

# 2 CASI CLINICI

Alba Pilotta

**TIROIDE, DALLA GESTAZIONE ALLA TERZA ETÀ**

BRESCIA, 18 APRILE 2015

# Ipertiroidismo

**Mario**

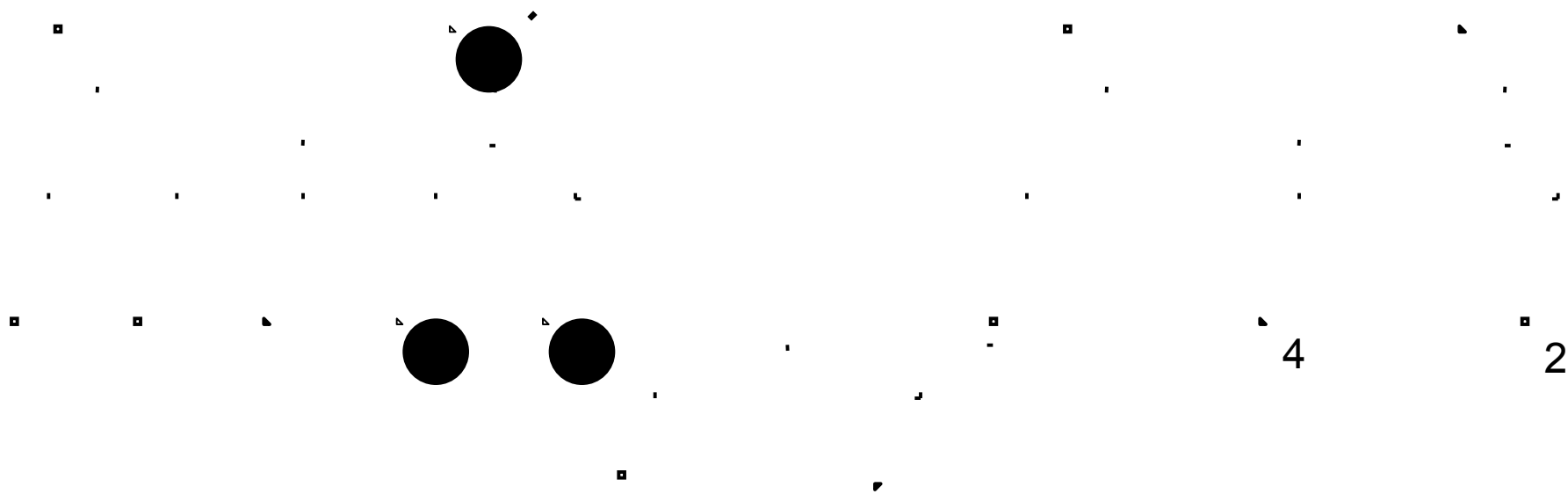
D.N. 05-01-2004

**Maria**

D.N.09-12-2010

TSH 0.185 mUI/ml  
(v.n. 0.4-4 mUI/ml)

TSH 0.006 mUI/ml  
(v.n. 0.4-4 mUI/ml)



 ipertiroidismo

# Madre

Gozzo nodulare tiroideo iperfunzionante

TSH: 0.009 mU/L (Tapazole 1cp/die)

TSH: 2.37 mU/L (Tapazole 2 cp/die)

---

Giugno 2014

Intervento chirurgico di tiroidectomia totale

---

# Tireotossicosi

## Sintomi

---

Sensazione di nervosismo  
Irritabilità  
Ipercinesia  
Labilità emotiva  
Insonnia  
Difficoltà di concentrazione  
Astenia  
Cardiopalmo  
Intolleranza al caldo  
Sudorazione abbondante  
Diarrea  
Perdita di peso  
Fragilità di capelli e annessi cutanei  
Onicolisi

## Segni

---

Cute calda e sudata  
Tachicardia  
Tremori fini  
Gozzo  
Oftalmopatia  
  
Accelerazione della crescita staturale  
Perdita di peso  
Avanzamento età ossea

# Anamnesi

## Mario

Buona salute

Alimentazione regolare

Alvo nella norma

Vivace, non ipercinetico

Sonno tranquillo

Rallentamento della crescita  
staturο-ponderale  
(normale screening per celiachia)

**ASINTOMATICO**

## Maria

Buona salute

Alimentazione: dieta varia, quantità ridotta

Alvo nella norma

Vivace, non ipercinetica

Sonno tranquillo

Crescita staturo-ponderale regolare

**ASINTOMATICA**

# Mario

---

E.C.: 5.78 anni

Altezza: 112.1 cm (25°-50°centile)

Peso: 17.700 Kg (25° centile)

S.P.: G1PH1AH1 testicoli dx e sx 2cc

Range familiare:

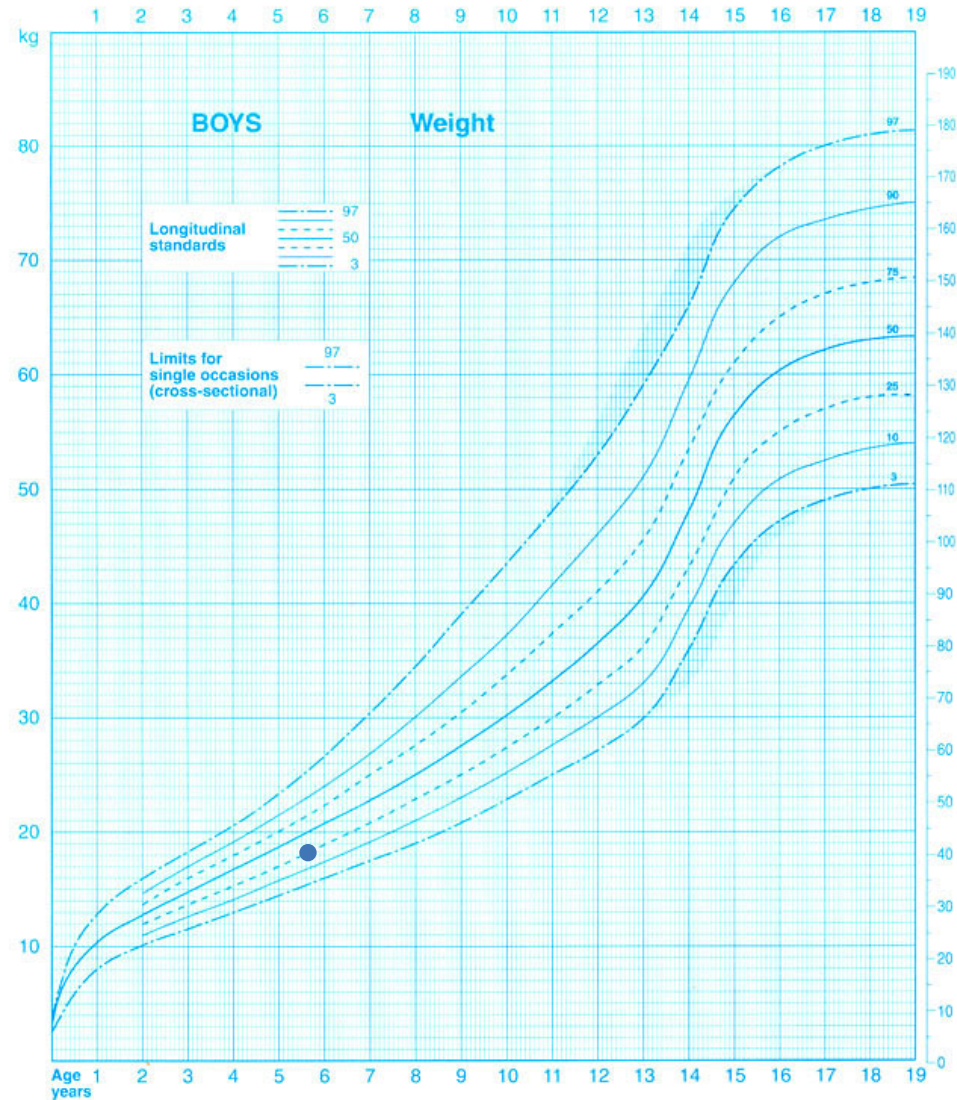
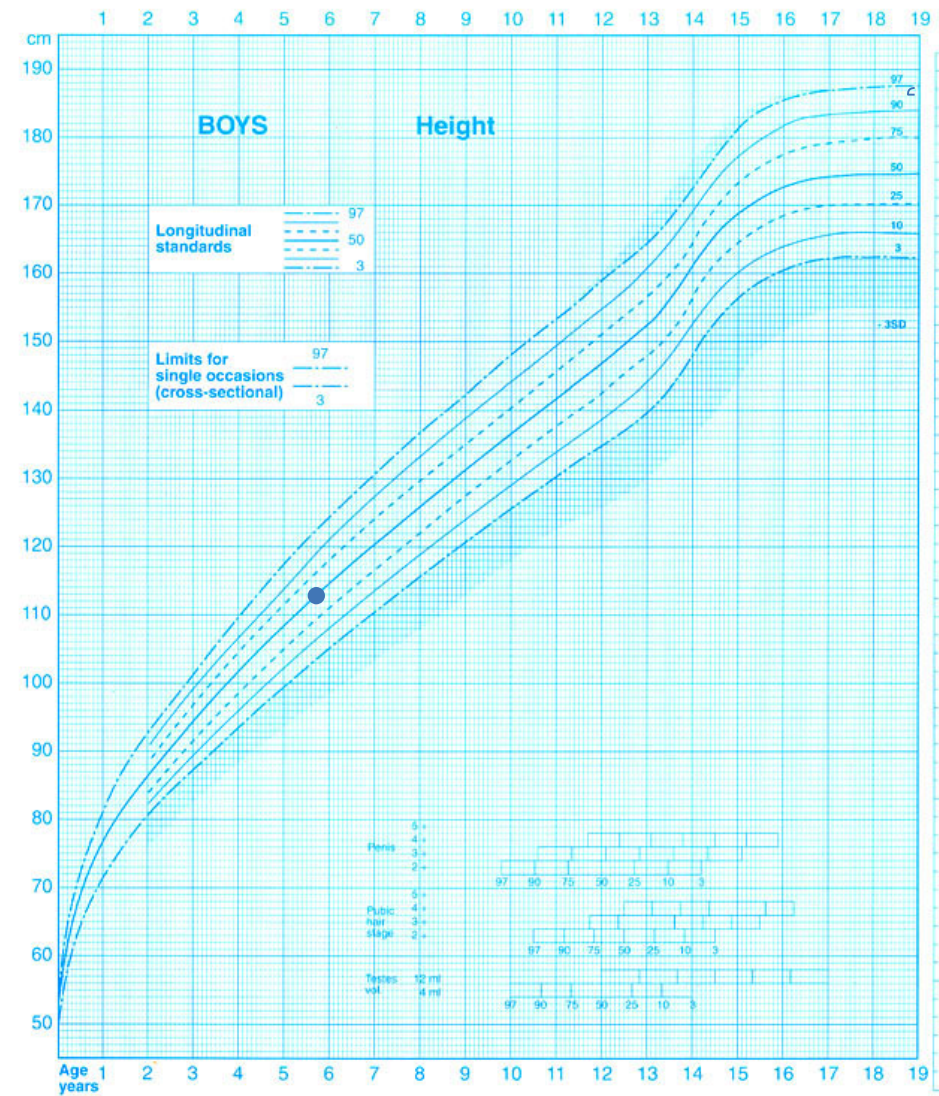
media parentale: 177cm (50°centile) +/- 10 cm

---

E.C. 5.78 anni

Altezza: 112.1 cm (25°-50°centile)

Peso: 17.700 Kg (25° centile)





# Esame obiettivo Mario

Buone condizioni generali

Cute eutrofica normoirrorata, normoidratata

Non esoftalmo, non gozzo

Toni cardiaci validi, ritmici, tachicardia,  
pause libere

MV normotrasmesso. Obiettività addominale  
nella norma

P.A. 96/55 mmHg Fc: 104 b/min

# Maria



E.C.: 3.85 anni

Altezza: 102.4 cm (75°centile)

Peso: 14.000 Kg (25° centile)

S.P.: B1PH1AH1

Range familiare:

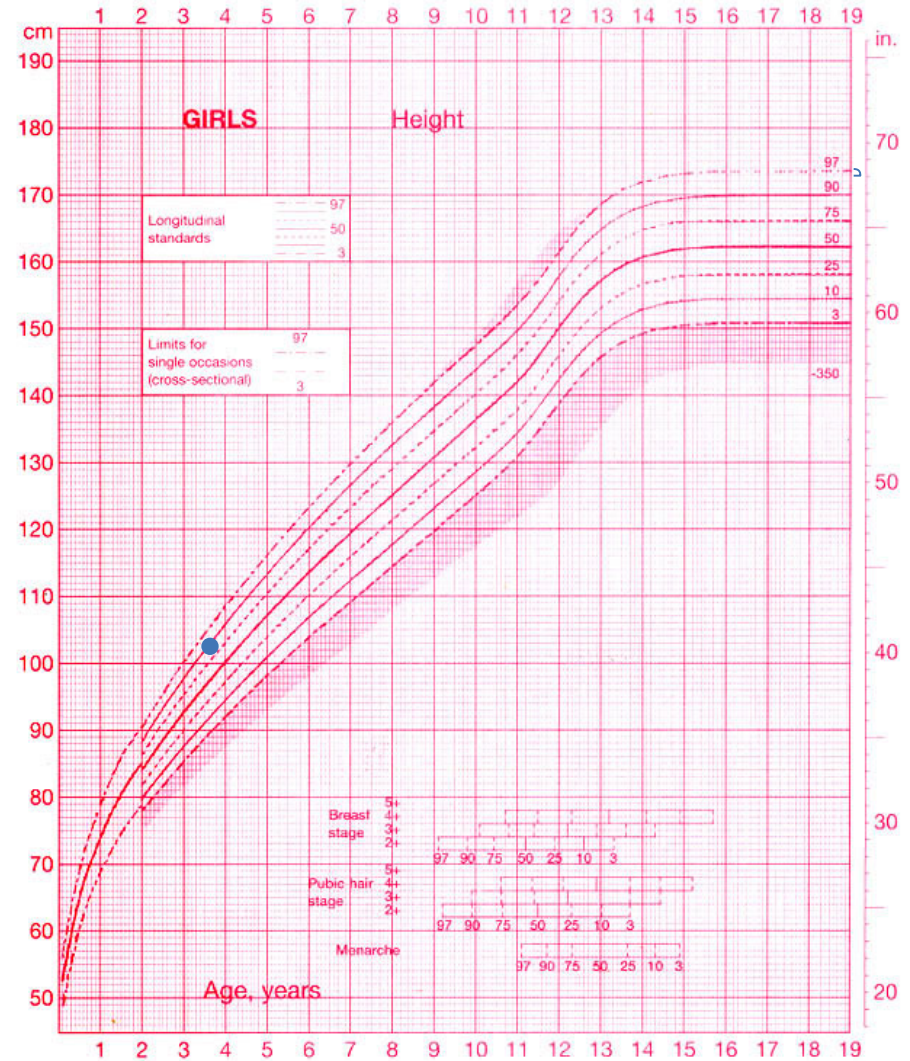
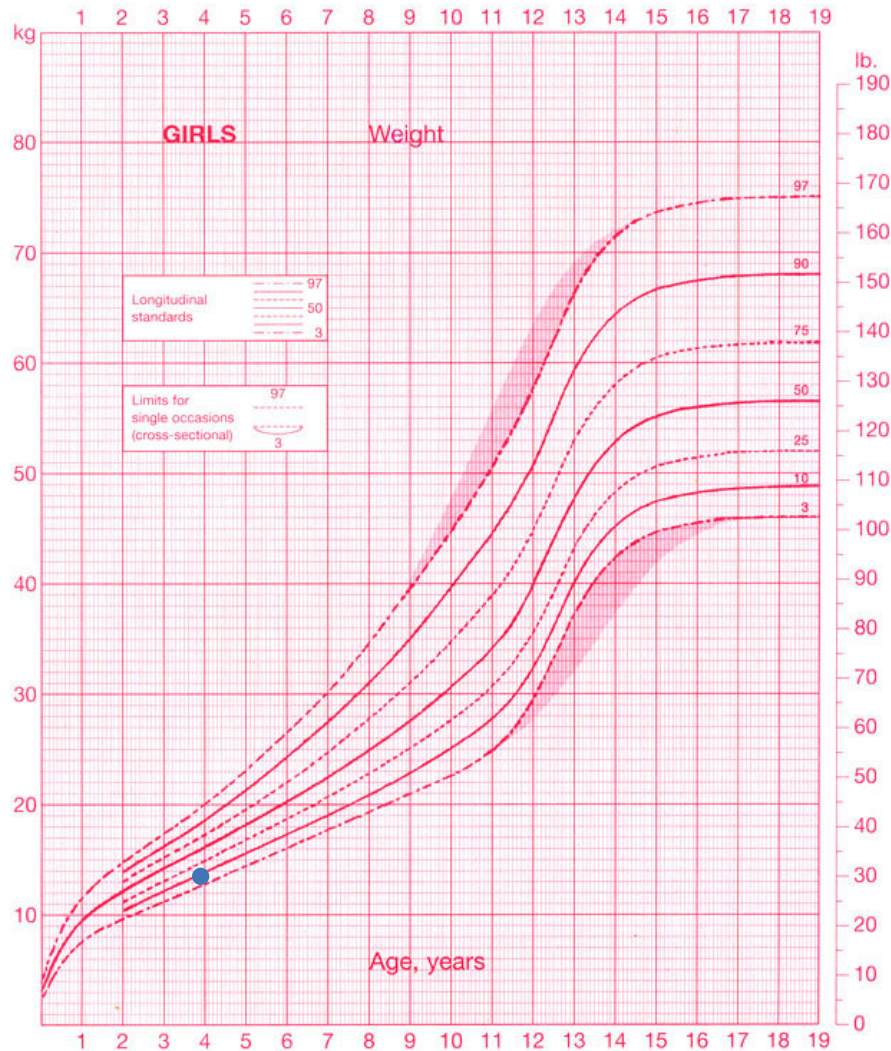
media parentale: 164.4 cm (50°centile) +/- 9 cm



E.C. 3.85 anni

Peso: 14.000 Kg (3°-10° centile)

Altezza: 102.4 cm (75°centile)



# Esame obiettivo Maria

Buone condizioni generali

Cute eutrofica normoirrorata, normoidratata

Non esoftalmo, non gozzo

Toni cardiaci validi, ritmici, tachicardia, pause libere

MV normotrasmesso. Obiettività addominale nella norma

P.A. 100/59 mmHg Fc: 141 b/min

Esami?

# Esami



## Mario

FT3: 3.7 pg/ml (v.n. 2.4-4.7)

FT4: 16.6 pg/ml (v.n. 7-18)

TSH: 0.015 mU/L  
(v.n. 0.27-4.20)

Ab anti TSH-R : <1

## Maria

FT3: 3.8 pg/ml (v.n. 2.4-4.7)

FT4: 13.6 pg/ml (v.n. 7-18)

TSH: 0.004 mU/L  
(v.n. 0.27-4.20)

Ab anti TSH-R : <1

# Esami

## Mario

Ab anti TPO: <1

Ab anti TG:<1

Ab transglutaminasi: negativo

ACTH: 22 pg/ml

Cortisolo: 12 mcg/dl

Calcitonina: <5

Rx carpo e mano sx: età ossea  
corrispondente all' anagrafica

## Maria

Ab anti TPO: <1

Ab anti TG:<1

Ab transglutaminasi: negativo

ACTH: 22 pg/ml

Cortisolo: 11 mcg/dl

Calcitonina: <5

Rx carpo e mano sx: età ossea  
corrispondente all' anagrafica



# Ecografia tiroidea



## Mario

Tiroide in sede di morfovolumetria nella norma (diametro A-P 8 mm, diametro L 28 mm), ecostruttura conservata in assenza di lesioni focali.

## Maria

Tiroide in sede di morfovolumetria nella norma, ecostruttura conservata in assenza di lesioni focali.



Ipotesi diagnostiche ?

# Tireotossicosi e ipertiroidismo: definizione

**Tireotossicosi:** manifestazione clinica derivante da un eccesso di ormoni tiroidei.

**Ipertiroidismo:** iperfunzione della ghiandola tiroidea. L' ipertiroidismo è la principale, ma non unica causa di tireotossicosi.

---

---

# Ipertiroidismo e Tireotossicosi: cause

Tireotossicosi con iperfunzione tiroidea

Tireotossicosi senza iperfunzione tiroidea

Tireotossicosi non di origine tiroidea

# Tireotossicosi con iperfunzione tiroidea

---

Gozzo diffuso tossico (Morbo di Graves Basedow)

Gozzo multinodulare tossico

Adenoma tossico (Morbo di Plummer)

Fase di ipertiroidismo della tiroidite di Hashimoto  
(Hashitossicosi)

Ipertiroidismo da eccesso di iodio

Ipertiroidismo TSH indotto

Da gonadotropina corionica (ipertiroidismo in  
gravidanza, tumori trofoblastici)

# Tireotossicosi senza iperfunzione tiroidea

---

Fase di ipertiroidismo nelle tiroiditi

Subacute/silenti (da rilascio ormonale)

## Tireotossicosi non di origine tiroidea

---

Tireotossicosi fittizia o iatrogena

Struma ovarico (teratoma contenente tessuto tiroideo funzionante)

Metastasi funzionanti di carcinomi tiroidei

# Ipertiroidismo TSH indotto

Adenoma ipofisario TSH secernente

Mutazioni iperfunzionanti del TSH e del suo recettore

Resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei



# Ipotesi diagnostiche

Gozzo multinodulare tossico

Fase di ipertiroidismo nelle tiroiditi subacute/silenti  
(da rilascio ormonale)

Tireotossicosi fittizia o iatrogena

Mutazioni iperfunzionanti del TSH e del suo recettore



## Subclinical Nonautoimmune Hyperthyroidism in a Family Segregates with a Thyrotropin Receptor Mutation with Weakly Increased Constitutive Activity

Eijun Nishihara,<sup>1</sup> Chun-Rong Chen,<sup>2</sup> Takuya Higashiyama,<sup>1</sup> Yumiko Mizutori-Sasai,<sup>1</sup> Mitsuru Ito,<sup>1</sup> Sumihisa Kubota,<sup>1</sup> Nobuyuki Amino,<sup>1</sup> Akira Miyauchi,<sup>1</sup> and Basil Rapoport<sup>2</sup>

**Background:** Subclinical hyperthyroidism is usually associated with Graves' disease or toxic nodular goiter. Here we report a family with hereditary subclinical hyperthyroidism caused by a constitutively activating germline mutation of the thyrotropin receptor (TSHR) gene.

**Methods:** The proband was a 64-year-old Japanese woman who presented with a thyroid nodule and was found to be euthyroid with a suppressed serum TSH. The nodule was not hot. Although antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies were present, TSHR antibodies were not detected by TSH-binding inhibition or by bioassay. Two of her middle-aged sons, but not her daughter, also had subclinical hyperthyroidism without TSHR antibodies. Without therapy, the clinical condition of the affected individuals remained unchanged over 3 years without development of overt hyperthyroidism.

**Results:** A novel heterozygous TSHR point mutation causing a glutamic acid to lysine substitution at codon 575 (E575K) in the second extracellular loop was detected in the three family members with subclinical hyperthyroidism, but was absent in her one daughter with normal thyroid function. *In vitro* functional studies of the E575K TSHR mutation demonstrated a weak, but significant, increase in constitutive activation of the cAMP pathway.

**Conclusion:** Although hereditary nonautoimmune overt hyperthyroidism is very rare, TSHR activating mutations as a cause of subclinical hyperthyroidism may be more common and should be considered in the differential diagnosis, especially if familial.



## :: Ipertiroidismo familiare da mutazioni del recettore TSH

### ORPHA424

Sinonimi/i :	Ipertiroidismo non immune familiare	ICD-10:
Prevalenza:	Sconosciuto	OMIM:
Trasmissione :	Autosomica dominante	UMLS:
Età di esordio :	Qualsiasi età	MeSH:
		MedDRA:

### RIASSUNTO

L'ipertiroidismo familiare da mutazione nel recettore dell'ormone tireotropo (TSH) è un ipertiroidismo ereditario non-autoimmune, che si trasmette come carattere autosomico dominante. È caratterizzato dai segni e dai sintomi dell'ipertiroidismo e dal gozzo diffuso, in assenza di un'eziologia autoimmune. La diagnosi differenziale si basa sull'assenza dei segni clinici caratteristici dell'ipertiroidismo autoimmune, come l'esoftalmo, il mixedema, gli anticorpi rivolti contro il recettore del TSH e l'infiltrazione di linfociti nella tiroide. La frequenza non è nota; fino ad oggi sono state descritte solo poche famiglie e alcuni casi sporadici, eterozigoti per una mutazione di TSH-R de novo, soprattutto in persone di origine Caucasica. L'età d'esordio dell'ipertiroidismo è molto variabile: può essere presente nei bambini oppure svilupparsi nell'età adulta. Allo stesso modo, le dimensioni del gozzo sono variabili, dato che il volume della tiroide può essere normale o appena aumentato nei pazienti più giovani; tuttavia, quando è presente, il suo volume aumenta progressivamente. La presa in carico dei pazienti si basa sulla terapia ablativa (chirurgia o con radio-iodio), che è in grado di controllare la malattia, quando il paziente diventa ipertiroideo. L'assenza di una chiara correlazione tra il genotipo mutato e il quadro clinico limita il valore prognostico del test genetico nelle famiglie con ipertiroidismo ereditario non-autoimmune. Le mutazioni che producono un guadagno di funzione delle cellule germinali coinvolgono prevalentemente il dominio transmembrana del gene TSH-R e esitano in ipertiroidismo familiare non-autoimmune. L'ipertiroidismo familiare gestazionale è dovuto a una mutazione del TSH-R, che conferisce ipersensibilità alla gonadotropina corionica.

### Revisore(i) esperto(i)

Dr Franco ARTURI

Pr Diego RUSSO

*Ultimo aggiornamento: Ottobre 2004*

# Terapia



Tiamazolo?

Propranololo?

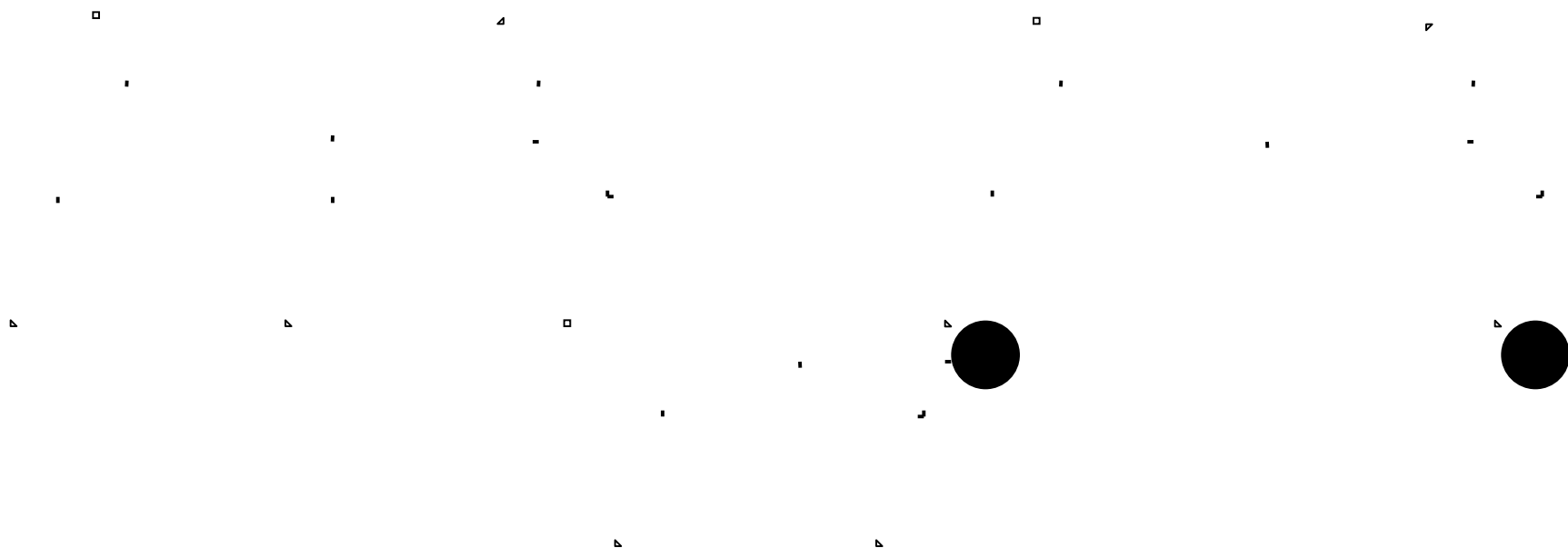
# Benedetta

D.N.18-04-2005

Inviata a ORL per sospetta recidiva di cisti del dotto tireoglosso

Inviata da ORL al nostro ambulatorio per ipotiroidismo subclinico

Diabete tipo II



**Benedetta**



 Ipotiroidismo

# Benedetta

**A. familiare:** non consanguineità Madre e zia materna ipotiroidismo da tiroidite autoimmune.

**A. fisiologica:** nata a termine, parto eutocico, gravidanza normodecorsa. P.N. 3.100 Kg (25°-50°centile), L. 49 cm (25°centile), C.C. 33.5 cm (25° centile). Perinatalità nella norma. Non problemi alimentari, alvo tendenzialmente stitico.

Accrescimento staturo-ponderale riferito nella norma.

Sviluppo psico-motorio sempre adeguato all'età.

Benessere, non astenia, frequenta la IV classe della scuola primaria senza difficoltà. Pratica danza 2 volte/settimana e sci 2 volte/settimana.

**A. pat. remota:** diagnosi di cisti del dotto tireoglosso a 4 anni d'età, asportata chirurgicamente a 5 anni.

**A.pat.prossima:** eseguita visita ORL per sospetta recidiva di cisti del dotto tireoglosso.

# Benedetta



E.C.: 9.08 anni

Altezza: 123.5 cm (10° centile)

Peso: 25 Kg (25° centile)

BMI: 16,39 (25°-50° centile)

S.P.: B1PH1AH1

Range familiare:

media parentale 165.1 cm (50°-75° centile) +/- 9 cm



# Esami



FT3: 4.5 pg/ml (v.n. 2.4-4.7)

FT4: 10.3 pg/ml (v.n. 7-18)

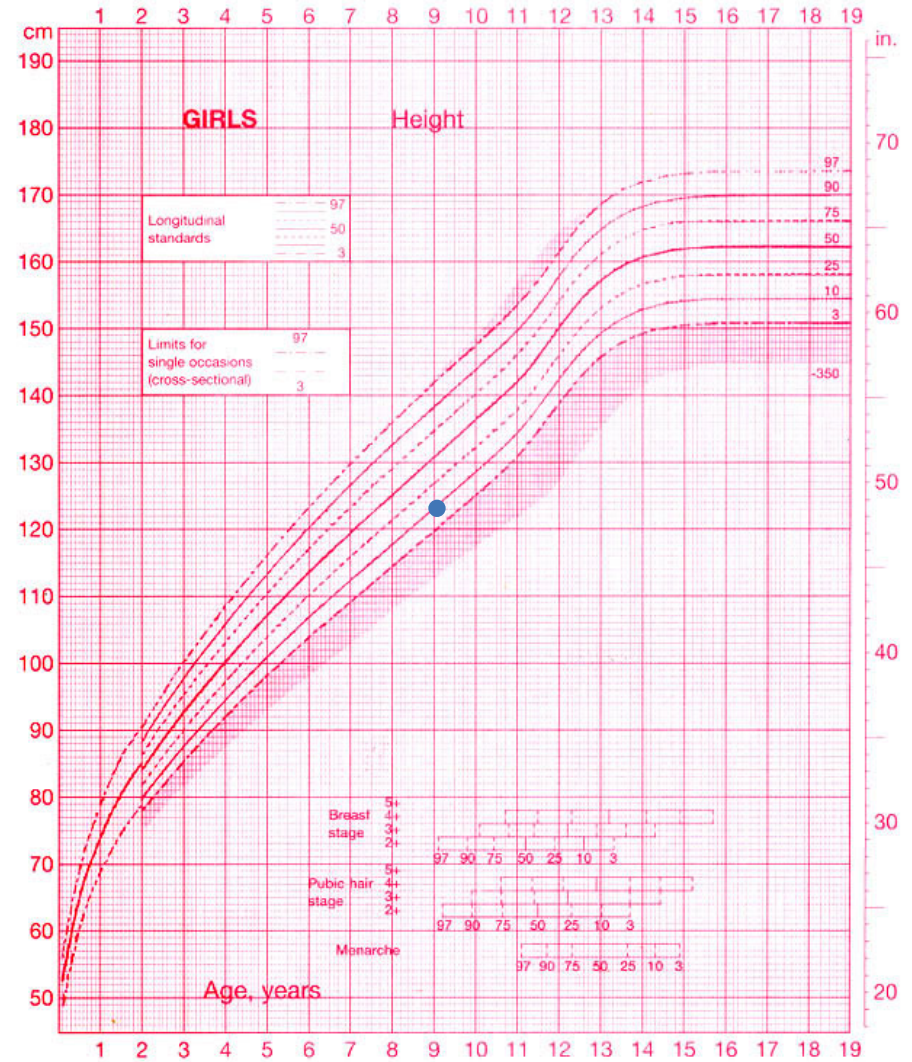
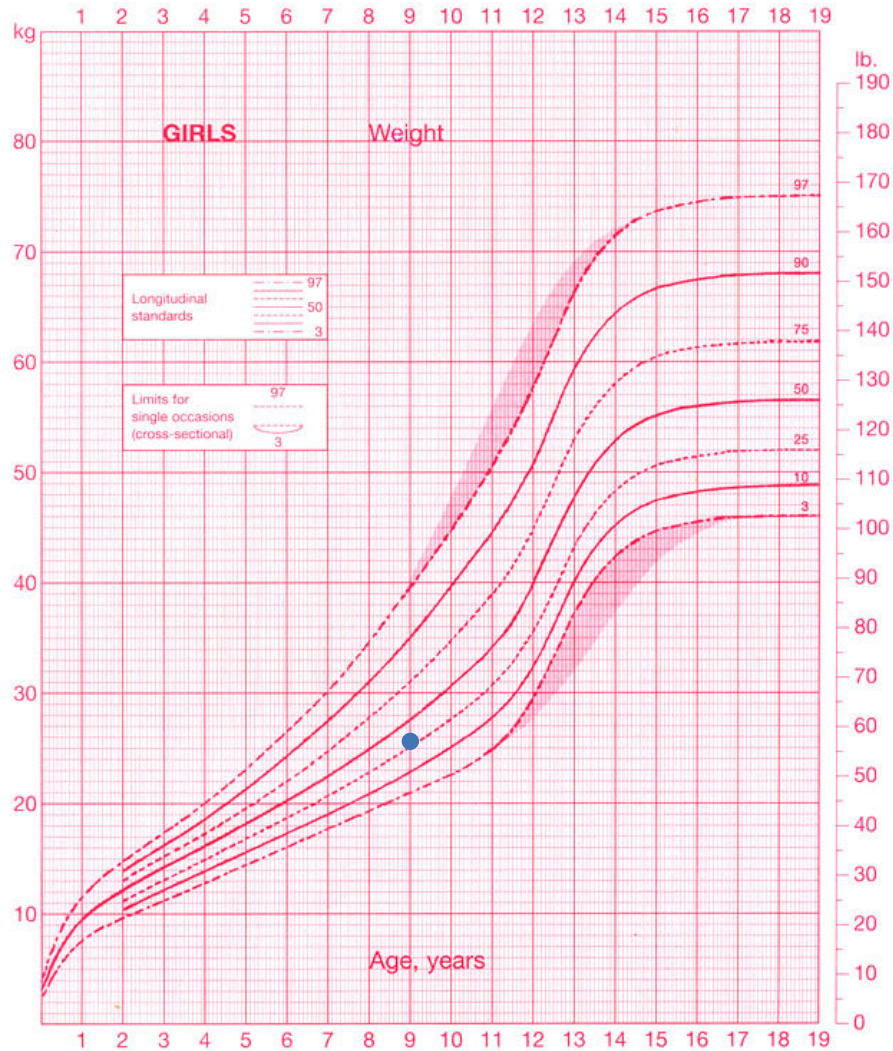
TSH: 17.6 mU/L (v.n. 0.27-4.20)



E.C. 9.08 anni

Peso: 25.000 Kg (25°centile)

Altezza: 123.5 cm (10°centile)



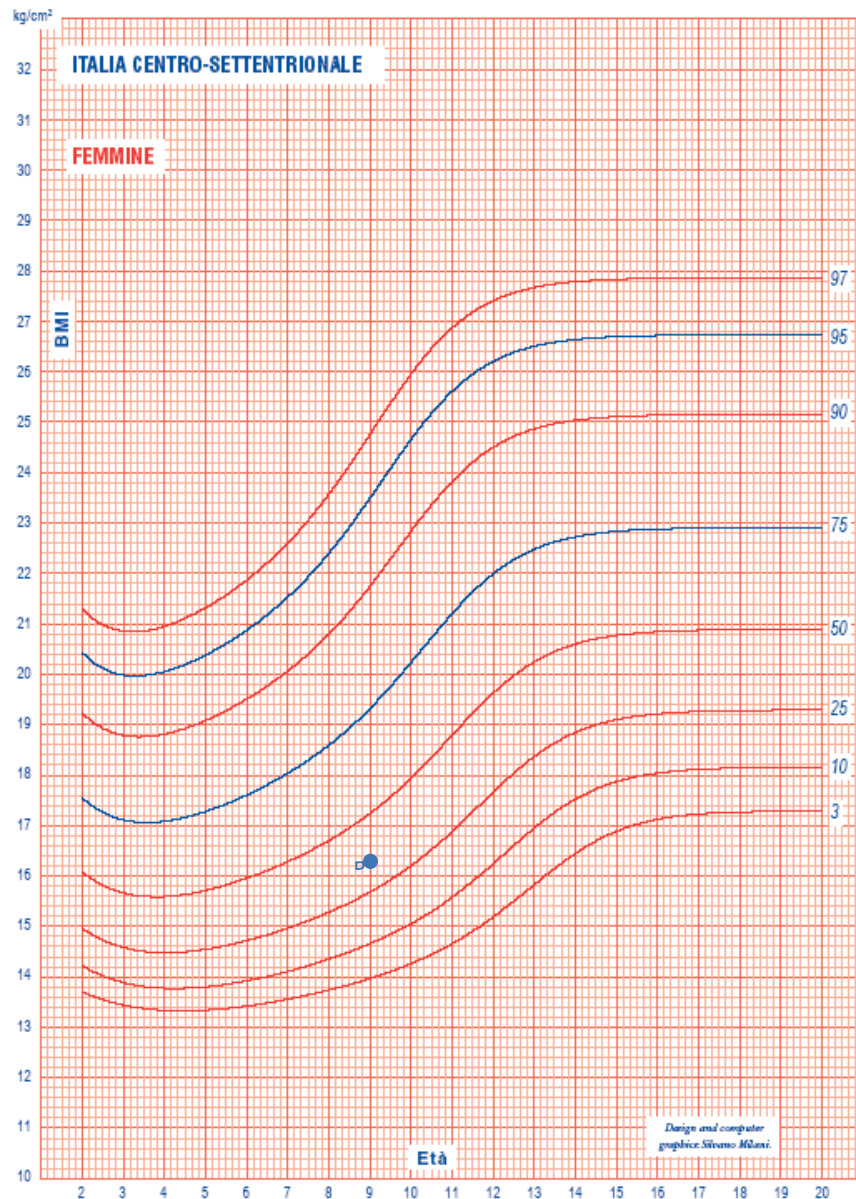


# Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome

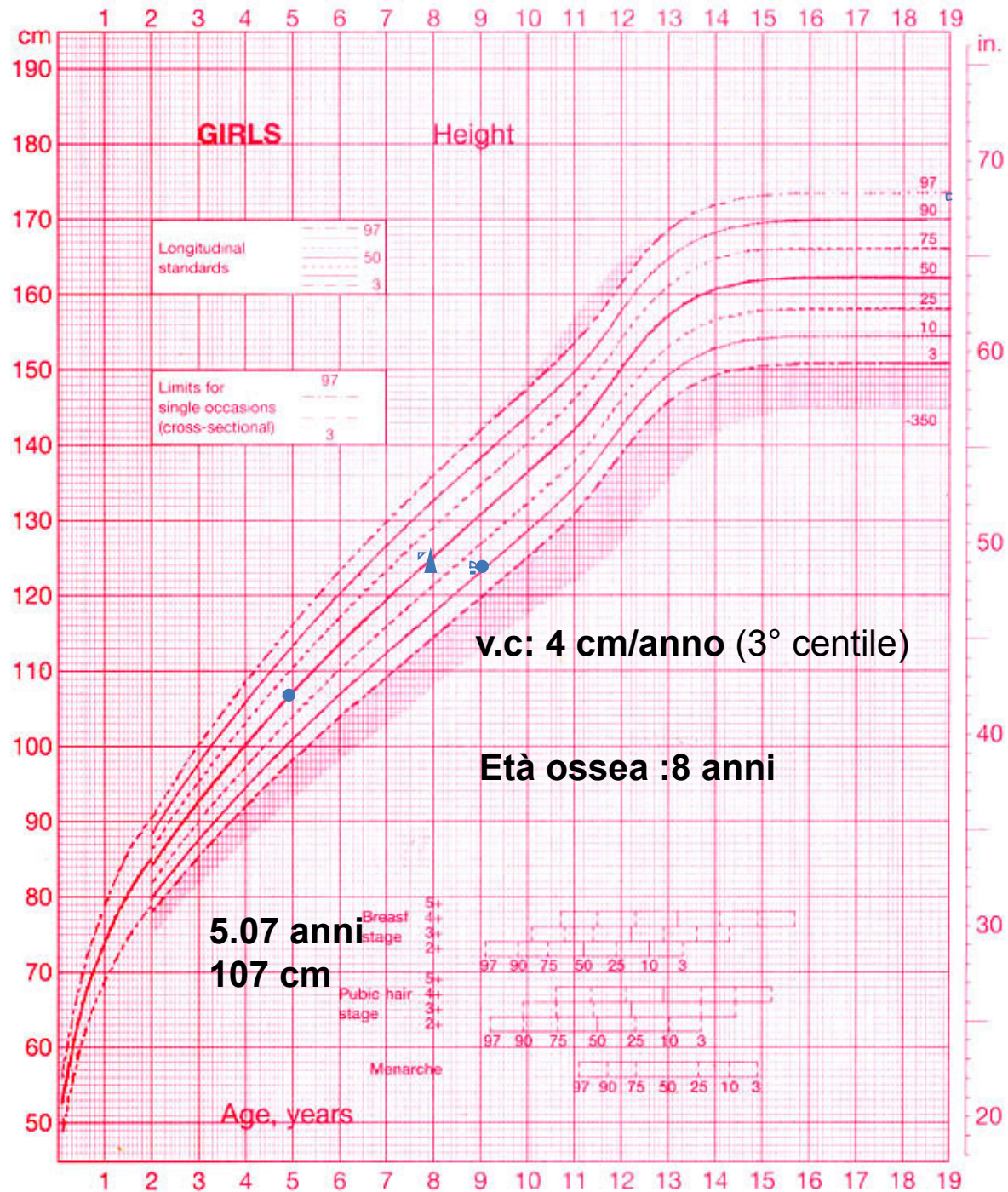
Nome

Data di nascita



© 2004 Cacciari E, Milani S, Balsano A. Cacciari E, Milani S, Balsano A.





# Ipotiroidismo

## Sintomi

---

Astenia

Stanchezza

Stipsi

Intolleranza al freddo

## Segni

---

Cute secca

Gozzo

Rallentamento della  
crescita staturale

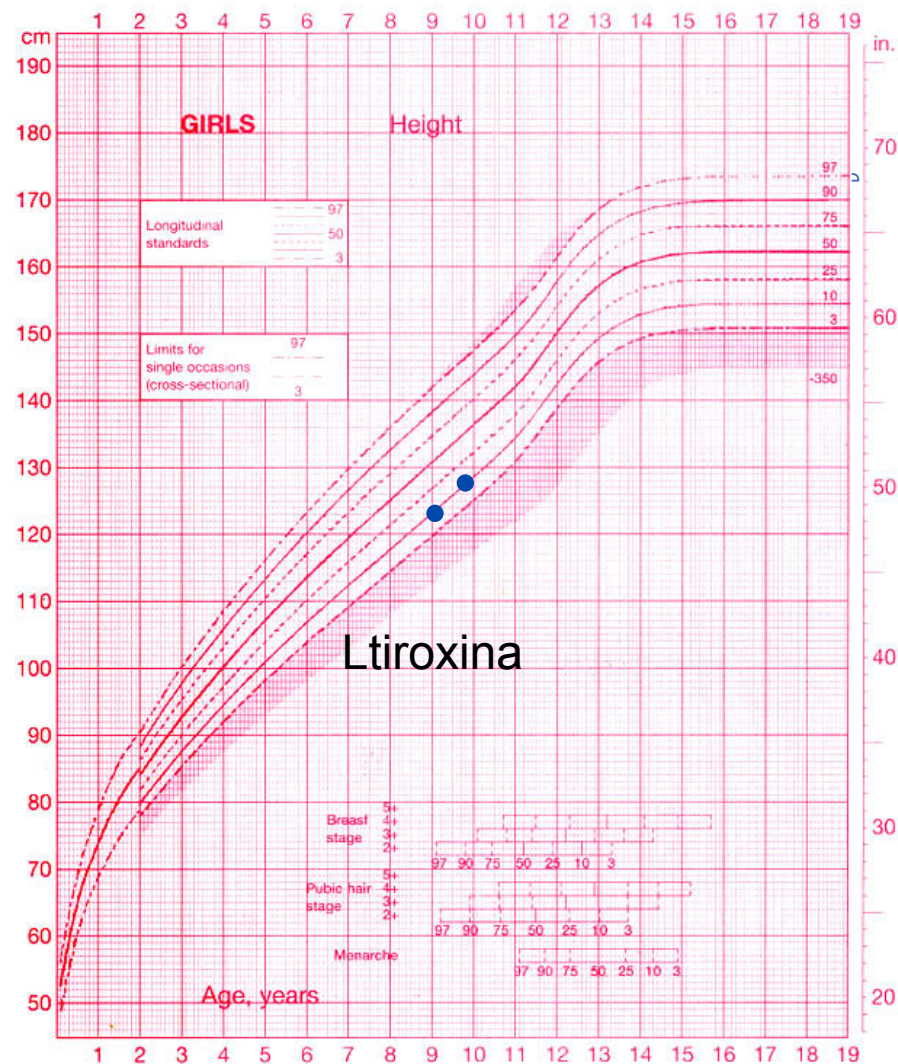
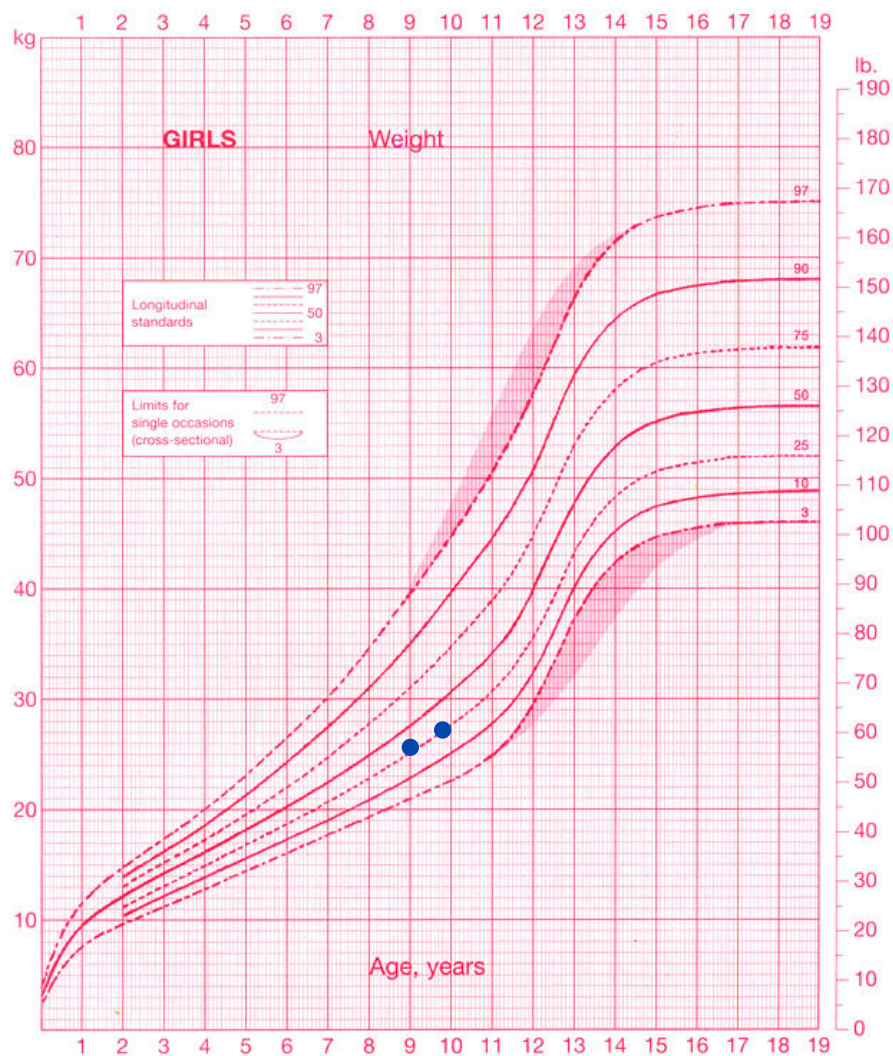
# Terapia



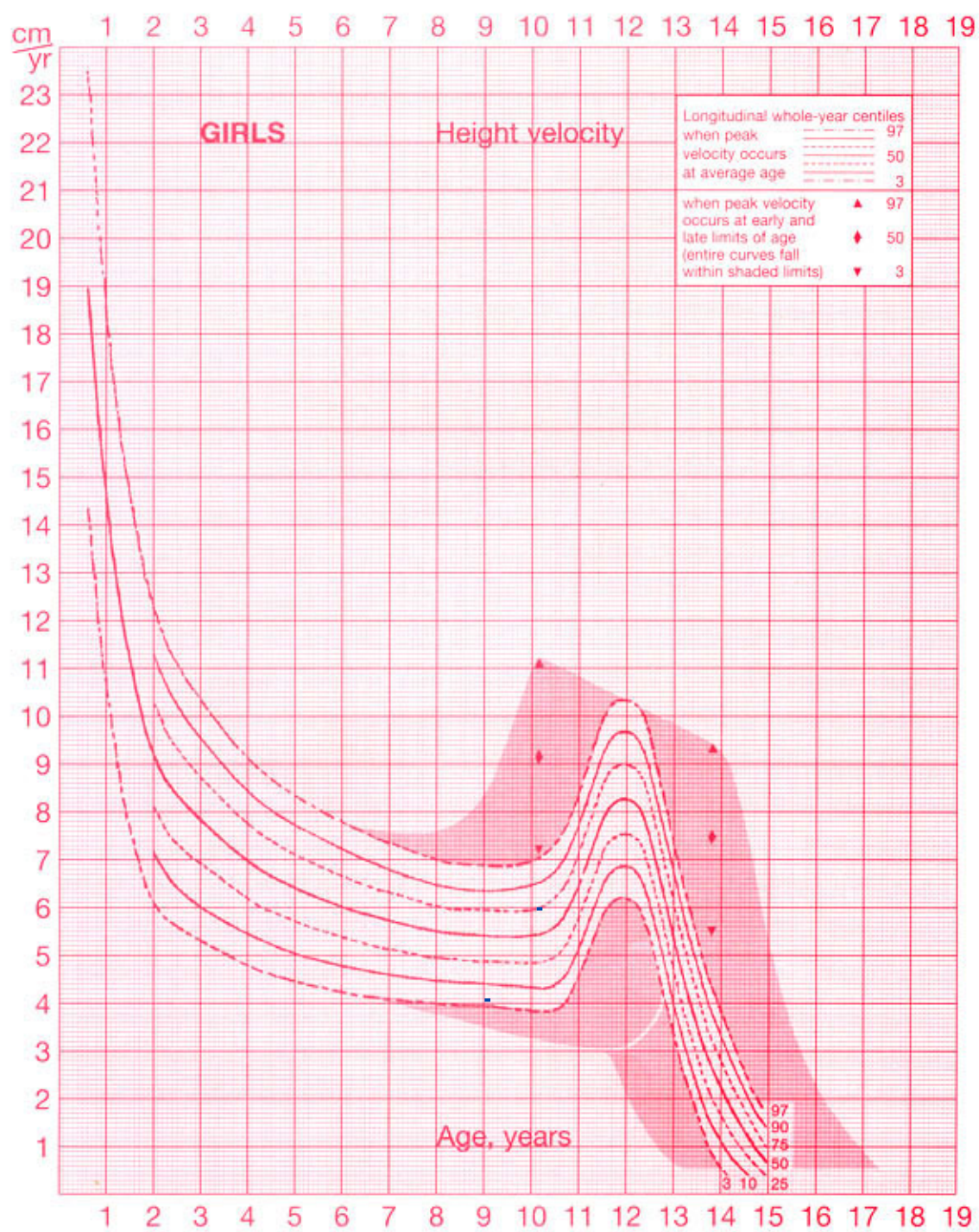
E.C. 9.88 anni

Peso: 25.800 Kg (25°centile)

Altezza: 127.1 cm (10°centile)





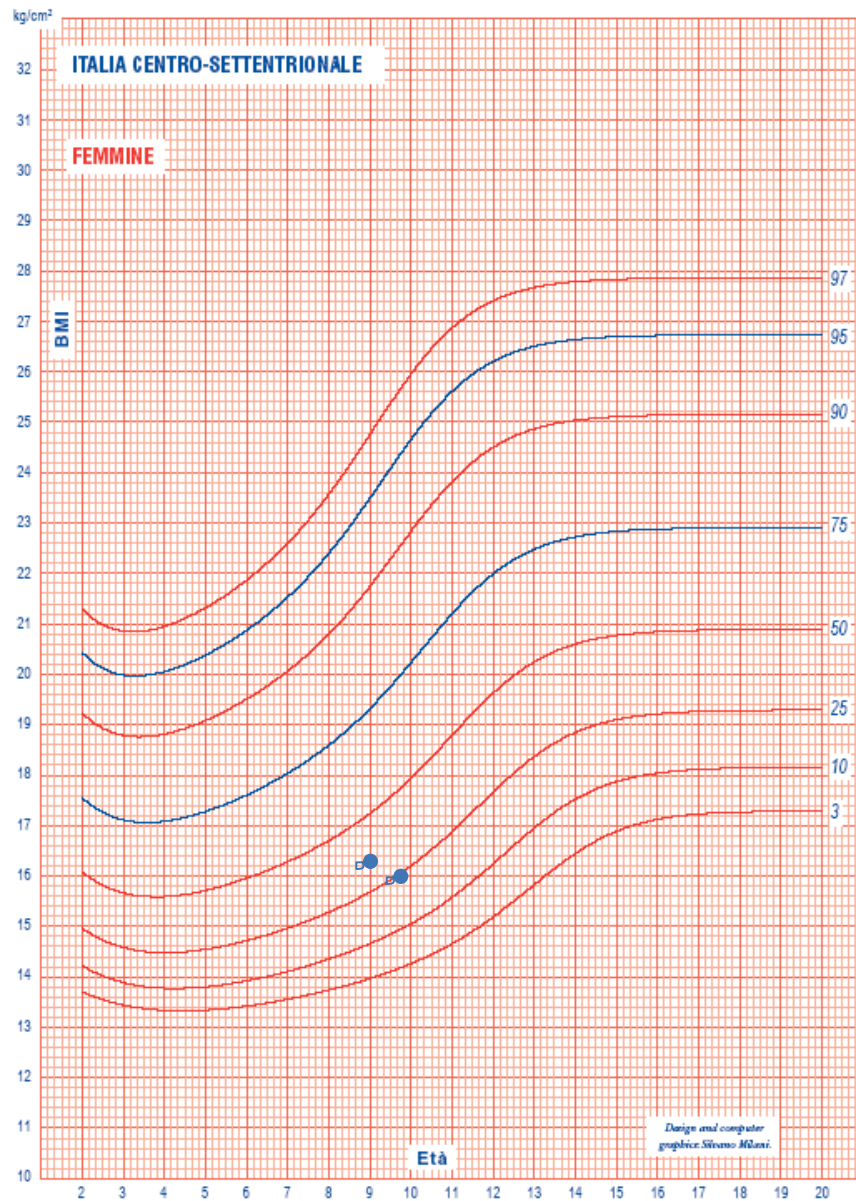


# Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome

Nome

Data di nascita



© 2004 Cacciari E, Milani S, Balsano A. Cacciari E, Milani S, Balsano A.



Ipotesi diagnostiche ?



# Visita ORL



Russamento notturno

Difficoltà alla deglutizione

Odinofagia

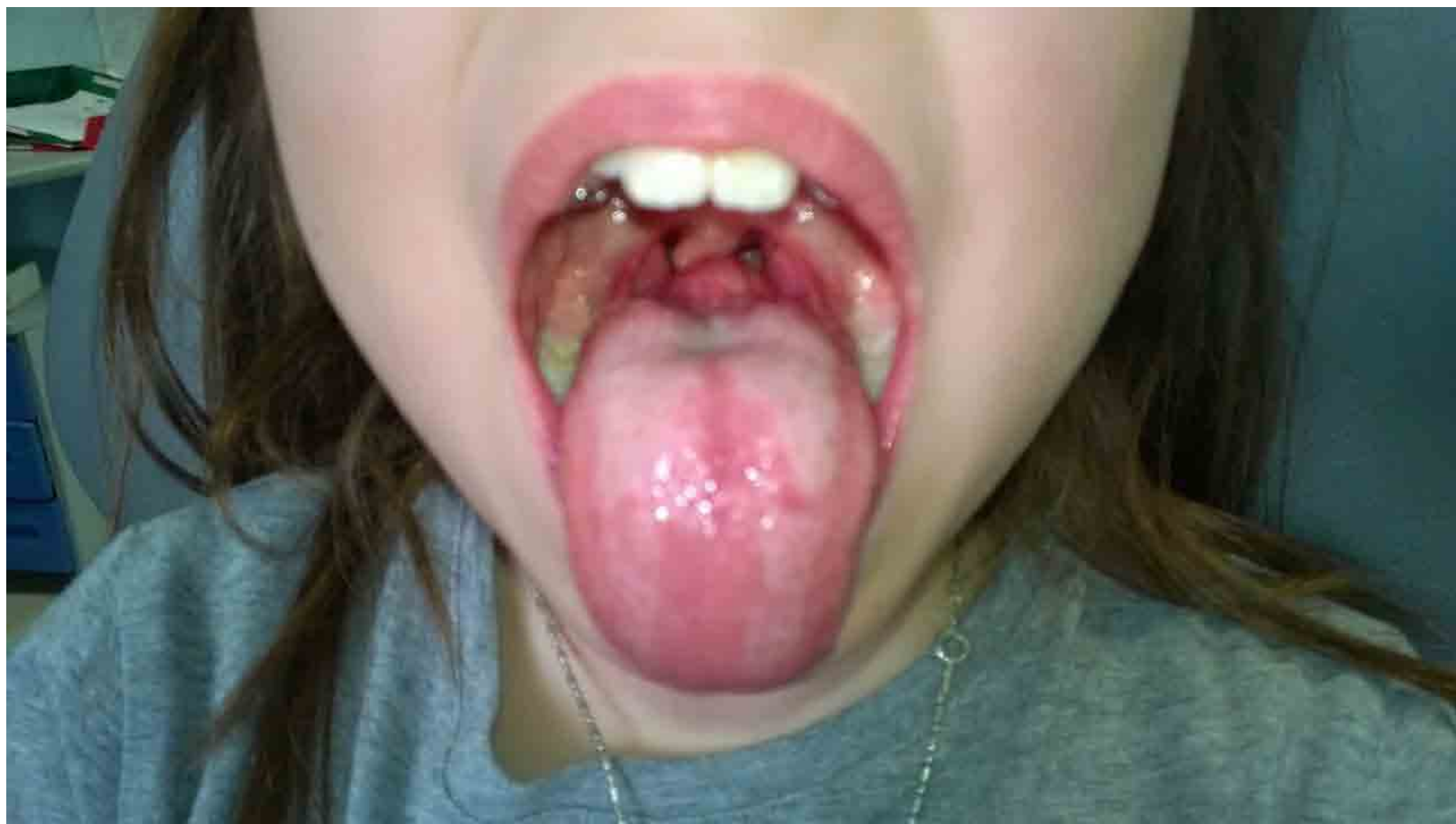
Sospetta recidiva di cisti del dotto tireoglosso





Tiroide in sede, simmetrica, volumetricamente nei limiti per l'età, con profili e struttura regolari, senza lesioni nodulari ecodimostrabili.

In sede mediana, sovratiroidea, neoformazione oblunga apparentemente bilobata grande 20x9 mm, solida-disomogenea, vascolarizzata, a margini netti a partenza dal dotto tireoglosso

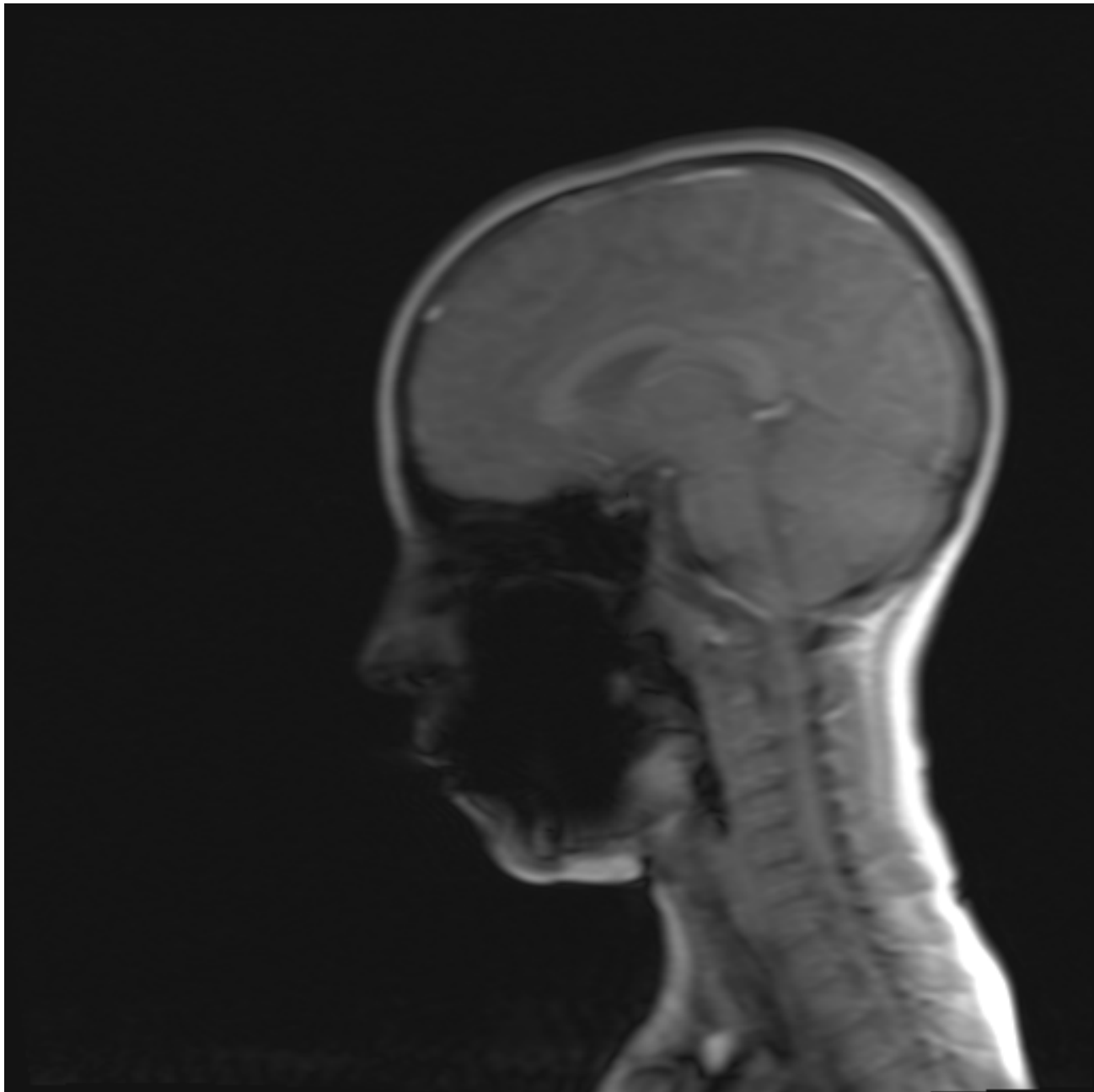


# RM collo



... In corrispondenza della base della lingua, in sede mediana, è riconoscibile formazione espansiva, di morfologia ovalare a margini netti, ...caratterizzata da modesta impregnazione di mezzo di contrasto, che presenta sviluppo esofitico e giunge a contatto con l' epiglottide e l' ugula.

... In considerazione della mancata riconoscibilità del parenchima tiroideo in loggia tiroidea, il rilievo è sospetto per tiroide ectopica in sede linguale, la scarsa impregnazione di mezzo di contrasto e la diffusa ipoecogenicità potrebbero essere riconducibili a fenomeni infiammatori del parenchima tiroideo (tiroidite?)



# RM collo

Anteriormente alla lesione descritta, a livello del pavimento orale, in sede mediana, formazione cistica di morfologia allungata ...che decorre verso i tessuti superficiali e può essere compatibile con piccolo residuo cistico del dotto tireoglosso in esiti di asportazione di lesione cistica



# Esami



FT3: 4.5 pg/ml (v.n. 2.4-4.7)

FT4: 10.3 pg/ml (v.n. 7-18)

TSH: 17.6 mU/L (v.n. 0.27-4.20)

Ab anti TPO: <1

Ab anti TG: <1

## Delayed Diagnosis of Hypothyroidism following Excision of a Thyroglossal Duct Cyst


Jessica S. Lilley, MD, and Jefferson P. Lomenick, MD

Thyroglossal duct cysts can contain ectopic thyroid tissue, and in some cases this tissue may be the only functional thyroid gland. We present the case of a 6-year-old girl with delayed diagnosis of iatrogenic hypothyroidism that developed after excision of a thyroglossal duct cyst. (*J Pediatr* 2013;162:427-8).

**H**ypothyroidism is a common pediatric endocrine disorder in children that is usually due to Hashimoto's (autoimmune) thyroiditis in school-aged children and teenagers. The cause in younger children is usually congenital hypothyroidism, which affects 1 of 4000 live births in the US.<sup>1</sup> Although many patients with hypothyroidism have classic symptoms like fatigue, constipation, cold intolerance, and dry skin, the symptoms often develop insidiously, so the diagnosis is occasionally not made until months or years later when the patient is noted to have growth failure. We describe a patient with severe, long-standing iatrogenic hypothyroidism due to removal of her only functional thyroid tissue during surgery to resect a thyroglossal duct cyst (TGDC).


Physical examination revealed a small, overweight child with nonpalpable thyroid gland; height was less than the 3rd percentile ( $-3.12$  SDs) and weight was at the 27th percentile. Laboratory evaluation was significant for TSH  $>150$   $\mu\text{U/mL}$  (normal  $0.3\text{--}5$   $\mu\text{U/mL}$ ) and free thyroxine  $0.25$   $\text{ng/dL}$  (normal  $0.89\text{--}1.76$   $\text{ng/dL}$ ); antithyroid antibodies were negative. Bone age was markedly delayed, interpreted as 2 years 6 months at chronologic age 6 years 0 months. Neck ultrasound showed no thyroid gland present. Levothyroxine therapy was initiated at  $37.5$   $\mu\text{g/d}$  and was gradually titrated over several months to her current dosage of  $75$   $\mu\text{g/d}$ . Four months after starting treatment, her height had improved significantly ( $-2.7$  SDs); body mass index decreased from the 94th to the 66th percentile.







La cisti del dotto tireoglosso(TGDC) può rendersi manifesta per la presenza di infezione, carcinoma (in 1-2% dei casi),o per ipertrofia di tessuto tiroideo contenuto nella cisti stessa in risposta ad un aumento di TSH da ipotiroidismo.

Sebbene il 25-65% di TGDC possa presentare residui di tessuto tiroideo in persone con tiroide in sede e di dimensioni normali, alcuni pazienti con un apparente TGDC possono avere una tiroide ectopica (ETG) associata alla cisti, talvolta con mancanza totale di altro tessuto tiroideo.





Due terzi delle tiroidi ectopiche funzionano normalmente, un terzo dei pazienti presenta ipotiroidismo. Sebbene ETG può produrre sufficiente ormone durante la prima infanzia, in periodi di stress o di maggior crescita, in pubertà, durante una malattia, o in caso di intervento chirurgico la ETG non è in grado di soddisfare il fabbisogno ormonale e l'aumento di TSH conseguente rende ipertrofica e quindi palese la ETG stessa.



# Tiroide ectopica

Anomalia della migrazione della tiroide nel periodo embrionale.

2-3% familiare, da monogenica (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2-5) a multifattoriale, fattori ambientali e modificazioni epigenetiche.

90% in regione linguale.

Osservata comunemente nell'infanzia e adolescenza (maschi/femmine: 4/1)

Ipotiroidismo 33-62%

Formazione che determina sintomi di compressione: disfagia, disfonia, dispnea

Terapia: ormonale sostitutiva, chirurgica

Grazie