



Ente Ospedaliero Cantonale

Tiroide per il medico di base

eoc

Dr. med. Barbara Lucchini

Capo servizio endocrinologia e diabetologia, ODL

Agenda

- Diversi casi clinici associati a spiegazioni teoriche
- Take home message
- Discussione e domande

Donna, 83.enne

- in convalescenza da polmonite
- Riferisce stanchezza, cute secca e costipazione
- Labor: TSH 13 mU/l (N: 0.3-4), fT4 6 pmol/l (N:12-20)

Diagnosi?

Sostituzione con Levotiroxina?

TSH alto

RIALZO DEL TSH ≠ IPOTIREOSI SUBCLINICA

Fase di risoluzione di una «Euthyroid sick Syndroms»

Fase di risoluzione di una tiroidite post-parto
Tiroidite di de Quervain
Tiroidite silente

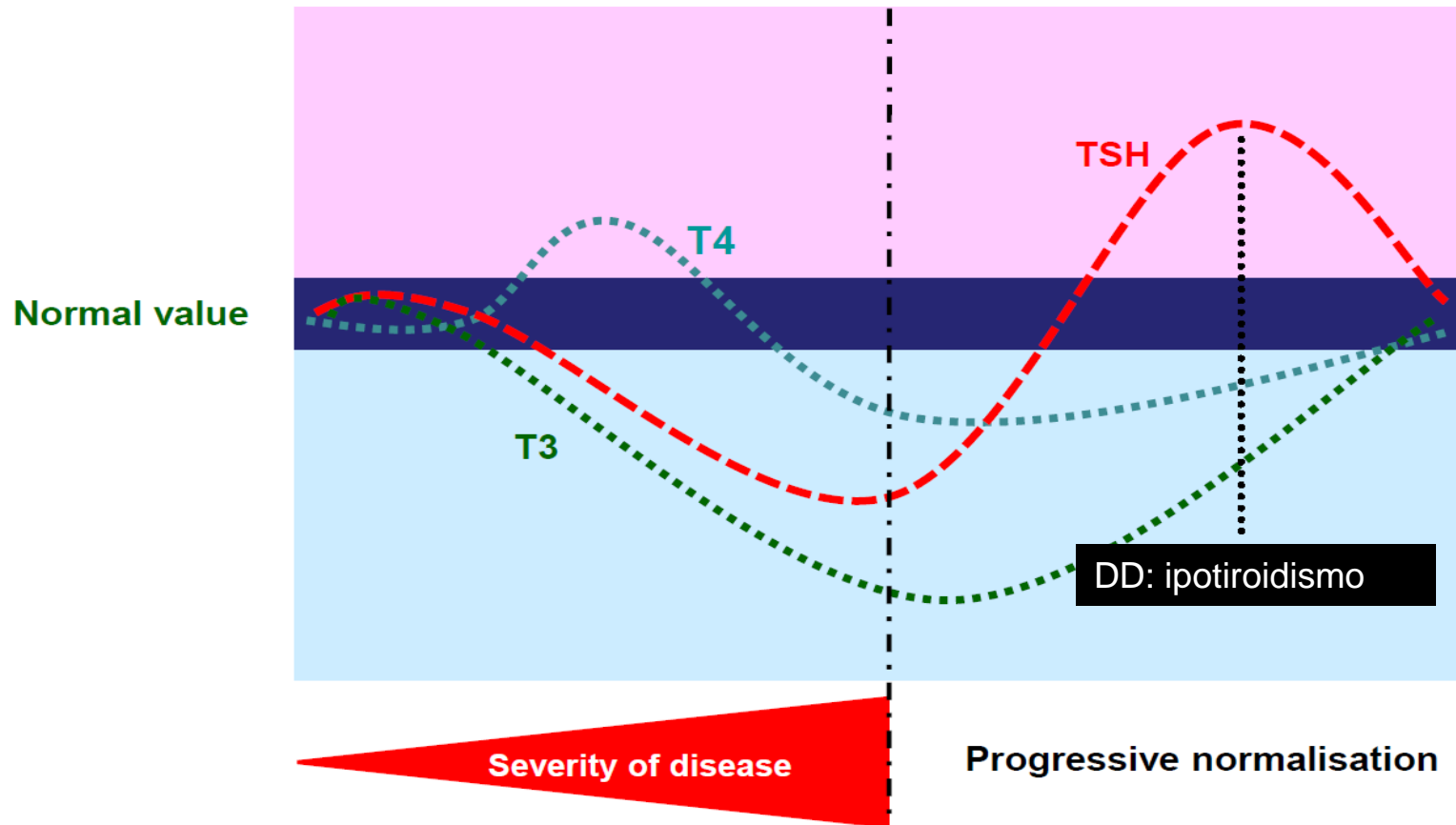
Insufficienza surrenalica primaria non trattata

Problema analitico (AC-eterofili,...)

Rarietà: TSHoma, resistenza ormoni tiroidei

Euthyroid sick syndrom

Sinonimi: Non-thyroidal illness (NTI), low T3 syndrome



Euthyroid sick syndrom

Paziente malato con TSH \uparrow \rightarrow ipotireosi??

- TSH 5-20 mU/l \rightarrow euthyroid sick syndrom molto probabile
- TSH $>$ 20 mU/l \rightarrow sospetta ipotireosi

Procedere: TSH a 6-8 settimane

Concentrazione sierica di ormoni e metaboliti

Ormone/ metabolita	Glucosio	Creatinina	T4 totale	T4 libero
Conc. sierica	5 mmol/l	80 μ mol/l	100 nmol/l	10 pmol/l
mmol/l	5.0	0.08	0.0001	0.00000001

- meno del 1% di T4 circola come T4 libero, il resto è legato alle proteine
- Alterazioni al legame con le proteine (es. eparina) puo' provocare un aumento del T4 libero

Screening per ipo-/ipertireosi

**la misurazione del
TSH è sufficiente!**

TSH (tireotropina) mU/l

soppresso	basso	normale	lievemente	aumentato	Molto elevato
<0.1	0.1-0.3	0.3-4.0	4.0-10.0	10-25	>25
manifesta	subclinica		subclinica		manifesta
HypERTireosi			HypOtireosi		
Probabile	possibile		possibile	probabile	si

Donna 25.enne

- Consulta il medico curante per stanchezza, perdita dei capelli
- Esame clinico senza particolarità
- → Bilancio vitaminico nella norma
- → TSH 7mU/l

Procedere?

Donna 25.enne, TSH 7mU/l

- a. Introduzione di Levotiroxina
- b. Dosare anti-TPO
- c. Ricontrollo TSH a 6-8 settimane
- d. Ricontrollo TSH fra 1 anno

Donna 25.enne, TSH 7mU/l

Domande da porsi:

- Sintomi compatibili
- Esiti da tiroidectomia/radioiodioterapia?
- Donna in età fertile? Gravidanza?
- Contraccezione sicura?
- AC Anti-TPO?

TSH nella norma

	2.5 percentile	mediana	97.5 percentile	97.5 percentile solo TPO neg
Uomini	0.56	1.60	4.60	3.40
Donne	0.49	1.80	5.70	3.60

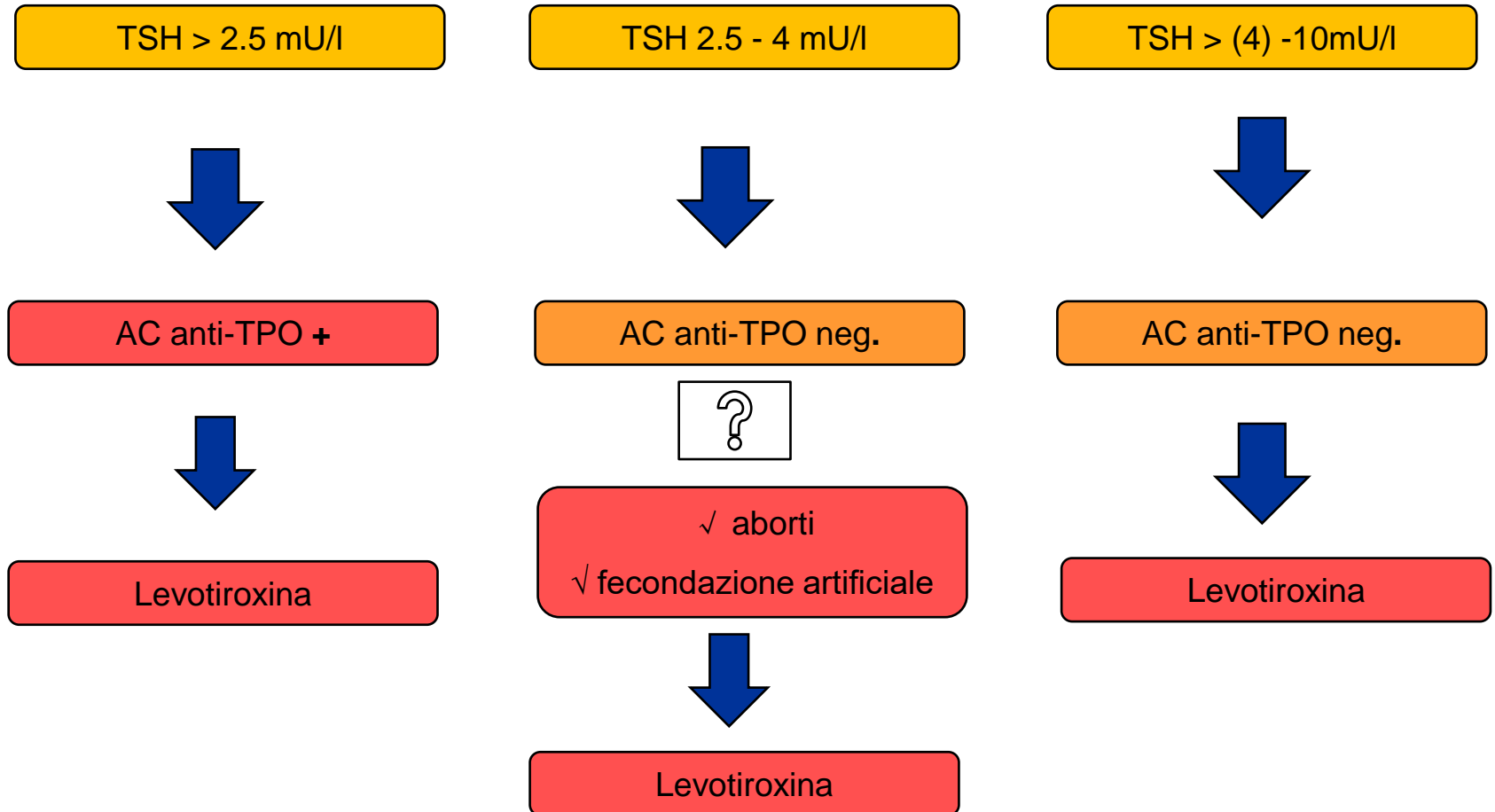
94'000 persone > 20anni in Norvegia

Prevalenza di anti-TPO in relazione al TSH

	0.4-1.0mU/l	3.5-4.0mU/l	>10mU/l
% con AC-TPO +	5.5	31	80-90

*NHANES III Studio, USA

TSH e desiderio di gravidanza



Quando introdurre una sostituzione?

TSH cutoff (mU/l)	Indicazione
> 2.5	desiderio di gravidanza e anti-TPO positivi
> 4.0	desiderio di gravidanza, ipercolesterolemia, sintomi, struma
> 10	sempre

- 1.0-1.6 ug/kg/giorno Levotiroxina
- Eltroxin, Euthyrox, Tirosint
- Controllo TSH a 6-8 settimane

Obiettivo TSH in terapia sostitutiva

Donna età fertile (anti-TPO positivi, fecondazione artificiale)

- pre-concezionale: 0.4-2.5 mU/l
- 1.TM 0.4-2.5 mU/l
- 2./3.TM 0.4-3.5 mU/l

Altrimenti:

- 0.4-4.0 mU/l

Anziani, rischio CV elevato:

- 0.5-10 (?)

DD e terapia dell'ipotiroidismo

	AA/clinica	Diagnostica	Terapia
Tiroidite cronica autoimmune (Hashimoto)	Ev. sintomi di ipertiroidismo transitorio Spesso reperto fortuito	Anticorpi anti-TPO	Sostituzione con T4 a dipendenza del TSH ed età
Iatrogena	Esiti da tiroidectomia, radioterapia, radioiodoterapia		Sostituzione con T4
Indotta da amiodarone	TSH precedenti nella norma		Sostituzione con T4, continuare con Amiodarone

Sostituzione ormonale in pratica

Preparati con T4:

- Euthyrox®: cp. 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg
- Eltroxin LF®: cp. 0.05, 0.1 mg
- Tirosint® (compressa molle) 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg

(Preparati con T4/T3)

- Novothyral®: 1 cp. contiene 100 µg T4 + 20 µg T3 (= totale 160 µg T4)

Dosaggio:

- **ca. 1.0-1.6 µg/kg/giorno T4** (Levotiroxin)
- Dose iniziale bassa in pazienti anziani o con problemi cardiaci (25-50 µg)

Uomo 20enne

- Esiti da tiroidectomia totale (11.10.2017) per struma nel contesto di tiroidite cronica autoimmune
- Insufficienza renale cronica congenita
- Obesità grado I, BMI 34.3 kg/m²
- Terapia: Atacant 8mg ed Euthyrox 200mcg

	07.09.2017	12.01.2018	26.04.2018	11.06.2018	03.09.2018
TSH (mU/l)	257.510	1.710	614.000	1.390	24.100
fT4 (pmol/l)	10.4		5.8	17.9	14.8

Cosa succede?

Variazioni del TSH intra- e interindividuali

- TSH è glicosilato in maniera variabile, ciò comporta un legame variabile con gli anticorpi e un'attività biologica anche variabile
- Diversi **Assays** danno risultati differenti anche se si utilizza lo stesso metodo standardizzato
- **Ritmo circadiano:**
 - dosaggi notturni sono 50% più alti
 - set-point individuali dell'asse ipotalamo-ipofisario
- Malattie, digiuno, medicinali (steroidi, agonisti/antagonisti-dopaminergici)

Aumento del fabbisogni in ormoni tiroidei

Incorretta assunzione:

- Diminuzione dell'assorbimento nel caso di assunzione con il pasto o post-prandiale

Gravidanza:

- Il fabbisogno aumenta del 25-50%, aumento della dose dal 1. trimestre (2-3x/settimana raddoppiare la dose)

Malassorbimento:

- celiachia, gastrite atrofica, diminuzione dell'acidità gastrica
- Medicamenti: calcio, ferro, IPP

Aumento dell'eliminazione:

- Per esempio: Barbiturici, Phenytoin, Carbamazepina, Chloroquina, terapia con GH

Disturbo dell'assorbimento del T4

Conditions and medications that may affect absorption of levothyroxine.

Foods	Medical conditions	Drugs
Food intake	Jejunioileal bypass or other bowel resection	Cholestyramine
Dietary fiber	Inflammatory bowel disease	Colesevelam
Espresso coffee	Celiac disease	Ferrous sulfate
	Lactose intolerance	Sucralfate
	<i>H. pylori</i> infection	Calcium carbonate
	Chronic gastritis of the stomach body	Aluminum hydroxide
		Sevelamer hydrochloride
		Lanthanum carbonate
		Raloxifene
		Proton pump inhibitors
		Orlistat

Hershman, Best Prac&Res Clin Endocrin&Metabol, 2009; 23:781-792

- Assunzione corretta (digiuno, 20-30min prima della colazione non assieme ad altri medicinali)
- Alternativa: prima di coricarsi

Riassunto casi clinici - ipotireosi

situazione	labor	procedere	considerazione
25enne, donna con desiderio di gravidanza	TSH 7 mU/l fT4 12 pmol/l	Sostituzione con T4	Aumentare il dosaggio in gravidanza
63enne, donna, in buona salute, lieve aumento del volume tiroideo	TSH 9 mU/l fT4 12 pmol/l	Sostituzione con T4	
75.enne, donna, FA	TSH 23 mU/l fT4 5.8 pmol/l	Sostituzione con T4 Con 25-50mcg	
56.enne, uomo in terapia con Cordarone	TSH 35 mU/l fT4 6 pmol/l	Sostituzione con T4	Cordarone non deve essere sospeso
83enne, donna in convalescenza da polmonite	TSH 13 mU/l fT4 6 pmol/l	Controllo TSH in 6-8 settimane	Sospetta euthyroid sick syndrom
20 enne, uomo, esiti da tiroidectomia totale, T4	TSH da 1.7-614 mU/l		Causa?

Donna 30 enne

- Astenia, nervosismo, tremore, palpitazioni, aumento della frequenza delle feci, perdita ponderale
- Aumento del volume della tiroide e fremito alla palpazione, iniezioni congiuntivali ed edemi palpebrali

T3 frei (Dxl)	[3.2-6.0 pmol/l]	>46.08
T4 frei (Dxl)	[6.8-18.0 pmol/l]	>77.6
TSH (Dxl)	[0.25-4 mU/l]	<0.01

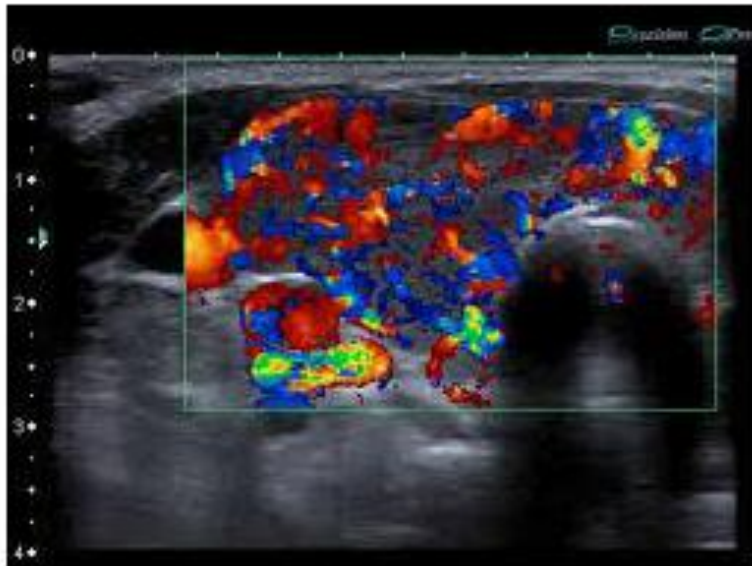
Sospetta diagnosi?

Morbo di Basedow

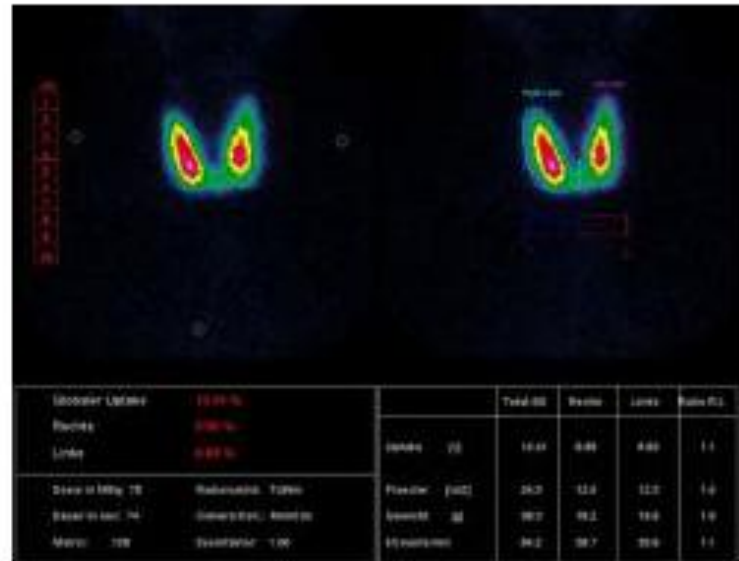
TRAK TSH - Rezeptor IgG	[<1-2 IU/l]	14.380
Anti-TPO (KRYPTOR)	[<60 U/ml]	3578.5

Donna 30 enne

Sonografia



Scintigrafia



Donna 30 enne- Morbo di Basedow

- a. Iniziare con NeoMercazole e pianificare una terapia con radioiodio tra 2-3 settimane
- b. Propylcil al posto di NeoMercazole, visto che la paziente ha un desiderio di gravidanza
- c. MRI della tiroide e consulto chirurgico d'urgenza
- d. Iniziare NeoMercazole, betabloccante e controllo parametri tiroidei a 3 mesi
- e. Iniziare con NeoMercazole, betabloccante e controllo dei parametri tiroidei a 3-4 settimane

Donna 30 enne - decorso

	6. 3.2008 0361	19. 3.2008 0183	19. 3.2008 0239	8. 4.2008 0239	16. 5.2008 0228	16. 5.2008* 0289	12. 6.2008 0289	12. 6.2008* 0401	30. 6.2008 0401	30. 6.2008* 0321	28. 7.2008 0321	28. 7.2008* 0375	27. 10.2008E 0375	27. 10.2008E 0375
T3 frei (Dxl) [3.2-6.0 pmol/l]	>46.08													
T4 frei (Dxl) [6.8-18.0 pmol/l]	>77.6	26.4	14.2		14.3	6.2	6.7	7.0	9.7					
TSH (Dxl) [0.25-4 mU/l]	<0.01	0.014	0.022		<0.01	0.024	0.591	2.44	3.8					

NeoMercazole 5mg 3x3 3x2 3x1 1x1 →→

Inderal 80 LAR 0.5x2 → stop

Uomo 68 enne

- Consulta il pronto soccorso per dispnea acuta → TAC per embolia polmonare
- Labor 4 mesi prima: TSH 0.16 mU/l (N: 0.25-4), fT3 e fT4 nella norma
- Clinicamente: struma grado 1 > destra

Sospetta diagnosi?

Autonomia tiroidea, attualmente compensata

- Scintigrafia al posto della TAC
- Somministrazione di Irenato, esecuzione della TAC con mdc
- Aspettare il TSH prima di eseguire la TAC
- Iniziare NeoMercazole ed eseguire la TAC con mdc
- Altre proposte

Iper- ed ipotireosi dopo mdc iodato

	Ipertireosi	Ipotireosi
Frequenza	2-5%	<3%
Patofisiologia	Funzionale autonomia	Manco del fenomeno protettivo: effetto Wolff-chaikov
Fattori di rischio	Struma, noduli, M. Basedow Manco di iodio > 65anni	Tiroidite autoimmune Esiti da tiroidite silente
Tempistica	Max. dopo 3-4 settimane	Max. dopo 1-2 settimane
Terapia	tireostatica	> autolimitante Levotiroxina

Profilassi esposizione al mdc iodato

Situazione	Procedere
Struma e/o malattia tiroidea TSH > 0.5 mU/l	Controllo TSH dopo 3-4 settimane
TSH 0.3-0.5 mU/l	Profilassi con Irenato 2x25gcc. (2x 500mg) per 7gg*#
TSH 0.1-0.3 mU/l	Profilassi con Irenato 2x25gcc. (2x 500mg) per 7gg*#, valutare terapia con tireostatici
TSH < 0.1 mU/l	Profilassi con Irenato 2x25gcc. (2x 500mg) per 7gg*# + terapia tireostatica
TSH < 0.5 mU/l	Sempre ricontrollare TSH, fT4 dopo 3-4 settimane

*alternativa: Neo-mercazolo 20mg/di per 7-10gg

#inizio terapia il giorno prima o 1-2ore prima, in urgenza: 800mg (40gcc) prima del MDC iodato

Signor L.J., 59 anni

- Cardiopatia di non chiara origine, FA intermittente, insufficienza cardiaca severa
- Inizio Cordarone 02/2011-12/2012
- TSH 07/2012 normale
- Dispnea NYHA II-III → reintroduzione di Cordarone 05/2013 per FA
- Dal 05/2013 perdita ponderale 10kg, tremore, stanchezza importante, sensazione di calore
- 07/2013: TSH <0.05 mU/l, fT4 93 pmol/l (9.5-26), TRAK eTPO negativi

➤ *Diagnosi?*

Ipertireosi farmaco-indotta (Cordarone) → Classificazione?

→ Sonografia tiroidea: tiroide non ingrandita, non noduli, poco vascolarizzata

Sospetta **ipertireosi indotta dall'amiodarone tipo 2 (tiroidite)**

Signor L.J., 59 anni - ipertireosi indotta da amiodarone

	Tipo 1	Tipo 2
Anormalità tiroidee sottogiacenti	si	no
Doppler	Aumento della vascolarizzazione	Non ipervascolarizzazione
Scintigrafia uptake	Basso/normale/aumentato	soppresso
Anticorpi TRAK	Presenti se M. di Basedow sottogiacente	assenti
Tempo di manifestazione dalla terapia con amiodarone	Corto (media 3mesi)	Lungo (media 30 mesi)
Remissione spontanea	no	possibile
Terapia	tireostatici	steroidi p.o.

Signor L.J., 59 anni - ipertireosi indotta da amiodarone

- a. Iniziare con Prednisone 50mg per 1 settimana, poi stop e controllo della funzionalità tiroidea
- b. Cordarone Stop e controllo funzionalità tiroidea fra 3 mesi
- c. Tiroidectomia d'urgenza
- d. Iniziare con Prednisone 50mg, controllo valori tiroidei a 1 settimana
- e. Iniziare con NeoMercazole 20mg/d

Signor L.J., 59 anni - ipertireosi indotta da amiodarone

	8.7.13	11.7.13	17.7.13	15.8.13	10.9.13	8.10.13	7.11.13	2.12.13	24.2.14	21.3.14	1.7.14	5.12.14
TSH, mU/l	< 0.05	0.011		0.026	0.018	< 0.05	0.79	6.24	1.83		2.42	2.94
fT4, pmol/l	93.4 (9.5-26)	57.2 (6.8-18)	41.6 (6.8-18)	21.9 (6.8-18)	13.3 (6.8-18)							
Prednisone	50mg	40mg		30mg	20mg			stop				
Cordarone	stop											
Ioduria ug/l								3900		2250	820	

Signor L.J., 59 anni - ipertireosi indotta da amiodarone

- **Tipo 1:** terapia tireostatica alto dosata necessaria
 - NeoMercazole 30-45(-60)mg/di, Propycil 450-600(-900)mg/di
- **Tipo 2:**
 - Prednisone 0.5mg/kg/d
 - Risposta agli steroidi se fT4 ↓ > 30% in 2 settimane, poi ridurre lentamente fino che fT4 nella norma
- **Forme miste** possibili → inizialmente combination Steroidi + NeoMercazole
- ev. tireodectomia d'urgenza

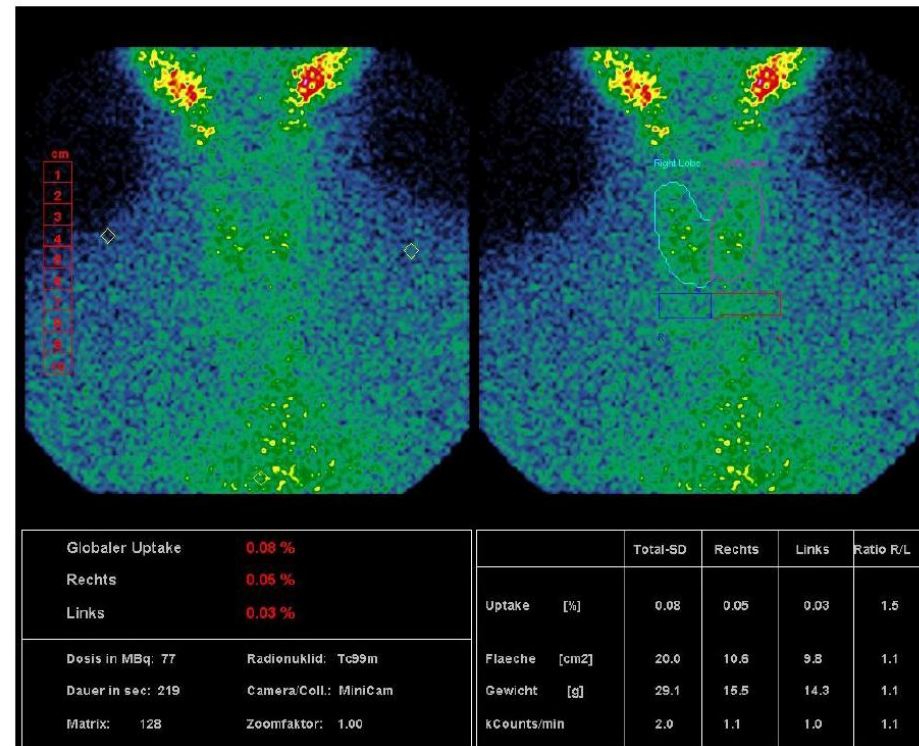
Amiodarone – monitoraggio TSH

Dosare TSH

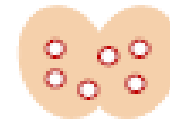
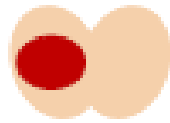
- Prima di iniziare la terapia
- In seguito regolarmente ogni (4) -6 mesi

Se contaminazione con iodio: **non** eseguire una scintigrafia tiroidea

- Dopo apporto eccessivo di iodio esogeno l'uptake dello iodio/technetium è bloccato
- La scintigrafia diagnostica o la radioiodio terapia sono possibili dopo risoluzione della contaminazione iodica:
 - MDC iodato: dopo 6-8 settimane
 - amiodarone: 2 anni
 - ev. controllo della ioduria (spot urine)



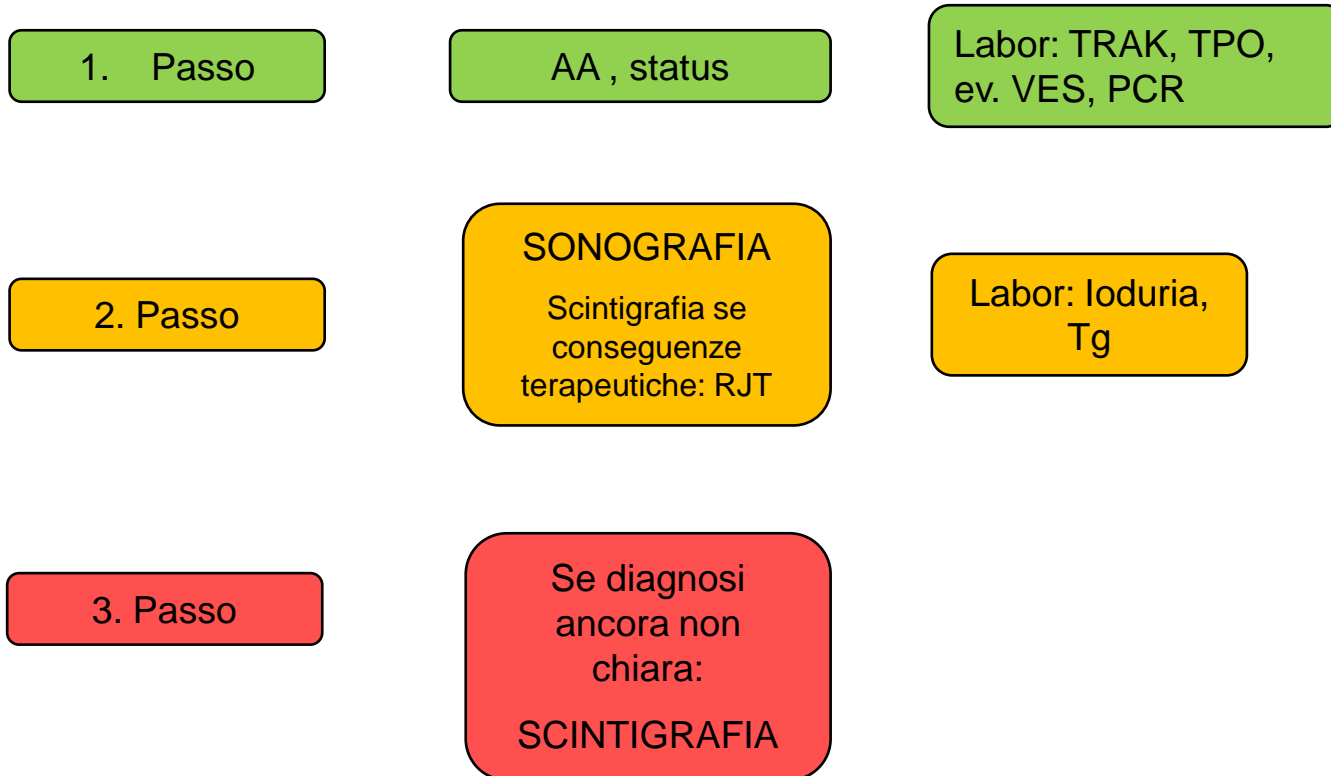
Diagnosi differenziale dell'ipertireosi



	Adenoma autonomo	Autonomia multifocale	Morbo di Basedow	Tiroidite	T4-esogeno
AA e clinica	Struma uninodoso	Struma multinodoso	Orbitopatia endocrina, Malattie autoimmuni	De Quervain Silente Medicamenti*	Accidentale, voluto
Iodio come trigger	si	si	si	no	no
AC (TRAK e TPO)	negativi	negativi	TRAK (10%neg.) TPO	TPO (post-parto, autoimmune)	Negativi TG↓
sonografia	1 nodulo	Noduli/struma	Ipoecogeno ↑perfusione	variabile	Senza particolarità
Scintigrafia Uptake	↑unifocale	↑multifocale	↑↑diffuso	↓↓	↓↓

*amiodarone, litio, sunitinib, interferone, immunoterapia oncologica, alemtuzumab


Ipertireosi – procedere step by step



Uomo 58 anni

- Scompenso cardiaco su nota cardiopatia dilatativa d'origine non chiara, con fibrillazione atriale permanente
- TSH nel 2016: 0.03 mU/l

TSH basale (3°Gen.)	mU/L	0,300 - 4,200		0,257	0,507			0,170		0,150
FT3 (T3 libera)	pmol/L	3,1 - 6,8		4,3	4,4			5,7		
FT4 (T4 libera)	pmol/L	12,0 - 22,0		14,7	15,2			11,8		

anti-TPO	U/mL	< 60,0	 21,7
anti-TRAK	U/L	< 1 - 1.5	0,5

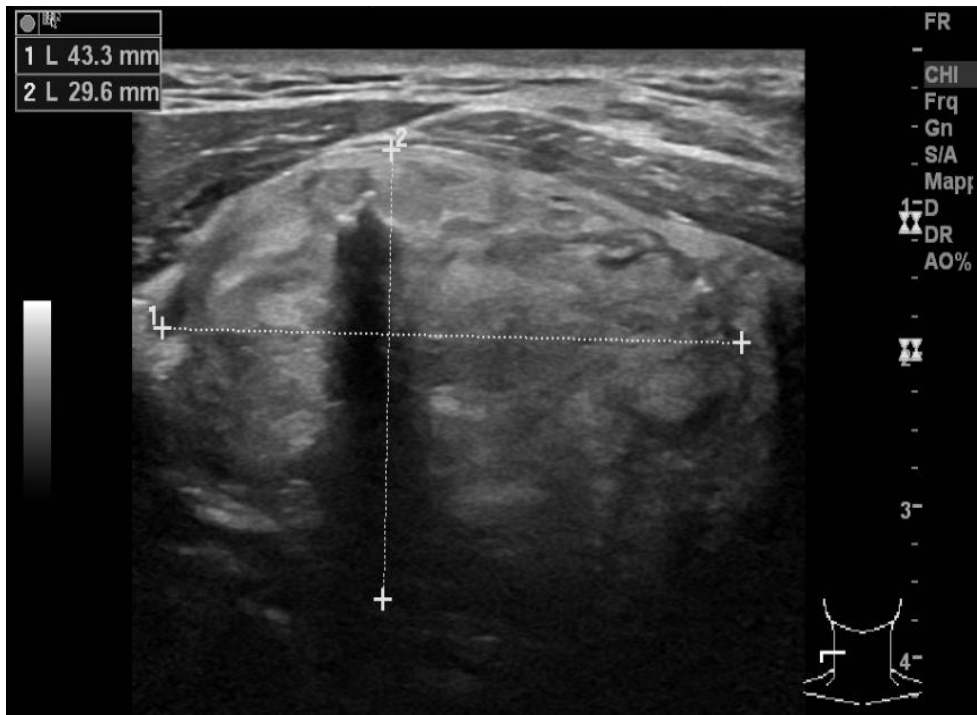
Procedere?

Uomo 58 anni, ipertireosi subclinica

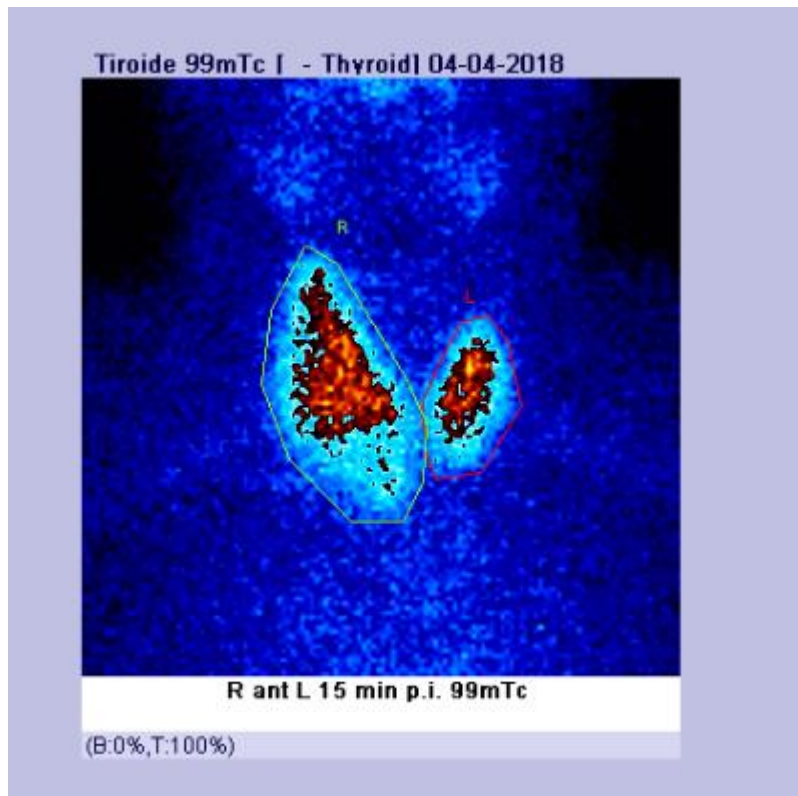
- a. Controllo TSH a 6-8 settimane
- b. Pianificare tiroidectomia
- c. Iniziare terapia con Neomercazole 30-45mg/di
- d. Sonografia tiroidea
- e. Programmare terapia metabolica con radioiodio

Uomo 58 anni, ipertireosi subclinica

sonografia



Uomo 58 anni, ipertireosi subclinica scintigrafia



Indicazione alla terapia per l'ipertireosi subclinica (fT4 e fT3 normali)

TSH persiste <0.3mU/l

- √ postmenopausa
- √ 65 anni
- √ osteoporosi
- √ problemi cardiaci
- √ sintomi

- √ pre-menopausa
- √ < 65 anni
- √ non osteoporosi
- √ non problemi cardiaci
- √ non sintomi

TSH <0.1mU/l

TSH 0.1-0.3mU/l

Terapia

Valutare
terapia
(DEXA)

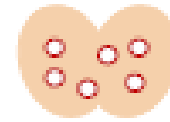
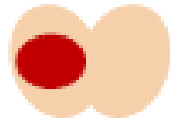
TSH <0.1mU/l

TSH 0.1-0.3mU/l

Terapia

Ricontrollare

Ipertireosi - terapia



	Adenoma autonomo	Autonomia multifocale	Morbo di Basedow	Tiroidite	T4-esogeno
1. scelta	Radioiodio	Radioiodio tiroidectomia	Tireostatici	Sintomatica (Betabloccanti)	Diminuzione della dose o stopp
2. scelta	Operazione	Terapia tireostatica a lunga durata	Radioiodio Tiroidectomia		
Osservazioni			Terapia definitiva se recidiva	FANS alto dosati nel de Quervain (steroidi)	

Take home message

TSH non correla con la clinica?

Ripetere a 6-8 settimane

Obiettivo TSH

	Adulti sani	Gravidanza	Anziani
Valori normali (mU/i)	0.4-4.0	0.4-2.5 1.TM 0.4-2.5* 2./3.TM 0.4-3.5*	0.5-10 (?)

* se TPO positivi o nel contesto di fecondazione artificiale



Ente Ospedaliero Cantonale

Grazie per l'attenzione

eoc