

Atteggiamento terapeutico nella tiroidite di Riedel



Ann. Ital. Chir., LXXI, 3, 2000

G. De Toma, G. Cavallaro, V. Giacchino,
A. Polistena*, C. Letizia, A. Cavallaro

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
I° Istituto di Clinica Chirurgica
Cattedra di I Clinica Chirurgia
Tit.: Prof. A. Cavallaro
*II Istituto di Clinica Medica

Introduzione

La tiroidite di Riedel è una malattia infiammatoria ad evoluzione fibrosclerotica, molto rara, che si presenta nelle varie casistiche con una percentuale che varia dallo 0,03 allo 0,1% degli interventi sulla tiroide (1-2). Negli anni si sono rigorosamente precisati i parametri anatomo-patologici necessari per la denominazione di tiroidite di Riedel al fine di escludere altre patologie con caratteristiche simili quali: la variante fibrotica della tiroidite di Hashimoto, il linfoma con grave reazione desmoplastica, il carcinoma papillifero a variante fascite nodulare, il carcinoma anaplastico a variante paucicellulare (3-4). Per la rarità della malattia i casi riportati in letteratura sono sporadici o raggruppati in piccole serie che impediscono una standardizzazione clinico-terapeutica. L'evoluzione della diagnostica per immagini ha permesso negli ultimi decenni di vedere forme meno avanzate nelle quali è possibile usare nuove strategie terapeutiche.

Materiali e metodo

La nostra casistica si fonda su 3 casi accertati di tiroidite di Riedel su di una serie di 2300 interventi sulla tiroide eseguiti nel periodo 1975-1998. Due pazienti erano di sesso femminile, un paziente di sesso maschile.

Caso clinico 1: paziente di 65 anni di sesso maschile, da circa 6 mesi lamentava la comparsa di una tumefazione

Abstract

THERAPEUTIC APPROACH IN RIEDEL'S THYROIDITIS

Riedel's invasive fibrous thyroiditis is a rare disorder of unknown origin with progressive extension and invasion of adjacent structures. Clinically it is impossible to distinguish between Riedel's thyroiditis and other diseases as undifferentiated carcinoma, Hashimoto's disease etc... The patients often have dyspnea, dysphagia, paralysis of the vocal cord; fine needle puncture-aspiration and biopsy themselves may be insufficient. Surgical treatment depends on the stage of the disease, when both lobes are involved generous wedge resection of the isthmus may be the treatment of choice to relieve tracheal compression; in earlier stages radical operation are considered. Corticosteroid treatment in Riedel's thyroiditis, as multifocal disease has been successfully used. Other drugs with antifibrosing actions have also utilised in small groups of patients with encouraging results.

Key words: Fibrous thyroiditis, surgical treatment, drugs.

in regione sottoioidea che aumentava progressivamente, si associavano disфонia con voce bitonale e dispnea specialmente durante le ore notturne. Al ricovero venivano effettuati gli esami di funzionalità tiroidea che risultavano nella norma, la scintigrafia tiroidea che dimostrava la presenza di aree ipocaptanti nell'ambito dei due lobi, un RX dei piani tracheali ed un esofagogramma nei quali si notava una trachea compressa e laterodeviata, nulla si evidenziava a carico dell'esofago. Un agoaspirato della tumefazione risultava aspecifico. Con diagnosi presuntiva di carcinoma indifferenziato della tiroide il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico. I muscoli nastriformi erano infiltrati da un tessuto di consistenza dura e di colorito biancastro a partenza dalla tiroide, tale massa tiroidea invadeva anteriormente la trachea a bilateralmente avvolgeva il fascio vascolo nervoso del collo con impossibilità di preparare ed isolare gli elementi.

Data la situazione operatoria e con il sospetto il un carcinoma anaplastico, si optava per una riduzione della massa in modo da liberare anteriormente ed in parte lateralmente la trachea.

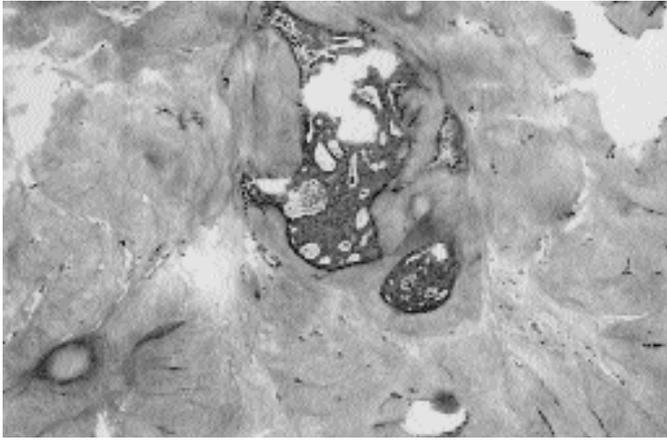


Fig. 1: ingrandimento X 25 Nel contesto di una sclerosi ialina diffusa residuano isolotti di tessuto tiroideo con note di iperplasia.

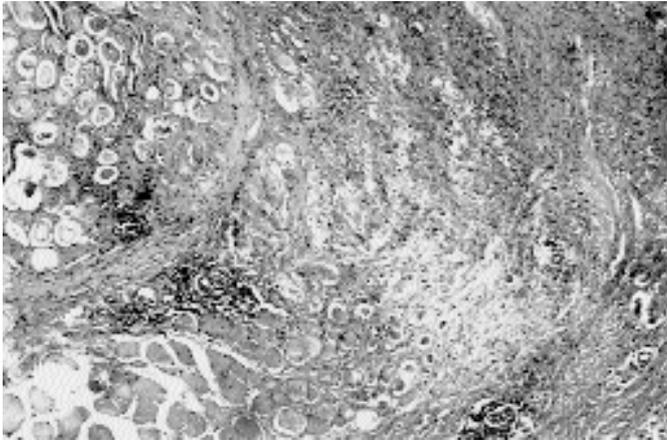


Fig. 2: ingrandimento X 100 Accanto ad una sclerosi diffusa si osservano fibre muscolari stirate infiltrate da tessuto connettivo che ne scompagina i fascicoli.

L'esame istologico definitivo deponeva per tiroidite di Riedel. A distanza di 5 mesi il paziente cominciava a lamentare nuovamente dispnea e difficoltà nella deglutizione; ricoverato nuovamente si eseguiva esofagogramma che dimostrava una stenosi a livello dell'esofago cervicale ed un RX della trachea ne dimostrava stenosi e deviazione marcata. Dal momento che le crisi dispnoiche si facevano più frequenti e gravi si eseguiva una tracheostomia. A distanza di 2 mesi per le precarie condizioni generali e sopraggiunti problemi respiratori il paziente andava incontro ad exitus.

Caso clinico 2. R.P. di anni 48 sesso femminile, la paziente era portatrice da un anno di una tumefazione indolore del collo che era andata gradualmente aumentando di volume. Una sorella ed una zia avevano avuto interventi per gozzo nodulare. Al ricovero veniva sottoposta a scintigrafia tiroidea che dimostrava

aree di ipocaptazione bilateralmente più marcate al lobo destro. Gli ormoni tiroidei ed il TSH risultavano nella norma. Nel frattempo si era sviluppata una leggera forma di dispnea e disfagia. Un RX della trachea dimostrava una leggera deviazione verso sinistra, l'esofagogramma risultava nella norma. La tumefazione di consistenza dura, nonostante la soppressione del TSH mediante ormoni tiroidei continuava ad accrescersi. Con diagnosi presuntiva di gozzo plurinodulare la paziente veniva sottoposta ad intervento operatorio, i muscoli nastriformi specialmente i destri erano tenacemente adesi ad una neoformazione che occupava il lobo destro e si spingeva lateralmente circondando la vena giugulare interna e la carotide comune destra. Tale tumefazione, di consistenza marmorea, invadeva le strutture adiacenti che risultavano impossibili da isolare. Con molta difficoltà si riusciva ad eseguire una lobectomia subtotale. L'esame istologico estemporaneo escludeva la presenza di tumore ed indirizzava verso una tiroidite di Riedel con zone di gozzo. Nel decorso postoperatorio, risultato regolare, veniva somministrata terapia corticosteroidica per 2 settimane e terapia con 1-tiroxina. I controlli eseguiti ogni 3 mesi il primo anno ed ogni 6 mesi, dopo il primo anno, risultavano nella norma e la paziente non accusava sintomi.

Caso clinico 3. N.G. 45 anni di sesso femminile, un'anno prima del ricovero (1993) comparsa di una tumefazione in regione latero-cervicale destra, per tale motivo eseguiva una ecografia che dimostrava la presenza di aree solide e cistiche nel lobo destro ed il lobo sinistro completamente occupato da una formazione solida con aree di colliquazione. Venivano eseguiti due agoaspirati che escludevano la presenza di cellule maligne e deponevano per gozzo colloide. Nel corso dei mesi successivi la paziente riferiva la comparsa di tachicardia ed il progressivo aumento della tumefazione in sede tiroidea. Tutti gli esami emato-chimici, inclusi quelli di funzionalità tiroidea, risultavano nella norma, gli anticorpi antitiroglobulina risultavano negativi mentre quelli antimicrosomiali risultavano positivi. L'esame RX del torace dimostrava la presenza di una relaxatio diaframmatica. All'intervento chirurgico si notava che i muscoli nastriformi erano completamente adesi ai tessuti sottostanti, al posto del lobo di sinistra esisteva una massa biancastra che sormontava medialmente la trachea e lateralmente si spingeva verso la vena giugulare interna.

Veniva liberato il piano tracheale dal tessuto fibrotico e si procedeva a riduzione della massa. Il lobo destro appariva leggermente aumentato di volume con numerose nodularità, ma senza gli aspetti del lobo sinistro; veniva eseguita una lobectomia subtotale. L'esame istologico depone per gozzo multinodulare per il lobo destro, per il lobo sinistro deponeva per un processo fibromatoso che si estendeva ai muscoli pretiroidei con massiva deposizione di collagene, talora con aspetti che ricordavano

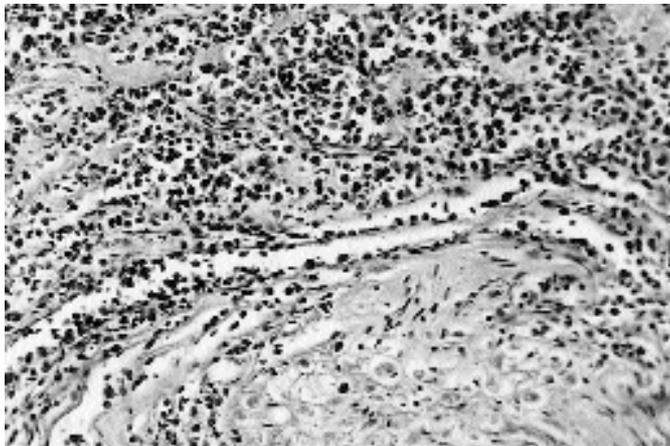


Fig. 3: ingrandimento X 100 Infiltrato monomorfo in tessuto sclerotico costituito da elementi linfocito-simili ed istiocitari.

il cheloide o la fascite nodulare. Erano presenti infiltrati linfoplasmocitari, processi flebitici con infiltrati infiammatori perivasali e sostanza paramiloide (1-2-3). La diagnosi definitiva era di tiroidite di Riedel. La paziente ebbe un decorso postoperatorio regolare, cominciò una terapia con T3 con il doppio scopo di sostituzione ormonale e soppressione sul TSH. Sulla base dell'istologia cominciò una terapia di attacco con prednisone al dosaggio di 80 mg. al giorno per 2 settimane per poi passare ad una terapia di mantenimento di 10 mg. per 4 mesi. La paziente ha eseguito ecografia tiroidea ogni 3 mesi per il primo anno ed ogni 6 mesi successivamente. A distanza di 6 anni il processo sembra arrestato e la paziente è asintomatica.

Discussione

La terapia della tiroidite di Riedel prevede oltre all'opzione chirurgica delle opzioni mediche, alcune delle quali si basano su più recenti acquisizioni fisiopatologiche. Il ricorso alla chirurgia è giustificato oltre che da motivi strettamente curativi, anche da motivi diagnostici dal momento che agoaspirati o piccole biopsie quasi sempre non sono sufficienti per formulare una esatta diagnosi di natura. L'entità dell'intervento chirurgico, a volte eseguito di necessità in caso di invasione e compressione di strutture adiacenti (trachea, esofago, nervi laringei, vasi del collo etc. etc.) non trova d'accordo i vari autori. Bisogna sottolineare che la gran parte di essi propende per exeresi limitate a semplice scopo decompressivo ritenendo inutile e pericoloso eseguire exeresi ampie in territori stravolti dall'invasione fibro-sclerotica con notevole aumento del rischio di ledere strutture importanti presenti nella zona.

Altri autori invece, per la concreta presenza di recidive, più difficili da rioperare, ricorrono a tiroidectomie subtotali o totali, specialmente se il processo è iniziale e non

colpisce entrambi i lobi; il presupposto fisiopatologico condivisibile di questo atteggiamento sta nel fatto che l'asportazione di tutto il tessuto tiroideo porterebbe via il substrato su cui si basa e mantiene il processo infiammatorio evolutivo, soprattutto se è immunomediato (5-6-7-8). A questo proposito è opportuno ricordare che la tiroidite di Riedel all'inizio può essere limitata ad un solo lobo e solo successivamente avviene la graduale e progressiva invasione e sostituzione da parte di tessuto fibro-sclerotico. Nei casi degli ultimi decenni, l'uso sviluppatissimo della Ecografia in particolare, della TC e della RNM ha permesso di evidenziare tiroiditi di Riedel iniziali, sottoforma di semplici noduli freddi, del tutto diversamente dal passato quando la diagnosi si faceva in stadi avanzati, in corso di intervento eseguito di urgenza per la compressione della trachea. La presenza di anticorpi specifici tiroidei (64-67%), la presenza di flebite occlusiva con infiltrazione linfoplasmocitaria della parete di vene di piccolo e medio calibro fa propendere per una genesi autoimmune, negata tra l'altro da vari autori, simile a malattie del tessuto connettivo (Lupus) o ai casi di fibrosi retroperitoneale associate all'ingestione di alcune droghe (derivanti dell'ergotamina, idralazina, metildopa, metisergide). La presenza di eosinofili, monociti ed autoanticorpi nella tiroide di Riedel, mostra analogie marcate con altre sindromi quali: la Fibrosi retroperitoneale, la Fibrosi mediastinica, la Colangite primitiva sclerosante, la fibrosi retro-orbitaria e lacrimale oltre che ad alterazioni simili di altre strutture di testa e collo (9-10-11-12-13-14). Queste constatazioni hanno spinto a raggruppare queste sindromi sotto un comun denominatore "sindrome infiammatoria fibrosclerotica idiopatica o fibrosi idiopatica multifocale". Si aggiunga a tutto ciò che un terzo dei pazienti portatori di tiroidite di Riedel entro dieci anni sviluppa una sindrome extracervicale anche se, solo raramente (1%) i pazienti con fibrosi retroperitoneale sviluppano una malattia di Riedel. In alcuni casi la tiroide di Riedel mostra un decorso benigno con tendenza alla regressione spontanea, esistono però molti casi di recidiva difficili da trattare; le complicitanze sottoforma di invasione e compressione delle strutture limitrofe nonché lo sviluppo sincrono o metacrono in altre sedi aggravano notevolmente la prognosi rendendo difficile l'eventuale trattamento. Nasce da qui la necessità di fare una esatta diagnosi il più precocemente possibile e di studiare anche le sedi extracervicali. I presidi medici e chirurgici hanno efficacia tanto maggiore quanto più precocemente messi in atto. Le basi del trattamento medico si fondano su alcune constatazioni: la presenza di autoanticorpi, l'infiltrazione della ghiandola da parte di linfociti T e B, la produzione di citochine che stimolano la produzione di fibroblasti, da qui l'efficace utilizzazione dei corticosteroidi e l'idea di utilizzare farmaci che inibiscono il processo fibroblastico. I risultati dopo terapia corticosteroidica ben condotta, associata e non alla terapia chirurgica, si sono dimostrati in parecchi casi brillanti anche se sono riportate

recidive dopo interruzione (15-16-17-18-19-20). In ogni caso la terapia corticosteroidica deve essere congrua e mirata, iniziata il più precocemente possibile, con successivo mantenimento; l'efficacia, nei casi di fibrosi avanzata infatti è scarsa.

L'osservazione di alti livelli di TGFB con eccessiva produzione di fibroblasti nei cheloidi nonché l'annotazione di regressioni con consistente riduzione della proliferazione fibroblastica e di collagene nei cheloidi ed i tumori a componente fibrotica mediante l'uso di sostanze antiestrogeni quali il Tamoxifene ha indotto ad adottare la stessa sostanza nella tiroidite di Riedel ed anche nella fibrosi retroperitoneale anche se il tessuto fibrotico non contiene recettori estrogenici.

Il meccanismo oltre che ad una possibile attività anti-prostaglandinica ed antistaminica è probabilmente da mettere in relazione alla stimolazione di TGF-beta, potente inibitore dei fibroblasti e delle cellule epiteliali. In vivo ed in vitro infatti è stato dimostrato che il Tamoxifene induce la secrezione di TGF-beta in samples tumorali sia con recettori estrogenici positivi che negativi. Altre sostanze sono state utilizzate, da sole o in associazione, per contrastare l'effetto fibroblastico (testolactone, clomifene, sulindac, indometacina, warfarin, vit. K, calcio antagonisti) con risultati alterni (21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31). Few, Thompson e coll. riportato risultati incoraggianti in alcune serie di pazienti portatori di tiroidite di Riedel e altri con fibrosi retroperitoneale, resistenti alle terapie convenzionali, con trattamento con tamoxifene. Il dosaggio utilizzato era di 20 mg. X2 al giorno per tre anni più terapia di mantenimento 10 mg. al giorno con forte riduzione della massa, e scomparsa di altri sintomi quali dispnea, disfonia ed afonia.

Conclusioni

Il trattamento della tiroidite di Riedel è condizionato dalla sua bassa incidenza che impedisce studi significativi su gruppi consistenti e omogenei di malati. Il trattamento chirurgico negli ultimi anni si è modificato grazie anche all'espansione della diagnostica per immagini che ci permette di scoprire forme iniziali, talora confinate ad un solo lobo od anche ad una parte di lobo. Nei casi di compromissione totale della ghiandola con compressione della trachea ed invasione di organi vicini sono indicati interventi limitati di decompressione, dato l'alto rischio di ledere strutture limitrofe quali paratiroidi, nervi ricorrenti, esofago e vasi durante la preparazione. Nei casi meno avanzati, sono indicati interventi di tiroidectomia totale o subtotale che asportando del tutto il parenchima tiroideo vengono a togliere il *primum movens* della trasformazione fibro-sclerotica invasiva. La terapia medica si è fondata sui buoni e talora ottimi risultati ottenuti con terapia corticosteroidica da iniziare il più precocemente possibile e da mantenere;

ultimamente sono stati utilizzati con successo, anche se su piccoli gruppi di pazienti, farmaci con forte attività antifibroblastica.

Bibliografia

- 1) Hay I.D.: *Thyroiditis: a clinical update*. Mayo Clin Proc, 60:836-43, 1985.
- 2) Woolner L.B., McConahey W.M., Behrs O.H.: *Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma)*. J Clin Endocrin Metab, 17:201-20, 1957.
- 3) Wan S.K., Chan J.K.C., Tang S.K.: *Pluricellular variant of anaplastic thyroid carcinoma: a mimic of Riedel's thyroiditis*. Am J Clin Pathol, 105:388-393, 1996.
- 4) Malotte M.J., Chnkich G.D., Zuppan C.W.: *Riedel's thyroiditis*. Acta Otolaringol, 117:214, 1991.
- 5) Custureri F., Angelini R., Angelini P., Oddi A.: *Riedel's thyroiditis. Its nosography and surgical problem*. Minerva Chir, 47:521, 1992.
- 6) Marchesi M., Biffoni M., Mastropietro T., Millarelli M., Marzullo A., Campana F.P.: *Riedel's thyroiditis: case report and review of the literature*. Giorn Chir, 18:820-22, 1997.
- 7) Zimmermann-Belsing T., Feldt-Rasmussen U.: *Riedel's thyroiditis: an autoimmune or primary fibrotic disease?* J Intern Med, 235:4, 1994.
- 8) Nielsen H.K.: *Multifocal idiopathic fibrosclerosis*. Acta Med Scand, 208:119-23, 1980.
- 9) Olsen K.D., DeSanto L.E., Wold L.H.: *Tumefactive fibroinflammatory lesions of the head and neck*. Laryngoscope, 32:980-4, 1986.
- 10) Best T.B., Munro R.E., Burwell S., Volpé R.: *Riedel's thyroiditis associated with Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, and retroperitoneal fibrosis*. J Endocrinol Invest, 14:767-72, 1991.
- 11) DeLange W.E., Freling N.J.M., Molenaar W.M., Doorenbos H.: *Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma): a manifestation of multifocal fibrosclerosis? A case report with review of the literature*. Q J Med, 268:709-17, 1989.
- 12) Rice D.H., Batsakes J.G., Coulthard S.W.: *Sclerosing cervicitis: homologue of sclerosing retroperitonitis and mediastinitis*. Arch Surg, 110:120-2, 1975.
- 13) Natt H., Heufelder A.E., Hay I.D., Grant C.S., Goellner J.R.: *Extracervical fibrosclerosis causing obstruction of a ventriculo-peritoneal shunt in a patient with hydrocephalus and invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma)*. Clin Endocrinol, 47:107-11, 1997.
- 14) Lo J.C., Loh K.C., Rubin A.L., Cha I., Greenspan F.S.: *Riedel's thyroiditis presenting with hypothyroidism and hypoparathyroidism. Dramatic response to glucocorticoid and thyroxine therapy*. Clin Endocrinol, 48:815-8, 1998.
- 15) Girod D.A., Bigler S.A., Coltrera M.D.: *Riedel's thyroiditis. Report of a lethal case and review of the literature*. Otolaringol Head Neck Surg, 107:591, 1992.
- 16) Schwaegerle S.M., Bauer T.W., Esselstyn C.B.: *Riedel's thyroiditis*. Am, J Clin Pathol, 90:715-22, 1988.

- 17) Vaidya B., Harris P.E., Barret P., Kendall-Taylor P.: *Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis*. Postgrad Med J, 73:817-9, 1997.
- 18) Heufelder A.E., Hay I.D.: *Evidence of autoimmune mechanism in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma)*. J Clin Invest, 72:788-93, 1994.
- 19) Few J., Thompson N.W., Angelos P., Simeone D., Giordano T., Reeve T.: *Riedel's thyroiditis treatment with tamoxifen*. Surgery, 120:993-9, 1996.
- 20) Waddel W.R., Kirsch W.M.: *Tetalactone, sulindac, warfarin and vitamin k1 for unresectable desmoid tumors*. Am J Surg, 161:416-21, 1991.
- 21) Colletta A.A., Benson J.R., Baum M.: *Alternative mechanism of action anti-oestrogens*. Breast Cancer Res Treat, 31:5-9, 1994.
- 22) Chau D., Mancoll J.S., Lee S., Zhao J., Philips L.G., Gittes G.K., Longalker M.T.: *Tamoxifen downregulates TGF-beta production in keloid fibroblasts*. Ann Plast Surg, 40:490-3, 1998.
- 23) Owens L.V., Cance W.G., Huth J.E.: *Retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen*. Am Surg, 61:842-4, 1995.
- 24) Klein W.A., Miller H.H., Andreson M., DeCosse J.J.: *The use of indomethacin, sulindac and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis*. Cancer, 60:2863-8, 1987.
- 25) Tonelli F., Valanzano R., Brandi M.L.: *Pharmacologic treatment of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: results of an in vitro study*. Surgery, 115:473-9, 1994.
- 26) Clark C.P., Vanderpool D., Preskitt J.T.: *The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen*. Surgery, 115:473-9, 1994.
- 27) Arteaga C.L., Tandon A.K., Von Hohn D.D., Osborne C.K.: *Transforming growth factor beta: potential autocrine growth inhibitor of estrogen receptor-negative human breast cancer cells*. Cancer Res, 48:3998-904, 1988.
- 28) Mancoll J.S., Zhao J., McCauley R.L.: *The inhibitory effect of tamoxifen on keloid fibroblasts*. Surg Forum, 47:718-20, 1996.
- 29) Kinzbrunner B., Ritter S., Domingo J., Rosenthal C.J.: *Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy*. Cancer, 52:2201-4, 1983.

Autore corrispondente:

Prof. Giorgio DE TOMA
Via Flaminia, 56
00196 ROMA