosi associata a uptake di radioiodio quasi assente

- Tiroidite indolore (silente)
- Tiroidite indotta da amiodarone
- Tiroidite subacuta (granulomatosa, di De Quervain)
- Tireotossicosi iatrogena
- Tireotossicosi factitia
- Struma ovarii
- Tiroidite acuta
- Estese metastasi da carcinoma follicolare tiroideo

^a Nell'ipertiroidismo causato dallo iodio o esposto allo iodio (incluso da amiodarone di tipo 1) l'uptake può essere basso.

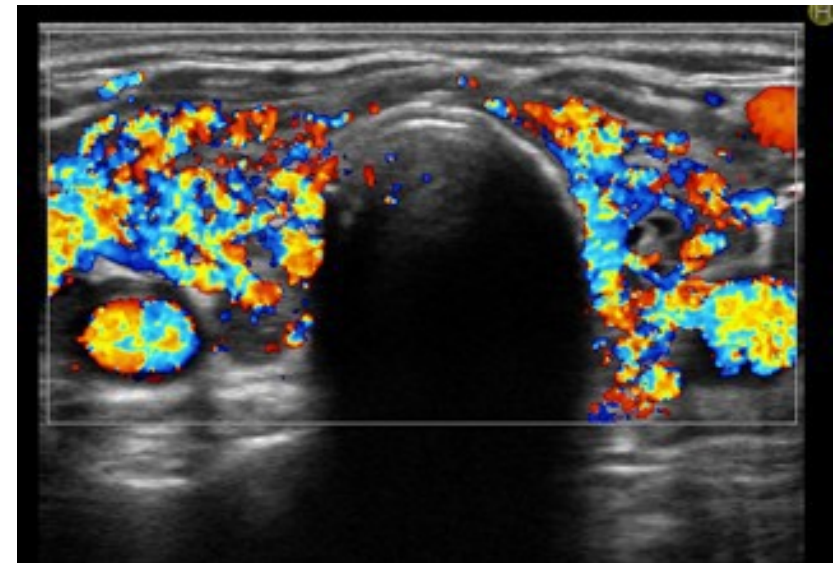
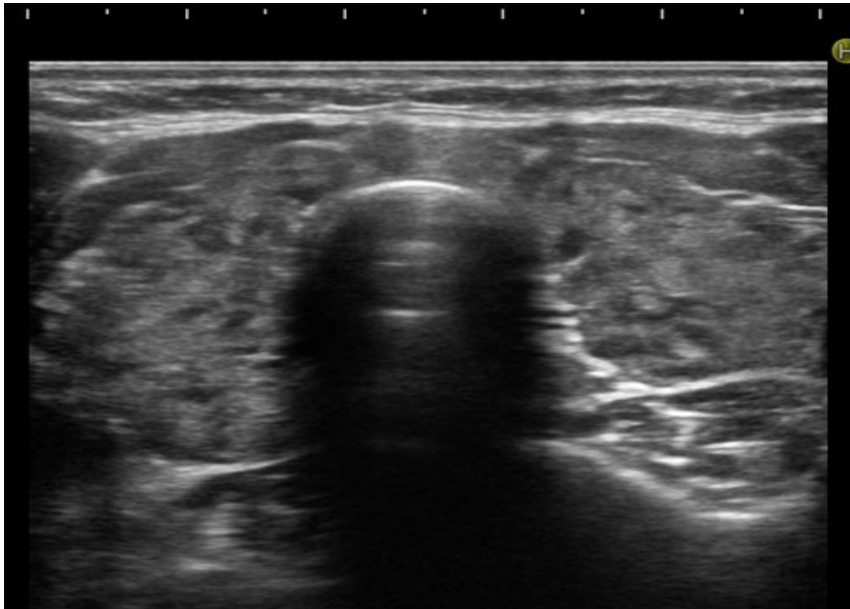
^b I pazienti non sono clinicamente ipertiroidi in modo uniforme.

T3, triiodotironina.

Modificata da Bahn R, et al. *Thyroid* 2011;6:593-646.

Ecografia tiroidea

LE SERATE DELL'ORDINE
"LA TIROIDE"



Trattamento

Treatment for Graves' disease

Therapy	Duration	Worsens ophthalmopathy	During pregnancy	Advantages	Disadvantages
Antithyroid drugs	1–2 yr	No	Yes	Rapid restoration of euthyroidism; potential for immunological remission	Side effects (see Table 3); relapse extremely common
Radioiodine	Usually once	Potentially (in 15% of patients)	Contraindicated	Permanent correction of hyperthyroidism; safe, easily administered	Hypothyroidism (> 50% in 10 yr); environmental precautions required; pregnancy delay of 3–6 mo required
Surgery	Day surgery	No	Yes, during second trimester	Permanent correction of hyperthyroidism usual	Hypothyroidism (50% over 25 yr); general anesthesia required; 1%–2% complications: hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve paresis

Diagnosis and management of Graves' disease

Jody Ginsberg

CMAJ • MAR. 4, 2003; 168 (5)

2003 Canadian Medical Association



Trattamento

Antithyroid drugs		
Characteristic	Propylthiouracil	Methimazole
Half-life	75 min	About 4–6 h
Effect on 5'-deiodinase	Blocks 5'-deiodinase	No effect
Effectiveness (at dose equivalents)	++	+++
Time to achieve euthyroidism	Months	Weeks
Dosing schedule	Twice daily	Daily
Side effects		
Agranulocytosis	Idiosyncratic	Dose-dependent
Hepatitis	Rare	Extremely rare
Vasculitis	Rare	Extremely rare
Resistance to RAI	Common	Rare
Minor (13%)	Pruritus, rash, arthralgias, fever, sore throat, mouth ulcers, nausea, jaundice	
Major (0.2%–0.5%)	Agranulocytosis, hepatotoxicity,* aplastic anemia,* vasculitis*	

*Especially with propylthiouracil.

Diagnosis and management of Graves' disease

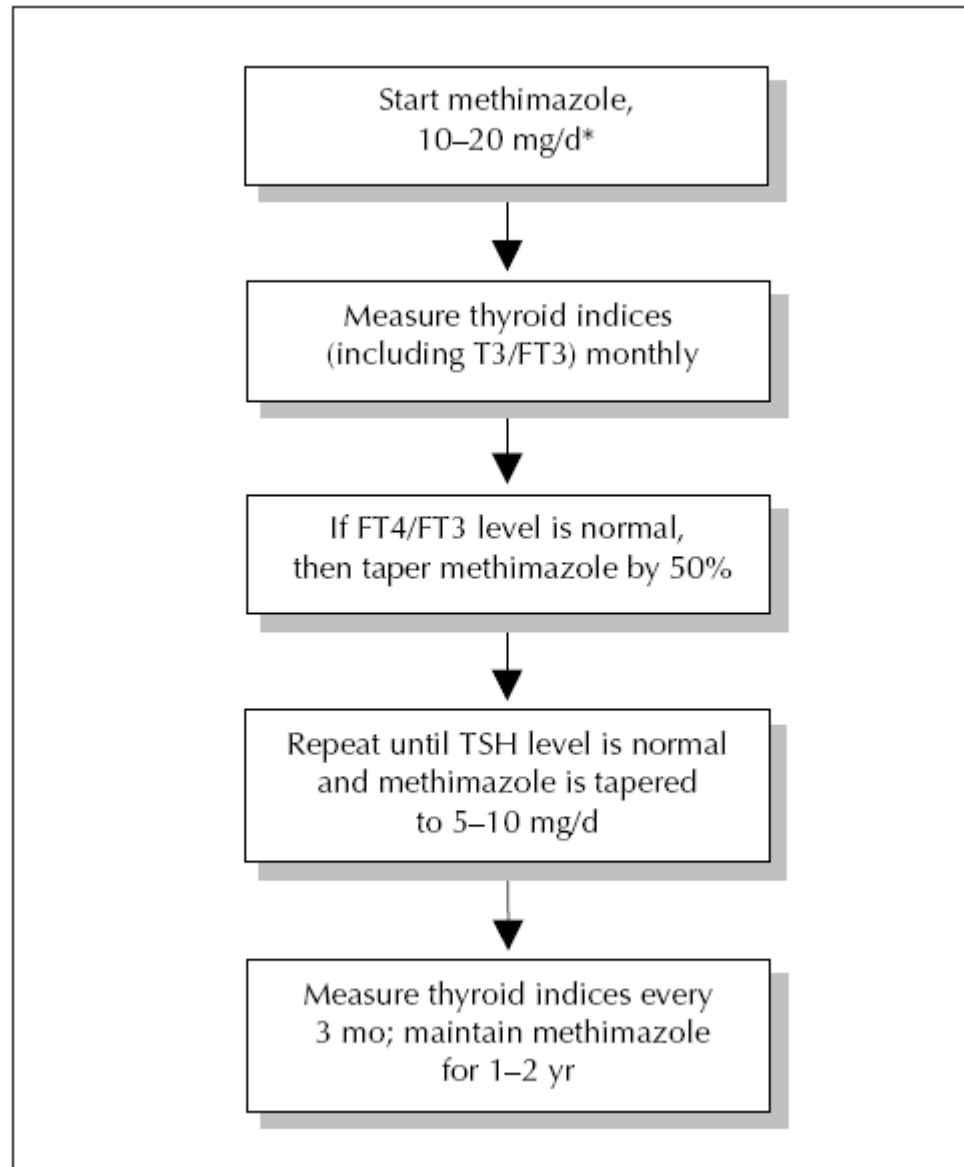
Jody Ginsberg

CMAJ • MAR. 4, 2003; 168 (5)

2003 Canadian Medical Association



Trattamento



Diagnosis and management of Graves' disease

Jody Ginsberg

CMAJ • MAR. 4, 2003; 168 (5)

2003 Canadian Medical Association



Trattamento



Tiroidectomia

- Controindicata se presenti comorbidità importanti.
- Richiede pretrattamento con metimazolo +/- blocco beta-adrenergico.
- Tipologia: ablazione totale o sub-totale
- Postoperatorio: valutazione calcemia e livelli ormoni paratiroidei; se necessario somministrazione di calcio e calcitriolo.

Terapia con ^{131}I

- Controindicata in gravidanza e allattamento.
- Prevede pre-trattamento con beta-bloccanti nei pazienti sintomatici.
- Dose ^{131}I : TMNG, 150-200 $\mu\text{Ci/g}$ tessuto; TA, 10-20 mCi.
- Follow-up: dosaggio FT4, T3, TSH ogni 1-2 mesi fino al raggiungimento outcome clinico.
- In caso di fallimento a 6 mesi, ripetere il trattamento con radioiodio.



Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis:
Management Guidelines of the American Thyroid Association
and American Association of Clinical Endocrinologists

THYROID
Volume 21, Number 6, 2011

Oftalmopatia tiroidea



- Presente nel 50% dei pazienti con morbo di Graves e in forma severa nel 5%.
- Nel 10% dei casi l'oftalmopatia si presenta in eutiroidismo e il Basedow si manifesta dopo circa 18 mesi; raramente è presente nella tiroidite di Hashimoto
- Caratterizzata da una fase attiva di rapido deterioramento, seguita generalmente da stabilizzazione e miglioramento.
- La prevenzione dell'insorgenza è un obiettivo da perseguire.

Definizione quadro clinico

- Valutazione attività della malattia (Clinical Activity Score – scala a 7 punti). Un valore ≥ 3 indica malattia in fase attiva.
- Valutazione della gravità della malattia (lieve, moderata, severa, a rischio di perdita della vista).

Oftalmopatia tiroidea

Valutazione dell'oftalmopatia di Graves: elementi del Clinical Activity Score

Elementi ^a	Ogni visita	Confronto con la visita precedente	Punteggio
Sensazione dolorosa retrobulbare nell'arco delle ultime 4 settimane	X		1
Dolore al movimento degli occhi nelle ultime 4 settimane	X		1
Arrossamento palpebrale	X		1
Arrossamento della congiuntiva	X		1
Gonfiore palpebrale	X		1
Chemosi (edema congiuntivale)	X		1
Rigonfiamento della caruncola (prominenza nell'angolo mediale dell'occhio)	X		1
Incremento ≥ 2 mm nella proptosi		X	1
Riduzione dei movimenti oculari $\geq 5^\circ$ in qualsiasi direzione		X	1
Riduzione dell'acuità visiva ≥ 1 linea sulla tabella di Snellen		X	1

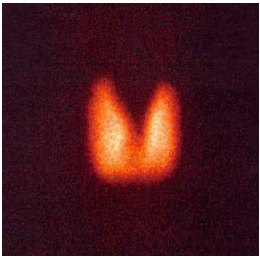
^aUna scala a 7 punti (escludendo gli ultimi tre elementi) è usata quando non è disponibile alcuna valutazione precedente. L'oftalmopatia di Graves si considera attiva in pazienti con un punteggio CAS ≥ 3 .

Modificata da Bahn R, et al. *Thyroid* 2011;6:593-646.

Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis:
Management Guidelines of the American Thyroid Association
and American Association of Clinical Endocrinologists

THYROID
Volume 21, Number 6, 2011





M. Di Basedow e Oftalmopatia

- Ipertiroidismo di recente insorgenza
- Ipertiroidismo di vecchia data
- Ipertiroidismo recidivo a pregressa chirurgia
- Ipertiroidismo recidivo a ^{131}I



Oftalmopatia tiroidea

primo obiettivo



controllo dell'ipertiroidismo



terapia medica con tionamidi



AZIONE ORMONALE: BLOCCO BIOSINTESI ORMONI TIROIDEI

AZIONE IMMUNOSOPPRESSIVA: RID. TITOLO TRAB

TERAPIA MEDICA DELL'IPERTIROIDISMO

Vantaggi

- Controllo ipertiroidismo nel 90%
- Remissione duratura in 1/3

Svantaggi

- Scarsa influenza sull'oftalmopatia
- Effetti collaterali
- Recidiva >50% (75% nei primi 3 mesi)
- Persistenza ipertiroidismo (10%)

Trattamento

Factors associated with either a higher likelihood of immunological remission following a course of ATDs or with increased resistance to RAI

Higher likelihood of immunological remission following a course of ATDs

- Female sex
- Age (> 40 yr)
- High TPO antibody positivity
- Small goitre
- Mild hyperthyroidism
- TSH receptor antibody-negative

Increased resistance to RAI

- Age (> 40 yr)
- Female sex
- Severe hyperthyroidism
- Medium or large goitres (> 40 g, visible)
- ATD pretreatment (especially with propylthiouracil)

Note: ATD = antithyroid drug, RAI = radioiodine, TPO = thyroid peroxidase, TSH = thyroid-stimulating hormone.

Diagnosis and management of Graves' disease

Jody Ginsberg

CMAJ • MAR. 4, 2003; 168 (5)

2003 Canadian Medical Association

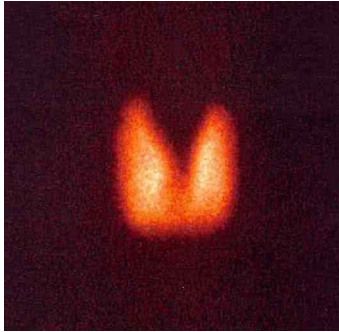


Antitiroideo di sintesi / oftalmopatia

- Il tireostatico non peggiora l'oftalmopatia
- Il tireostatico non migliora l'oftalmopatia
- La recidiva dell'ipertiroidismo può aggravare l'oftalmopatia
- Un imperfetto controllo dell'ipertiroidismo può influenzare negativamente l'oftalmopatia



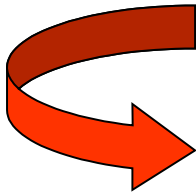
MORBO DI BASEDOW



Terapia medica



- Esclusa possibilità remissione spontanea della malattia
- Instabile controllo dell'ipertiroidismo
- Necessita' di trattamento prolungato



Radioiodio (^{131}I)
Chirurgia

USE OF ORAL GLUCOCORTICOIDS FOR PREVENTION OF GRAVES' OPTHALMOPATHY DEVELOPMENT
OR PROGRESSION WHEN RADIOACTIVE IODINE IS USED TO TREAT GRAVES' HYPERTHYROIDISM

	<i>RAI without glucocorticoids</i>	<i>RAI with oral glucocorticoids</i>
No GO (nonsmoker)	Recommend	Recommend against
No GO (smoker)	Insufficient data to recommend for or against	
GO present-active and mild (nonsmoker)	Acceptable ^a	Acceptable ^a
GO present-active and mild (smoker)	Recommend against	Recommend
GO present-active and moderate-to-severe or sight-threatening (smoker or nonsmoker)	Recommend against	Insufficient data to recommend for or against
GO present-inactive (smoker or nonsmoker)	Recommend	Recommend against

Methimazole or thyroidectomy are also recommended treatment options in each of these scenarios, and they are the preferred choice of therapy in patients with active and moderate-to-severe or sight-threatening GO.

^aThe decision regarding use of concurrent glucocorticoids should be made in light of the risk-benefit ratio relative to the patient's overall health. Risk factors for GO deterioration (high T₃ level, high TRAb level, smoking) increase the benefit of glucocorticoids in preventing GO deterioration. Poorly controlled diabetes, osteoporosis, psychiatric illness, high risk for infections increase the likelihood of complications from glucocorticoids.

THYROID
Volume 21, Number 6, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2010.0417

ORIGINAL STUDIES, REVIEWS,
AND SCHOLARLY DIALOG
HYPERTHYROIDISM, OTHER CAUSES OF THYROTOXICOSIS,
AND THYROID HORMONE ACTION

Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis:
Management Guidelines of the American Thyroid Association
and American Association of Clinical Endocrinologists

The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists
Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis

Rebecca S. Bahn (Chair),^{1,*} Henry B. Burch,² David S. Cooper,³ Jeffrey R. Garber,⁴ M. Carol Greenlee,⁵
Irwin Klein,⁶ Peter Laurberg,⁷ I. Ross McDougall,⁸ Victor M. Montori,¹ Scott A. Rivkees,⁹
Douglas S. Ross,¹⁰ Julie Ann Sosa,¹¹ and Marius N. Stan¹





LE SERATE DELL'ORDINE **"LA TIROIDE"**



...grazie dell'attenzione!