

Diagnosi Differenziale tra le Principali Cause di Tireotossicosi

P. Orsolon

Servizio di Medicina Nucleare di Vicenza

Definizione

- **Tireotossicosi**: sindrome clinica ipermetabolica provocata da un incremento serico di FT4 ed FT3.
- **Tireotossicosi non è sinonimo di ipertiroidismo** che invece è causato da aumentata sintesi e rilascio di ormoni tiroidei

Tireotossicosi da Iperteroidismo

Entità Clinica	Patogenesi
M. di Basedow	Ab stimolanti il recettore del TSH
Adenoma di Plummer (adenoma autonomo)	Mutazioni del recettore del TSH
Gozzo Tossico Multinodulare	“
Ca Tiroideo Iperfuzionante	“
Iperteroidismo familiare non autoimmune	“
Iperteroidismo sporadico non autoimmune	“
Adenoma ipofisario TSH-secernente	Iperireotropinemia
Iperteroidismo gestazionale	Iperstimolazione recettore del TSH da B-HCG
Ipersensibilità familiare ad HCG	Mutazione del recettore con ipersensibilità ad HCG
Tumori trofoblastici	Iperstimolazione da HCG
Struma Ovarii	Teratoma con tessuto tiroideo autonomo
Iperteroidismo da eccesso di iodio	Iperproduzione ormoni da tessuto autonomo

Tireotossicosi senza Ipertiroidismo

Entità Clinica	Patogenesi
Tiroidite subacuta	Rilascio di ormoni dai follicoli/cellule
Tiroidite Silente	“
Tiroidite da Farmaci	“
Tiroidite factitia	Apporto di ormoni tiroidei

Test di Laboratorio

- Il primo test raccomandato è il dosaggio del TSH
- Se il TSH è alterato, combinare anche FT4 e completare eventualmente l'accertamento con Ab anti-tireoperossidasi (TPO) e anti-recettori del TSH (nel m. di Graves e nelle gravide ipertiroidiche o con tiroidite autoimmune, entro il 1° trimestre)
- FT3 fornisce informazioni di significato clinico in rare situazioni e va riservato ai soli casi di forte sospetto di ipertiroidismo

Imaging

- **Ecografia Tiroidea:** distingue le forme nodulari da quelle non nodulari e talora aiuta a diagnosticare una tireotossicosi factitia (eccesso di jodio) dalle forme tiroiditiche croniche, senza ricorrere a scintigrafia tiroidea e RAIU.
- **Scintigrafia Tiroidea:** distingue i nodi “caldi o iperfunzionanti” dai nodi “freddi o ipofunzionanti”. Abbinata alla Jodiocaptazione distingue le tossicosi da iperfunzione ghiandolare da quelle senza iperfunzione

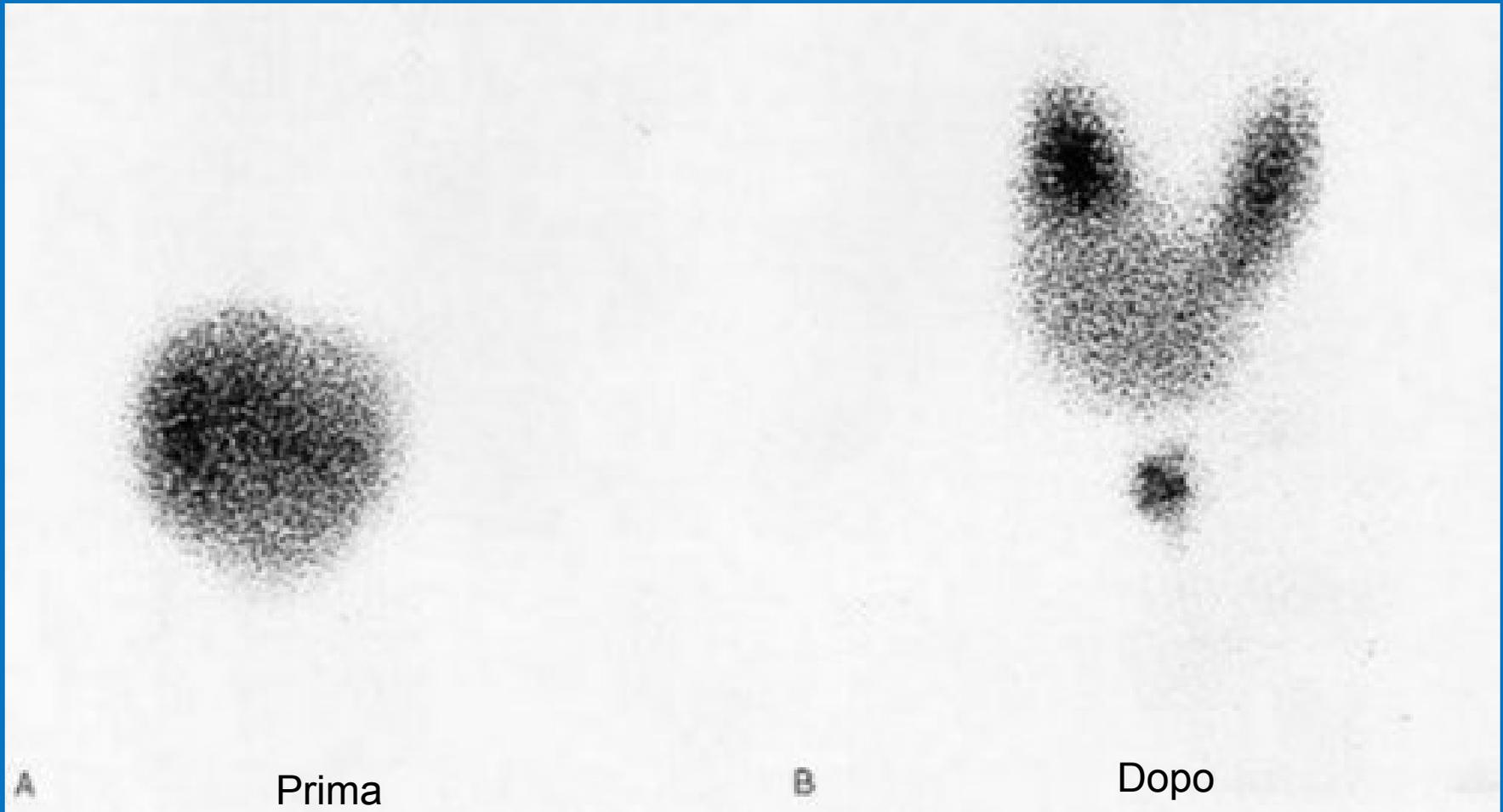
Quando va sempre eseguita la Scintigrafia Tiroidea?

- Nel gozzo uni-multinodulare iperfunzionante o con TSH ai limiti inferiori della norma dopo aver escluso l'assunzione di sostanze ad elevato contenuto di jodio (amiodarone)

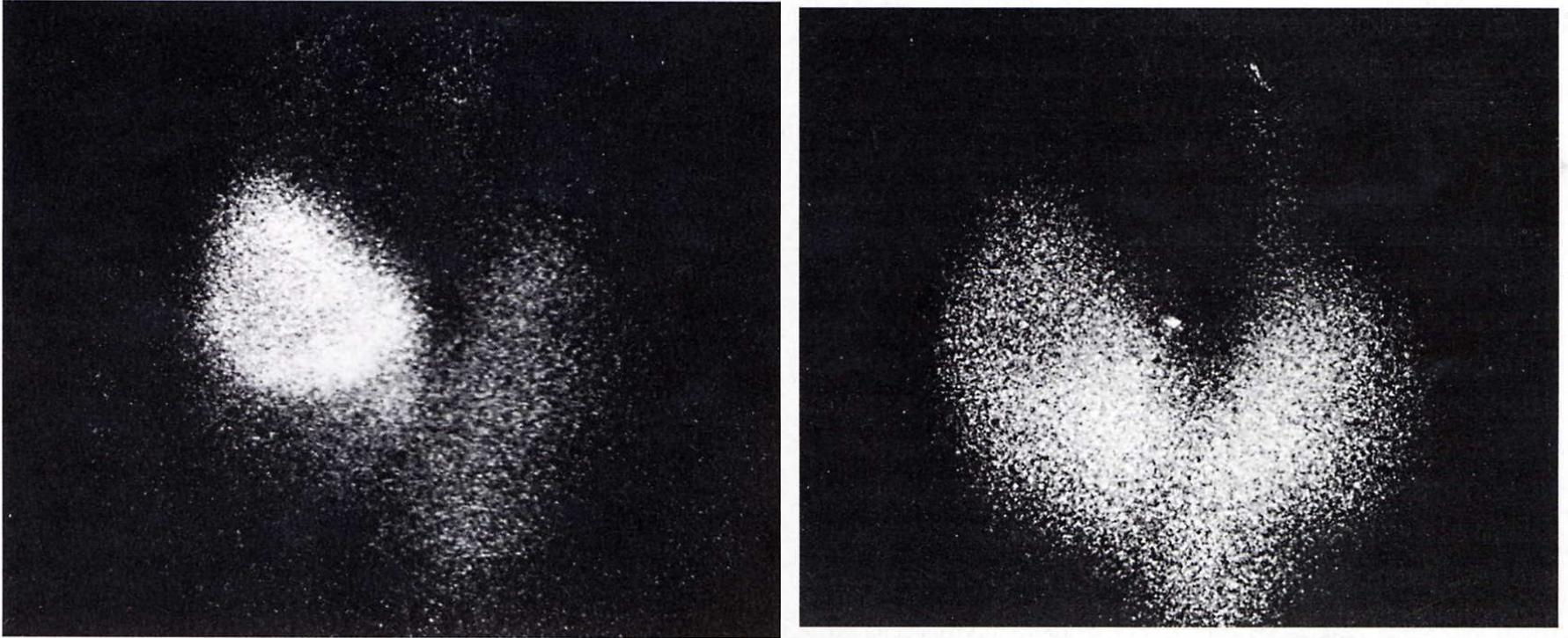
Diagnosi Differenziale tra le Principali Cause di Tireotossicosi

Malattia	Decorso	Segni fisici	Diagnostica	Terapia
M. Di Basedow	18-24 mesi	Con/senza gozzo e segni oculari	Ab+, RAIU+	Antitiroidei, RAI, Chirurgia
Adenoma tossico	Prolungato	1 nodo	1 nodo caldo	RAI, Chirurgia
GMNT	Prolungato	2 o più nodi	Nodi "caldi/freddi"	Nodi "caldi e freddi"
Tiroidite subacuta	6-12 mesi	Intensa algia giugulare	PCR+, RAIU=0	Steroidi o FANS
Tireotossicosi transitoria	Mesi	Piccolo gozzo	Ab+, RAIU=0	Beta-bloccanti, steroidi
Tireotossicosi factitia	Variabile	Tiroide piccola o assente(chirurgia)	TSH<; FT4>, RAIU=0	Rimodulazione dosaggio
Amiodarone	Prolungato	Spesso gozzo e FA	TSH<; FT4>, RAIU=0	Tireostatici, steroidi perclorato, chirurgia
Adenoma ipofisario	Prolungato	Gozzo	TSH ed FT4 >	Chirurgia
Ca tiroideo	Recente	Metastasi ?	TSH<, FT4>, Tg>>	Chirurgia +RAI

Effetti della terapia con unica dose di radioiodio in un caso di adenoma di Plummer

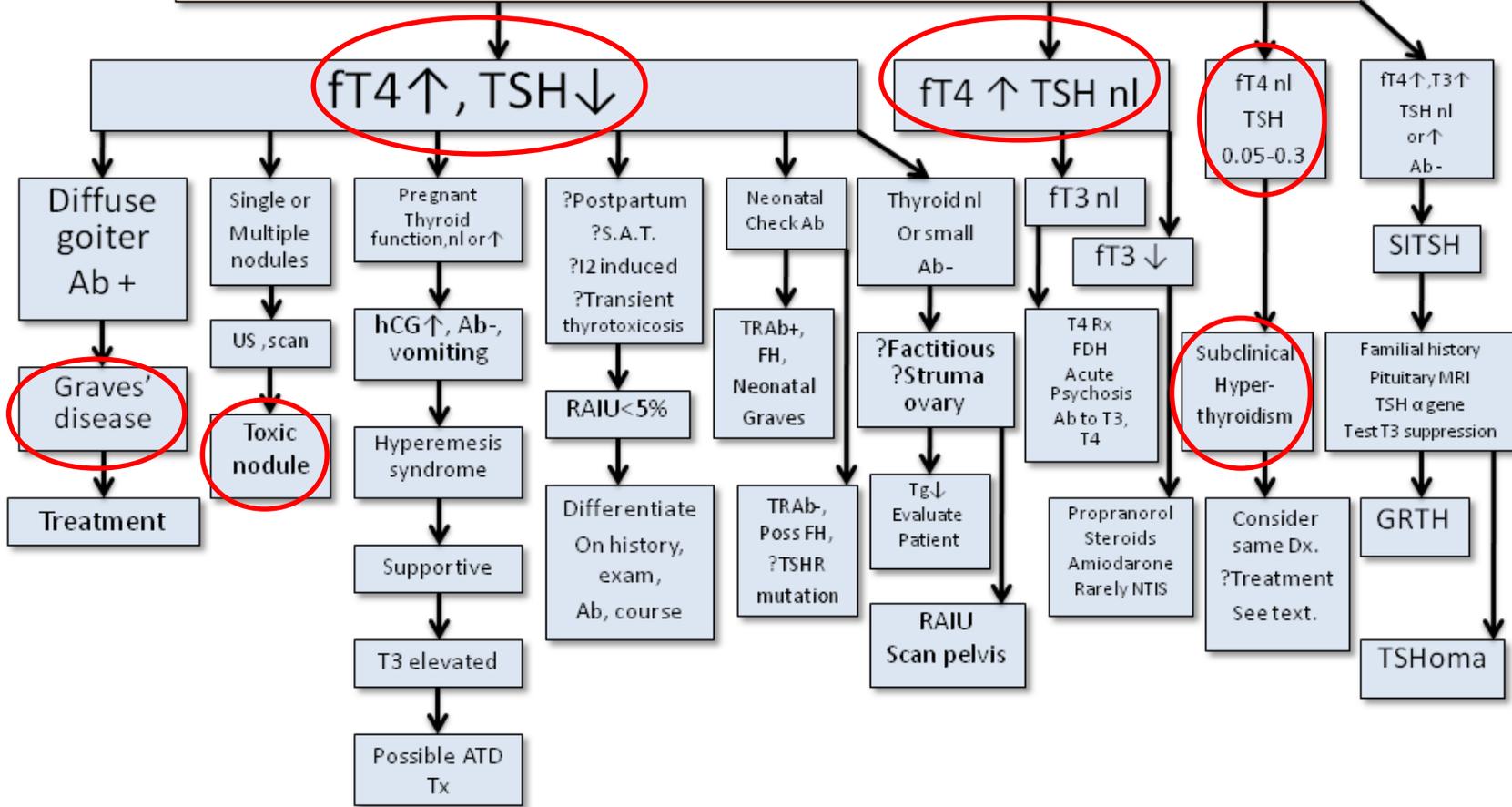


Iperitiroidismo immunogenico dopo “manipolazioni” sulla tiroide



Prima del radioiodio e dopo radioiodio

Possible Hyperthyroidism: Diagnosis: fT4, TSH, (and T3)



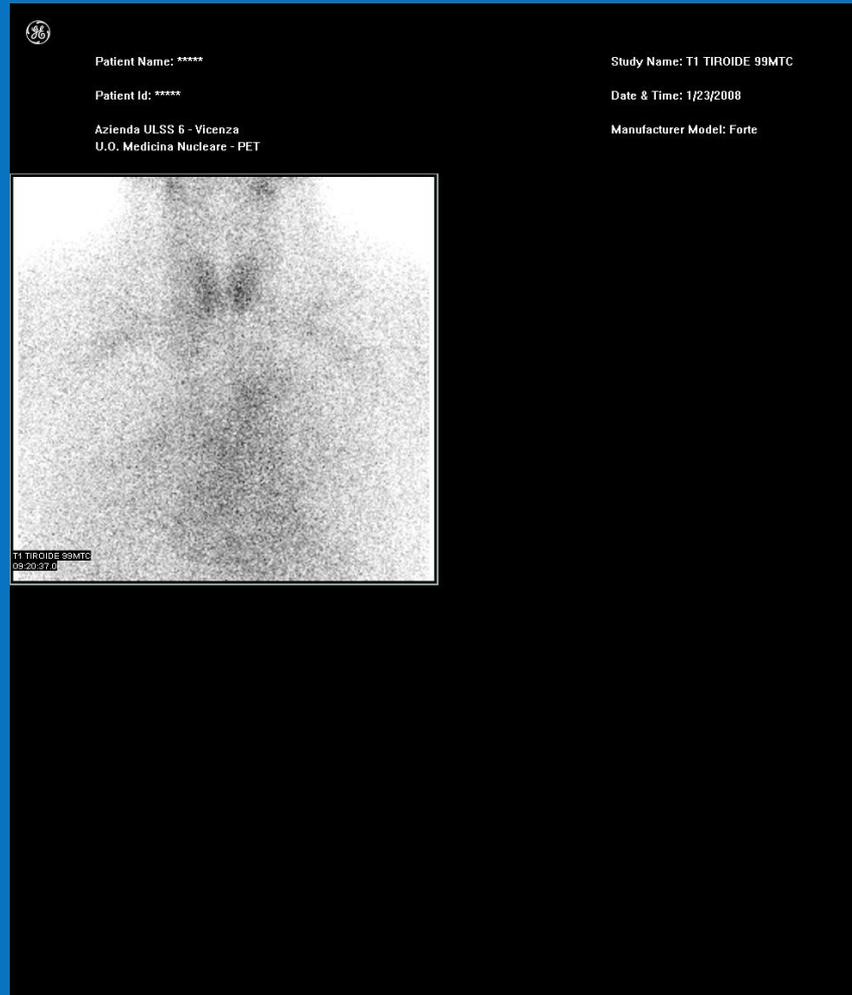
Casi Clinici

M.G. donna di 35 anni

- **A. Fam.** Negativa per tireopatie
- **A. Fis.** 1 gravidanza a termine. No farmaci
- **A.P.R.** Appendicectomia e tonsillectomia
- **A.P.P.** Da circa 15gg accusa febbre elevata (fino a 39°), dolore alla base del collo ed all'orecchio dx. Sospetto di tonsillite ed otite media dx: antibiotici senza beneficio. Inviata in PS per severa tachicardia; tra gli esami eseguiti si segnala: GB. 12.000 con leucocitosi neutrofila, VES= 60, PCR= 4, TSH< 0.01uUI/ml.

- **Come procedere ?**

Tiroidite subacuta ?



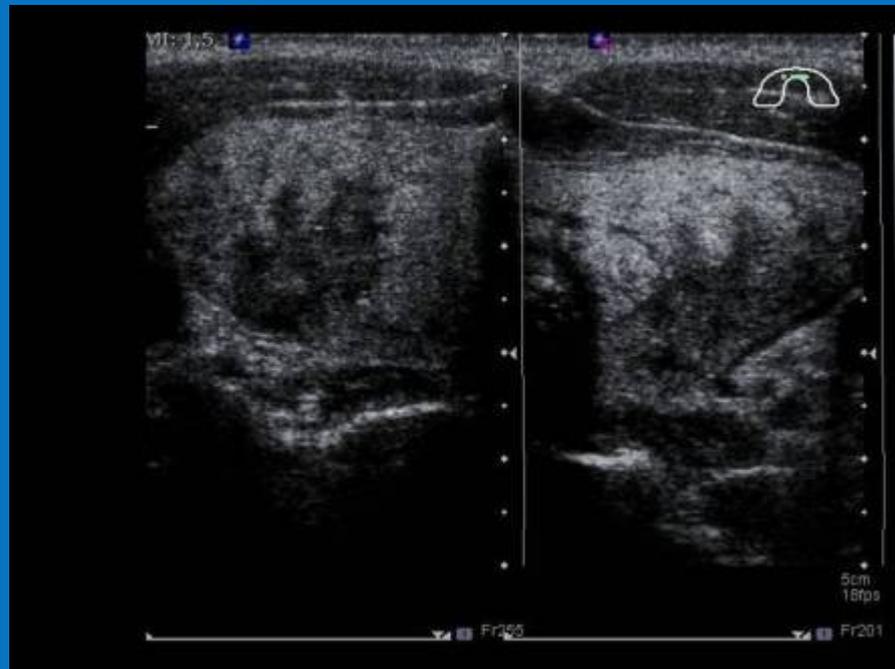
Come procedere ?

- TSH < 0.01

- FT4= 2.5

- Ab antitiroidei: assenti

ECOGRAFIA



TIROIDITE SUBACUTA di De Quervain

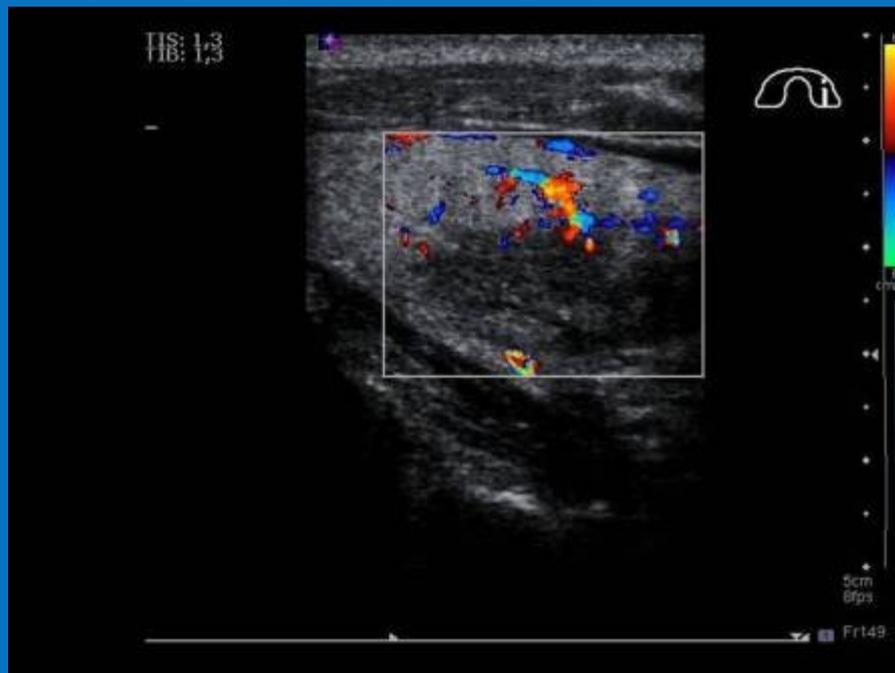
ECOGRAFIA

- **Volume** generalmente di poco aumentato
- **Ecostruttura** disomogenea per la presenza di irregolari aree ipoecogene, ad uno od entrambi i lobi, a volte ipoecogenicità diffusa
- Caratteristica **evoluzione** asincrona delle lesioni per cui, mentre alcune aree di parenchima ritornano ad una quasi normalità, compaiono nuove aree ipoecogene omolaterali o controlaterali.
- Piccoli **linfonodi** latero-cervicali con caratteristiche di reattività

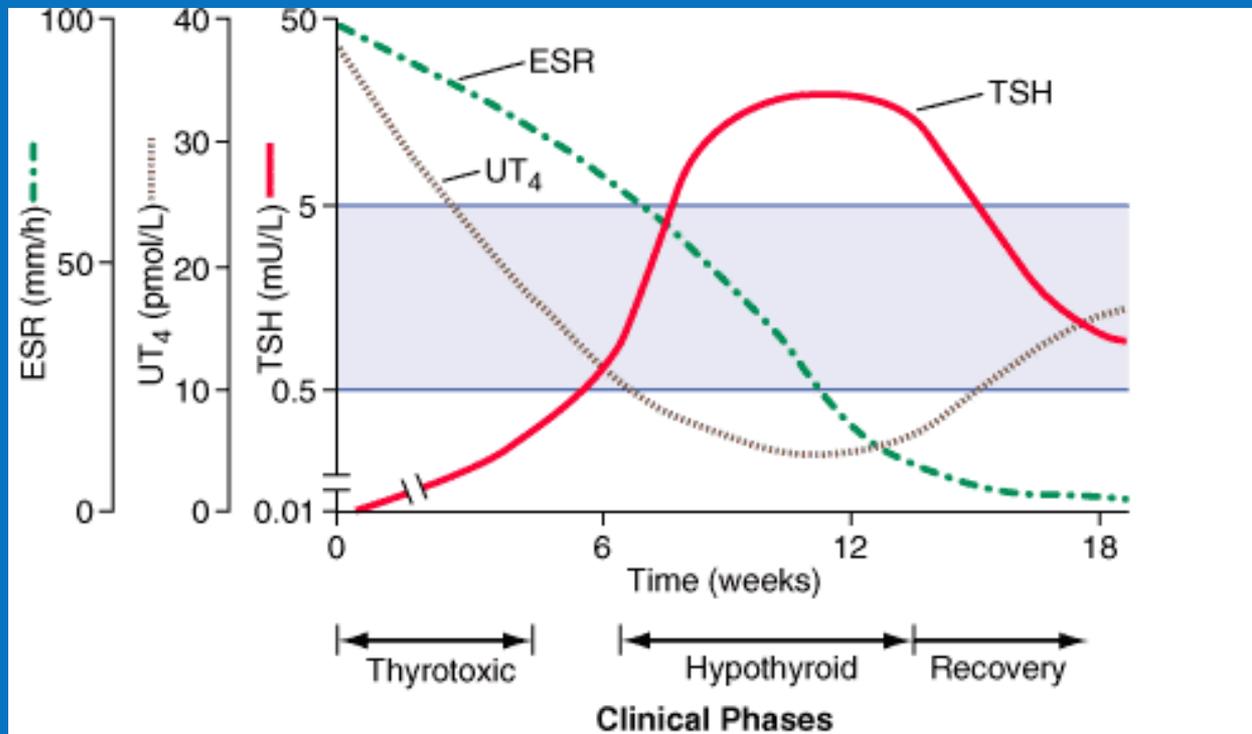
TIROIDITE SUBACUTA di De Quervain

COLOR DOPPLER

- Le aree ipoecogene risultano caratteristicamente non vascolarizzate
- Il parenchima residuo mostra vascolarizzazione normale



Decorso Clinico della Tiroidite subacuta



Source: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

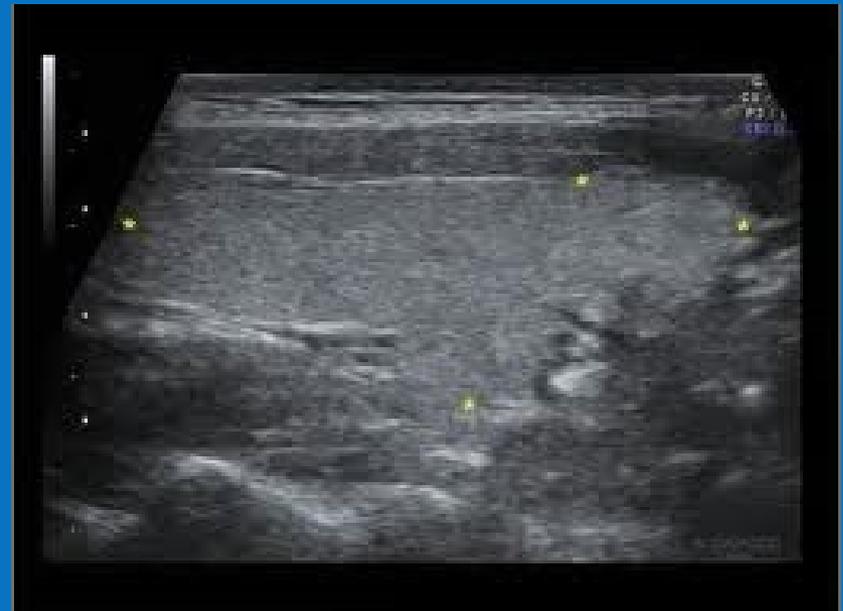
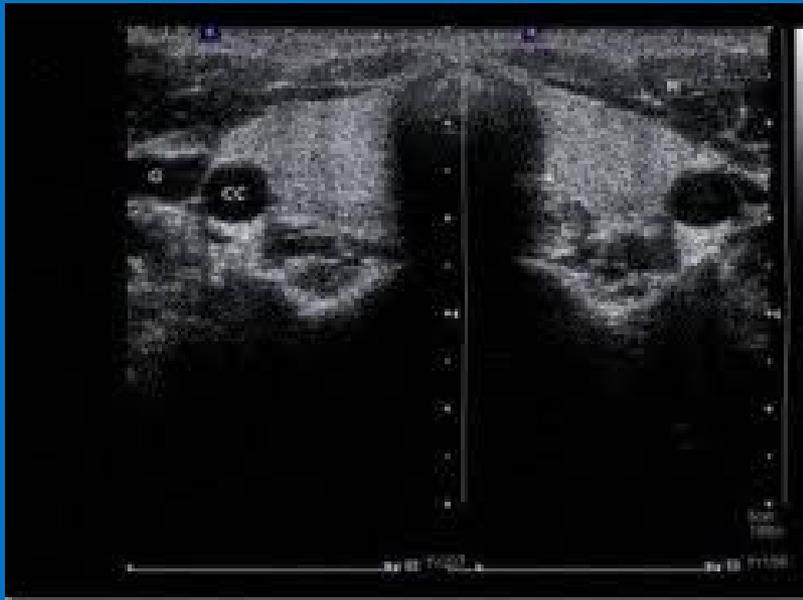
Terapia

- Fans/cortisonici a scalare
- Beta-bloccanti in caso di tachicardia
- Impacchi locali di ghiaccio nelle fasi iniziali

D.S.A. donna di 34 anni

- **Anamnesi:** Familiarità positiva per tireopatia autoimmuni: madre e nonna paterna con tiroidite cr. Autoimmune ipofunzionante. APR. Negativa. APP: gravida al 2° mese; riscontro di TSH= 0.3 mUI/ml, FT4= 1.0 ng/ml, FT3= 3.1 pg/ml.
- 10 mesi prima della gravidanza: TSH= 1.5 mUI/ml, FT4= 1.2 ng/ml, TPO e TgAb: assenti
- **Come procederesti?**

La paziente torna a controllo dopo 2-3 sett.
portando una ecografia tiroidea



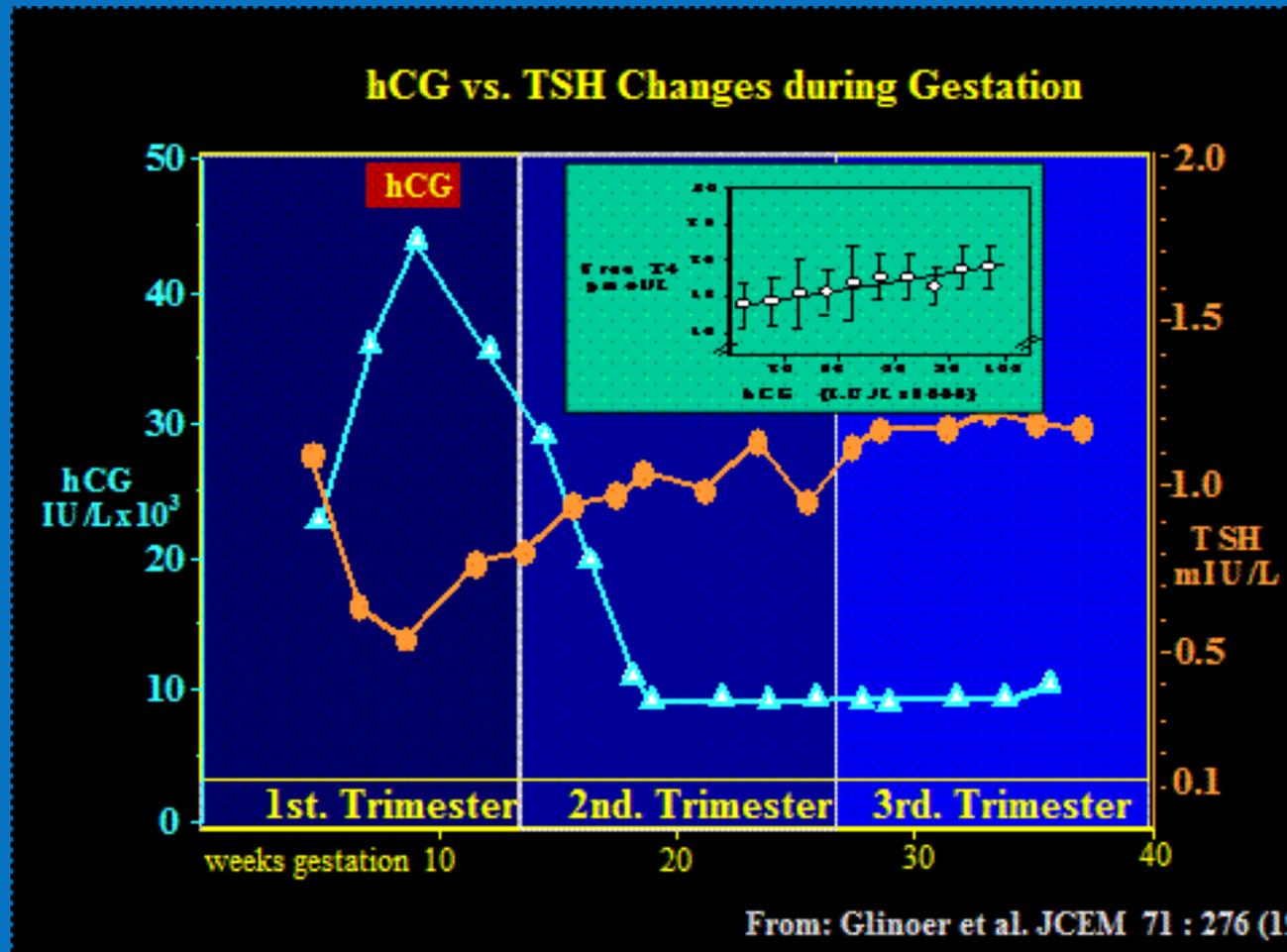
Nei 4 mesi successivi ripete gli esami

	TSH	FT3	FT4	TPO	TgAb	TSH-Ab
04/07	< 0.1	3.5	1.3	Neg	Neg	Neg
05/07	< 0.1	3.1	1.0	“	“	“
06/07	< 0.1	2.6	1.0	“	“	“
17/07	< 0.1	2.7	0.8	“	“	“

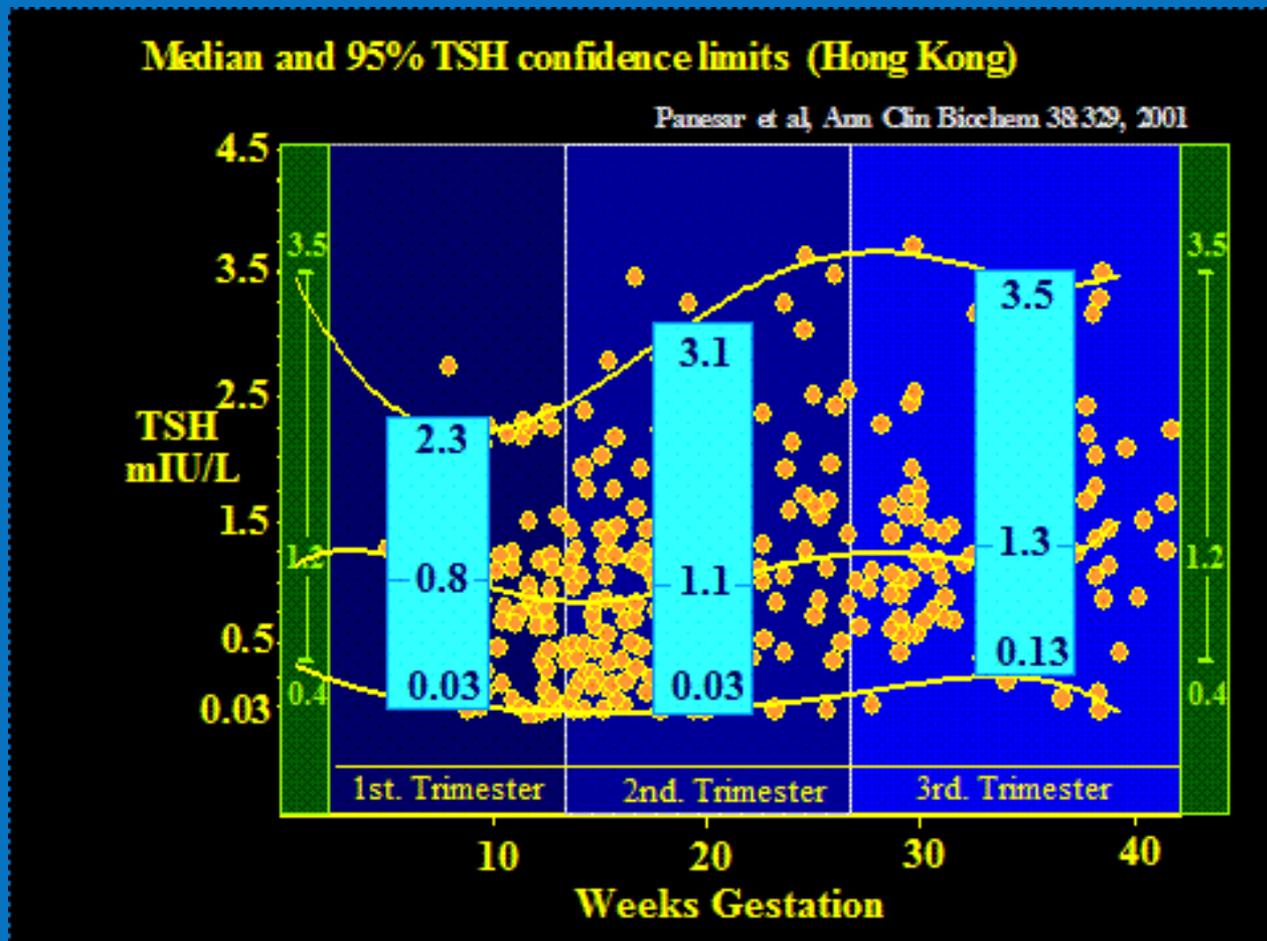
Ipotiroidismo ipofisario ?

- Non è possibile eseguire CT/RMN ipotalamo-ipofisaria
- Le altre tropine ipofisarie sono nella norma; Beta-HCG= 3561
- Potenziali evocati visivi negativi (esclusione danno al chiasma ottico)
- Di che patologia si tratta ?
- E' un quadro patologico ?

Rapporto tra TSH e Beta-HCG in Gestanti normali



Oscillazioni del TSH durante la gravidanza in gestanti normali



Alcuni mesi dopo il parto

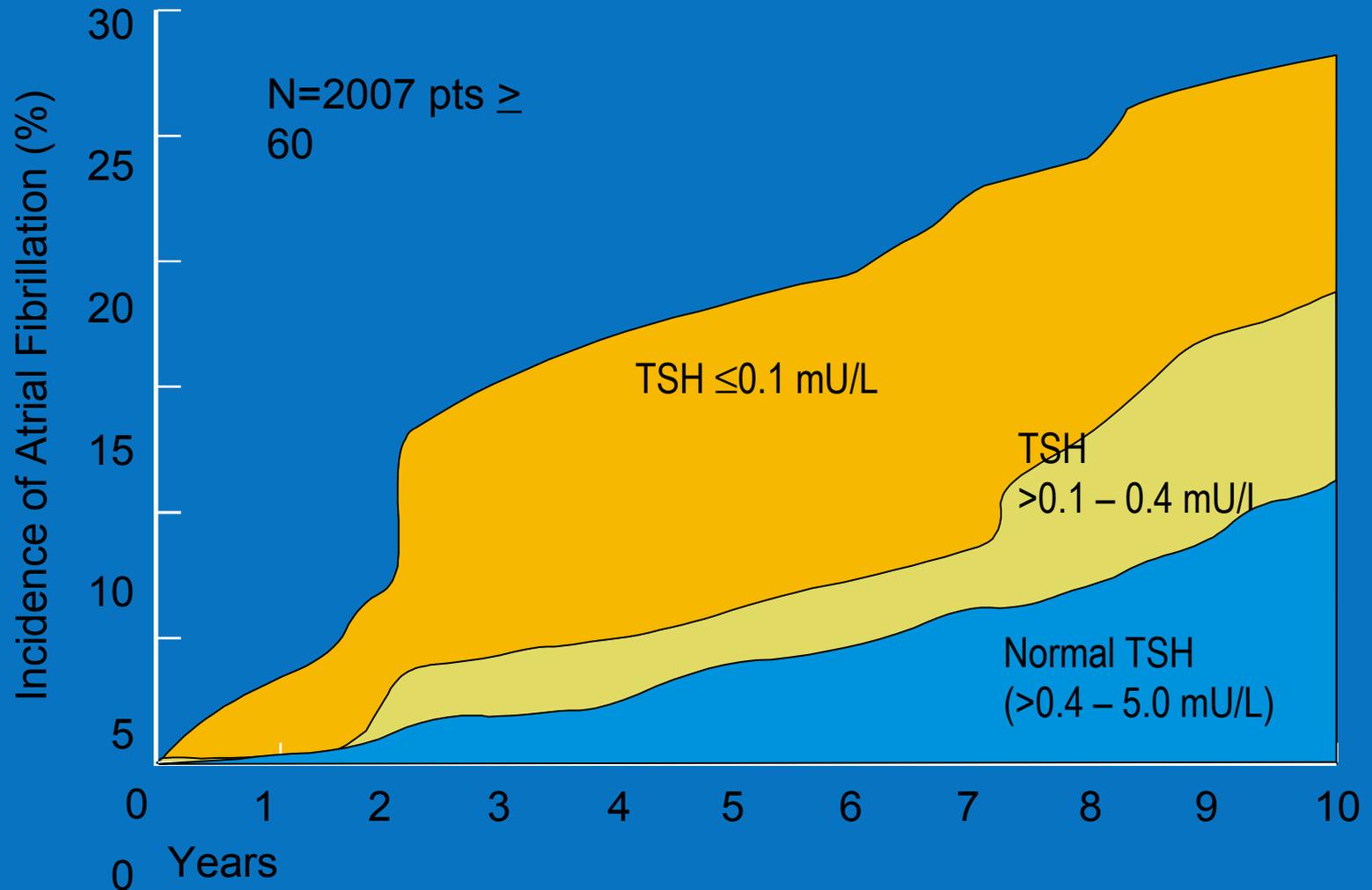
- TSH = 1.6 FT4= 1.3 TPO e TgAb: assenti Ecografia tiroidea: nella norma
- I reperti sono sostanzialmente invariati dopo 4 anni
- **Conclusioni:** I reperti riscontrati in corso di gravidanza sono da ritenersi parafisiologici e riferibili ad ipersensibilità del recettore tiroideo del TSH alla Beta-HCG. Tuttavia, il quadro bioumorale iniziale poteva far pensare a: 1) Ipertiroidismo preclinico, 2) ipotiroidismo da danno ipotalamo-ipofisario

S.F. Donna di 69 anni

- **Anamnesi:** familiarità materna e paterna per tireopatie.
A.Fis: ndr. APR: da alcuni anni lieve ipertensione in terapia con blande dosi di calcio-antagonisti. Da circa 2 anni diagnosi di FA cronica in terapia con anticoagulanti e beta-bloccanti.
APP: esegue esami a carattere generale tra cui TSH < 0.1 ed FT4 = 2.2, TPO e TgAb assenti

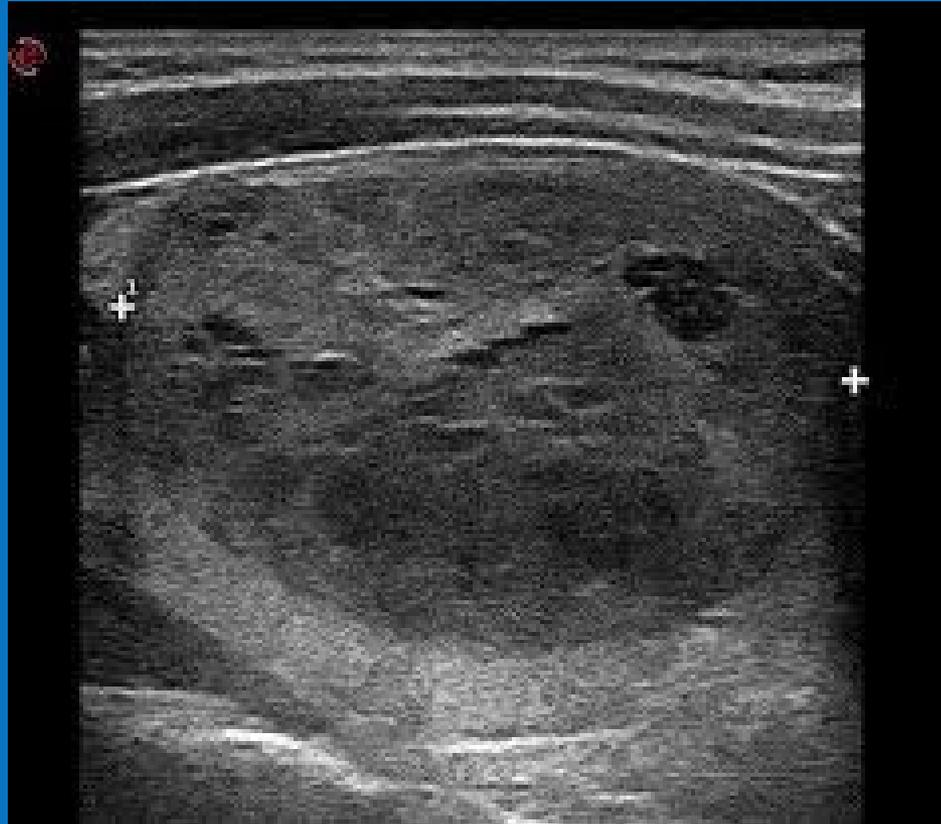
Consequences of Mild Thyrotoxicosis

Atrial Fibrillation



Adapted from: Sawin CT, et al. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-1252.

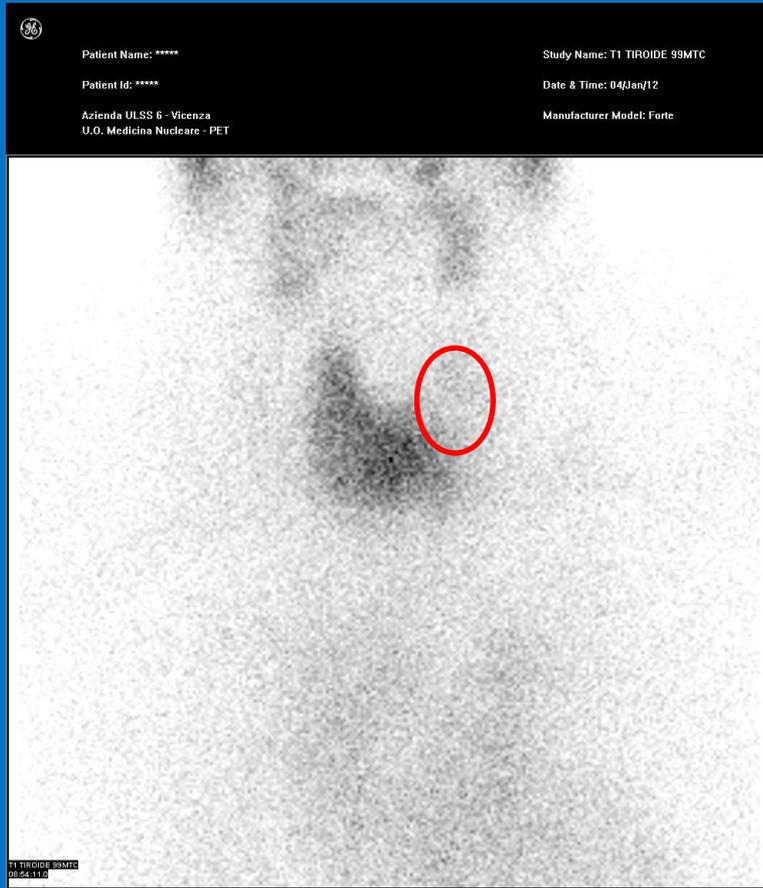
L'ecografia dimostra una neoformazione di circa 3cm al lobo sx



Come procedere ?

E' probabile che la paziente sia portatrice di un adenoma di Plummer misconosciuto del lobo sx in grado di provocare un lieve ipertiroidismo con FA. Pertanto si decide di eseguire una scintigrafia tiroidea con Jodocaptazione alla 24° ora anche in previsione di un trattamento definitivo con 131-I del possibile adenoma autonomo di sx.

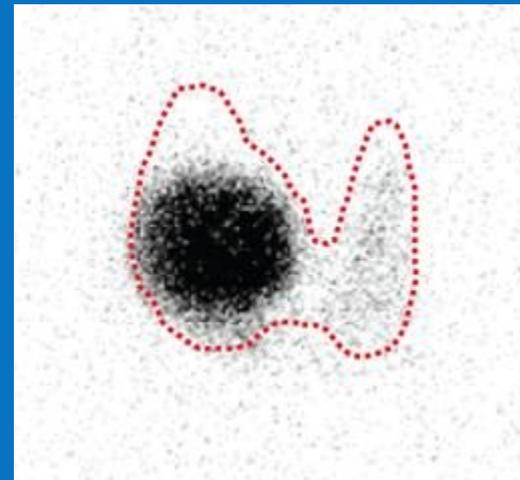
Risultati



Jodiocaptazione alla 24° ora= 29%

Come interpretare i risultati sin qui ottenuti ?

Caratteristico adenoma di Plummer



Jodiocaptazione alla 24° ora = 40-50%

Da cosa è provocato l'ipertiroidismo della paziente ?

Si ripete l'anamnesi focalizzando l'attenzione sulla eventuale attenzione sulla eventuale assunzione di prodotti iodati

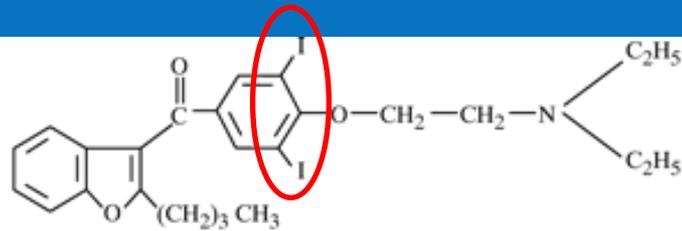
Il risultato è che la paziente utilizza da anni **sale iodato, dentifrici e colluttori iodati** e soprattutto, a cicli, creme dimagranti contenenti **levotiroxina/escina ed alghe marine**

Un eccessivo apporto di jodio può causare ipertiroidismo nei seguenti modi:

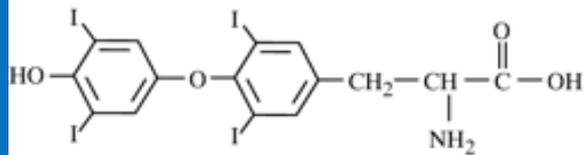
- Tireotossicosi indotta dallo jodio (noduli)
- Tiroidite citodistruttiva
- Comparsa di autoimmunità tiroidea :gozzo diffuso (tiroidite silente: ipotiroidismo)

M.F. maschio di 76 anni

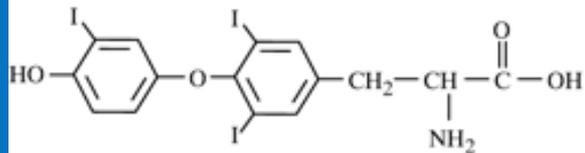
- **A. Fam:** positiva per tireopatia
- **A. Fis:** Idoneo alla visita di leva, ha lavorato come falegname e poi come muratore. Ha fumato 15-20 sigarette/die per circa 25 anni
- **A.P.R.:** Iperteso, NIDDM, modicamente obeso, da circa 1 anno in terapia con amiodarone per aritmia
- **A.P.P.** Durante es. di controllo riscontro di TSH < 0.1 con FT4 = 2.6; Ecografia tiroidea: T>, ipoecogena, ipervascolarizzata



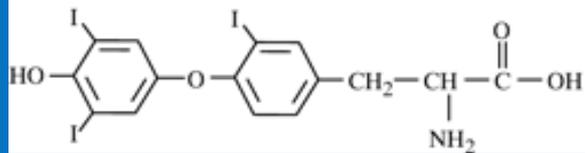
Amiodarone



Thyroxine (T₄)



3,5,3'-Triiodothyronine (T₃)



3,3',5'-Triiodothyronine
(reverse T₃, rT₃)

Amiodarone e Tiroide

- 1cp da 200mg di amiodarone contiene 75mg di jodio; è lipofilo e si accumula nel tessuto adiposo ove persiste per 6-9 mesi dopo la sospensione del trattamento
- Il 37% dell'Amiodarone è costituito da jodio e poiché la dose giornaliera media è tra 200-600 mg e il 10% dello jodio è rilasciato come jodio libero, il trattamento è associato ad un incremento della dose di jodio fino a 50-100 volte (il fabbisogno giornaliero di iodio è di 150-300 ug)
- In condizioni fisiologiche inibisce la conversione di T4 in T3 ed anche la sintesi ed il rilascio di T3 e T4 evidenti generalmente dopo 3-4 mesi di terapia (FT4 > con TSH normale: nessuna terapia)

Iper-tiroidismo Amiodarone-indotto

- Incidenza 10% (nelle zone a carenza jodica prevale l'ipertiroidismo; l'ipotiroidismo è più frequente nelle zone con normale apporto jodico)
- Sesso maschile (M/F = 3/1)
- Due varianti:
 - a) Aumentata produzione di ormoni tiroidei (simile al gozzo tossico diffuso)
 - b) Citolisi: con aumentata liberazione di ormoni tiroidei (come le tiroiditi subacute)

IPERTIROIDISMO DA AMIODARONE TIPO II



IPERTIROIDISMO DA AMIODARONE TIPO I (Gozzo nodulare tossico latente)



S.A.

- Paziente maschio di 66 anni
- **A. Fam.** Negativa per tireopatie/neoplasie
- **A. Fis.** Idoneo alla visita di leva. Fumatore, potus non dichiarato.
- **A.P.R.** Lieve ipertensione arteriosa in terapia con Ace-inibitore. Stenosi carotidea in terapia con ticlopidina . Frequenti traumatismi e flebiti arti inferiori.
- **A.P.P.** 25.7.05 tiroidectomia totale per gozzo multinodulare lievemente iperfunzionante. Al 1° follow-up, in assenza di terapia sostitutiva, il paziente è asintomatico ed i dosaggi ormonali dimostrano:
 - TSH < 0.1mUI/L, FT3 = 5.6 pg/ml, FT4 = 1.7 ng/dl, Autoanticorpi antitiroidei: assenti, Tg > 300 ng/ml.

Ecografia tiroidea: piccolissimo residuo in loggia tiroidea dx

Quale Patologia ?

- Residuo Tiroideo iperfunzionante ?
- Presenza di Ab tireostimolanti ?
- Secrezione ectopica di ormoni tiroidei ?
- Ingestione di farmaci o altro contenenti estratti di ormoni tiroidei ?

Come Procedere ?

- E' indicato eseguire altri dosaggi ormonali ?
- Imaging ?

Torna con i seguenti esami

(in terapia tireostatica blanda):

- TSH < 0.01, FT4 = 0.6, FT3 = 2.2, Tg > 5000 ng/ml, Ca e P nella norma, TSH-Ab: negativi, Beta-hCG: negativa
- Dai famigliari si apprende che il paziente non assume prodotti contenenti estratti tiroidei

E ora?



Patient Name: *****

Study Name: WP TB 131 I

Patient Id: *****

Date & Time: 05-Oct-06

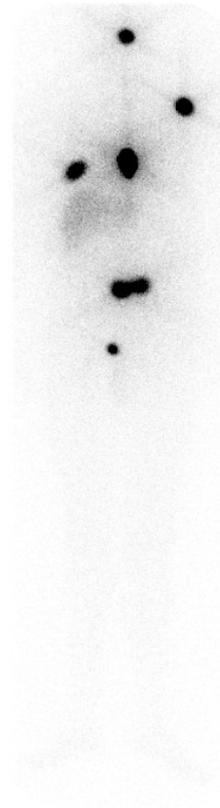
Azienda ULSS 6 - Vicenza
U.O. Medicina Nucleare - PET

Manufacturer Model: Forte



Posterior

WP TB 131 I Ex



Anterior

WP TB 131 I Ex

Come poter migliorare la qualità dell'imaging e le informazioni relative alle sede di captazione dello iodio radioattivo mantenendo possibilmente l'informazione metabolica?



Patient Name: *****

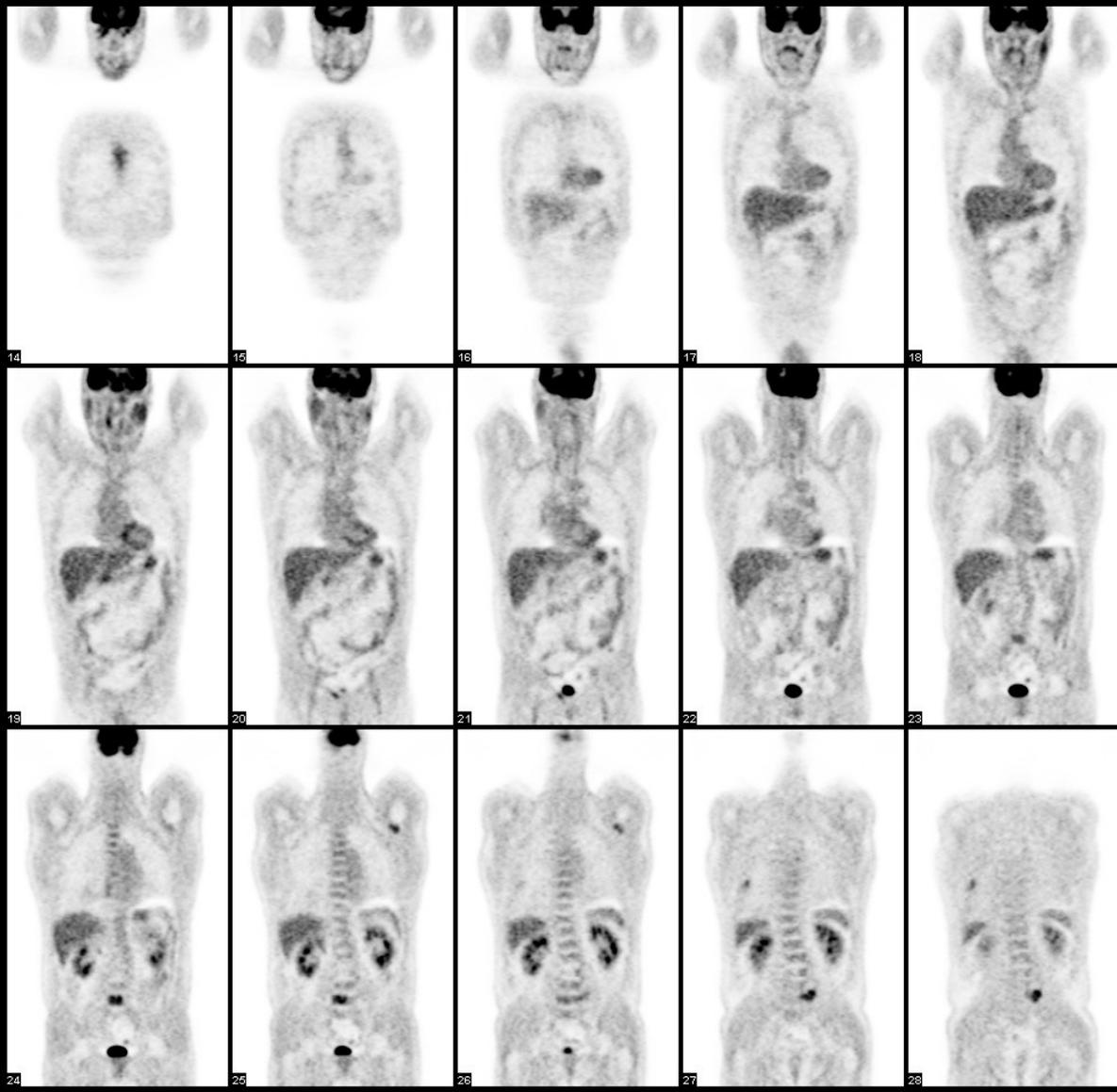
Study Name: PET Study

Patient Id: *****

Date & Time: 12-Oct-06

Azienda ULSS 6 - Vicenza
U.O. Medicina Nucleare - PET

Manufacturer Model: Discovery LS





Patient Name: *****

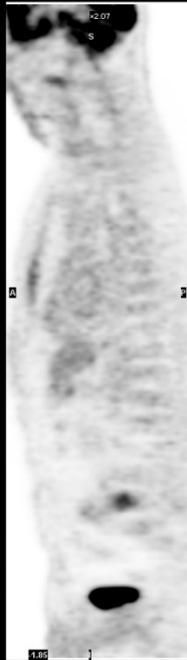
Study Name: PET Study

Patient Id: *****

Date & Time: 12-Oct-06

Azienda ULSS 6 - Vicenza
U.O. Medicina Nucleare - PET

Manufacturer Model: Discovery LS



CT Sagittals

PET Sagittals

Fused Sagittals



MIP Navigate



Patient Name: *****

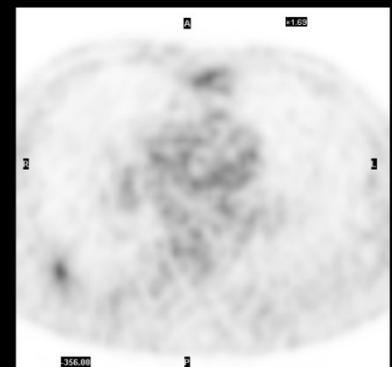
Study Name: PET Study

Patient Id: *****

Date & Time: 12-Oct-06

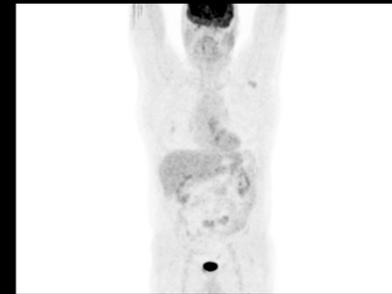
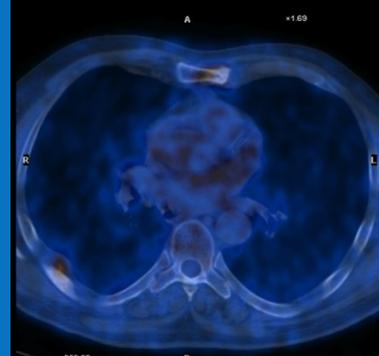
Azienda ULSS 6 - Vicenza
U.O. Medicina Nucleare - PET

Manufacturer Model: Discovery LS



CT Transaxials

PET Transaxials

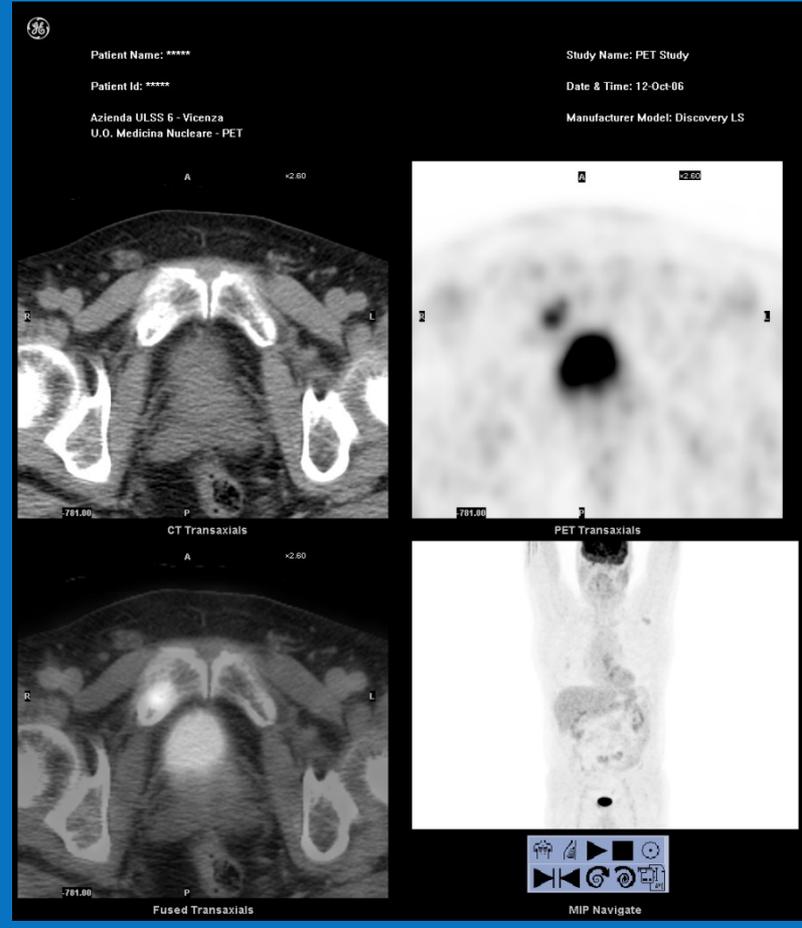
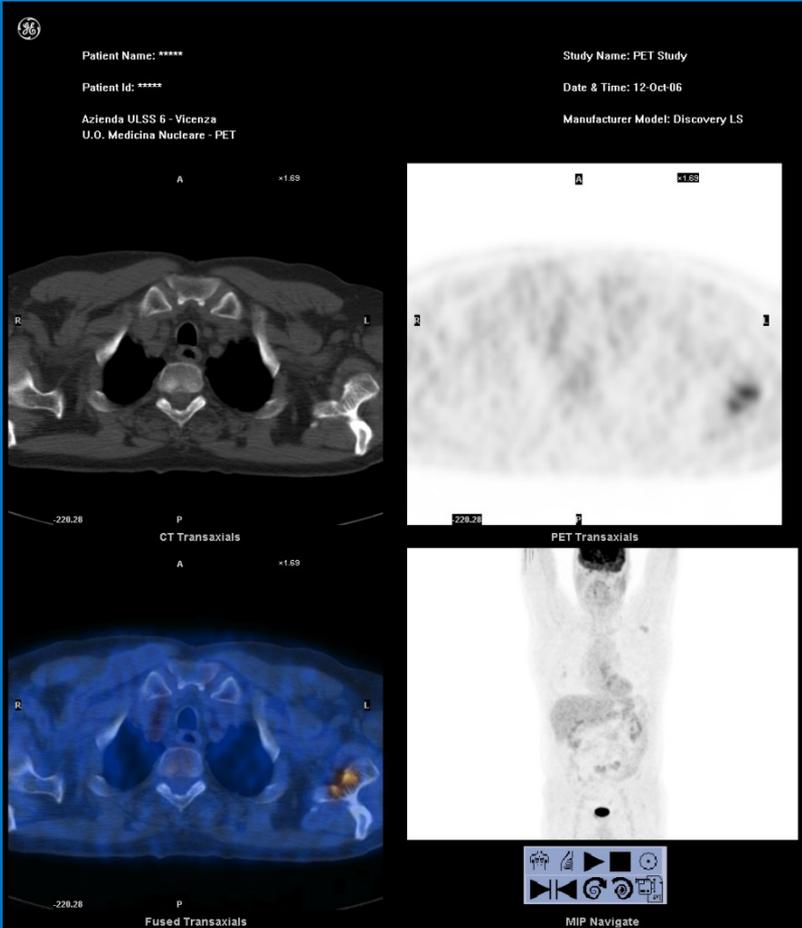


Fused Transaxials

MIP Navigate



MIP Navigate



Cosa differenzia la ^{18}F -FDG
-PET/CT alla scintigrafia con
radioiodio in termini di specificità ?

1.2.07 Biopsia sternale: metastasi da ca follicolare della tiroide