

Il gozzo multinodulare come malattia d'organo: studio della nodulogenesi incessante. Basi biologiche per l'indicazione alla tiroidectomia totale



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 2, 2003

La. Giacomelli, E. Gagliarducci, G. Guerriero,
D. Feroci, S. Ferri, R.P. Iachetta, G. Fabrizio

I Facoltà di Medicina
Università di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
VI Patologia Chirurgica - III Clinica Chirurgica

Abstract

MULTIMODULAR GOITRE AS AN ORGAN DISEASE: STUDY ON THE INCESSANT NODULOGENESIS. BIOLOGICAL BASIS FOR THE INDICATION OF TOTAL THYROIDECTOMY

Multinodular goitre is a very common pathology among people especially female adult and represents more than 90% of the thyroid surgery.

We analyzed 37 patients, demonstrating that the whole gland is progressively affected by an incessant nodulogenesis and we confirm the necessity of total thyroidectomy in order to eliminate any persistent pathology.

Key words: Benign thyroid nodules, surgical treatment.

Introduzione

Il trattamento di scelta nella tireopatia plurinodulare benigna è tuttora oggetto di dibattito in quanto ad atteggiamenti più conservativi se ne contrappongono altri che prevedono l'exeresi totale della ghiandola.

Le motivazioni che guidano la scelta di chi predilige la tiroidectomia subtotale sono di ordine tecnico (integrità dei nervi ricorrenti e conservazione delle paratiroidi) e di natura funzionale (mantenere una porzione di parenchima sano che assicuri uno stato autonomo di eutiroidismo) (1, 2).

La principale ragione a sostegno della tiroidectomia totale si basa, a nostro avviso, su considerazioni di ordine fisiopatologico che portano a ritenere la tireopatia plurinodulare benigna come una malattia d'organo, in cui il nodulo rappresenta un segno epicritico di lesioni istopatologiche che lo precedono e che sono riscontrabili in sede internodulare.

In favore della radicalità dell'asportazione chirurgica di tutto il parenchima ghiandolare sono schierati molti Autori (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Scopo dello studio è quello di identificare, tramite una valutazione clinica e strumentale, la presenza di lesioni diffuse nell'ambito del tessuto tiroideo, risultato dell'azione dello stimolo proliferativo, non su di una popolazione cellulare discreta, ma piuttosto sulla ghiandola in toto.

Infatti, come è stato dimostrato dal lavoro di Studer e Sadoul (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18), fattori multipli agiscono sull'architettura regolatoria fisiologica determinando amplificazione dell'eterogeneità funzionale e proliferativa del tessuto tiroideo normale. L'intensità, la natura e la durata dell'azione di questi fattori "amplificanti" condizionano l'insorgere di un ventaglio di lesioni tiroidee che vanno dall'iperplasia focale alla neoplasia differenziata (Fig. 1).

Materiali e metodi

Sono stati inseriti nello studio 37 pazienti, dei quali 32 donne e 5 uomini, di età compresa fra i 23 e gli 81 anni, con un'età media di 48,27 anni, sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale per tireopatia plurinodulare benigna presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche del Policlinico Umberto I di Roma.

Sono stati esclusi dallo studio i casi di carcinoma tiroideo incidentalmente rilevato. L'indicazione all'intervento è stata posta in relazione al fallimento della terapia medica sia nel controllo dello stato funzionale della ghiandola che nell'evoluzione delle formazioni nodulari.

Relativamente allo stato funzionale, 28 pazienti risultavano essere eutiroidi e 9 ipertiroidi; nessun caso di ipotiroidismo.

Pervenuto in Redazione il 14 Giugno 2002

Aggiornato il 18 Luglio 2002

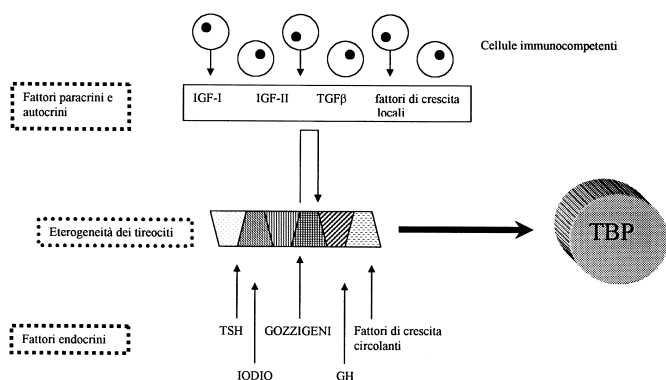


Fig. 1

Prima dell'intervento chirurgico tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia ed ecocolor doppler della tiroide, esami questi che hanno permesso di tracciare per ciascun caso una mappa precisa delle lesioni nodulari, delle loro caratteristiche ecografiche e del tipo di vascolarizzazione, oltre a consentire uno studio del parenchima internodulare (19, 20).

Sui pezzi operatori sono state eseguite sezioni in corrispondenza delle lesioni nodulari, ecograficamente mappate e macroscopicamente individuate, e sul parenchima internodulare, ed i vetrini corrispondenti sono stati quindi accuratamente valutati sul piano istomorfologico.

In particolare, per ciascun nodulo, dal punto di vista ecografico ed ecocolor doppler sono stati analizzati: ecogenicità, stato fisico, caratteristiche dei margini, presenza di calcificazioni, di capsula e di alone periferico, tipo di vascolarizzazione; mentre sotto il profilo istomorfologico è stato valutato il tipo di iperplasia (microfollicolare, macrofollicolare, colloidocistica).

Relativamente al parenchima internodulare sono state descritte le caratteristiche ecografiche ed istomorfologiche: omogeneità/disomogeneità, presenza di lesioni micronodulari isolate, multiple, diffuse, microfollicolari e macrofollicolari, presenza di lesioni tiroiditiche associate e di alterazioni a carico delle arteriole e delle arterie tiroidee.

Risultati

Sono state evidenziate 65 lesioni nodulari le quali, in base alle caratteristiche rilevate all'ecocolor doppler, sono state divise in tre gruppi:

– Noduli di tipo 1

Vengono classificate come tali le formazioni nodulari che presentano una vascolarizzazione assente o comunque non evidenziabile con la metodica.

Nel nostro studio abbiamo individuato 19 noduli di tipo 1 (29% dei noduli esaminati) che in base alle loro carat-

teristiche ecografiche ed istomorfologiche risultavano essere prevalentemente: solidi (59%), iperecogeni (37%), a margini regolari (59%), acapsulati (74%), senza alone periferico (63%) né calcificazioni (52%), caratterizzati da iperplasia nodulare macrofollicolare (67%).

– Noduli di tipo 2

Vengono classificate come tali le formazioni nodulari che presentano una vascolarizzazione perinodulare.

Nel nostro studio abbiamo individuato 13 noduli tipo 2 (20% dei noduli esaminati) che in base alle loro caratteristiche ecografiche ed istomorfologiche risultavano essere nella maggior parte dei casi: solidi (67%), iperecogeni (28%), a margini regolari (78%), acapsulati (83%), senza alone periferico (44%) né calcificazioni (61%), caratterizzati da iperplasia nodulare macrofollicolare (78%).

– Noduli di tipo 3

Vengono classificate come tali le formazioni nodulari che presentano una vascolarizzazione intra e perinodulare.

Nel nostro studio abbiamo individuato 33 noduli tipo 3 (51% dei noduli esaminati) che in base alle loro caratteristiche ecografiche ed istomorfologiche risultavano essere prevalentemente: solidi (71%), iperecogeni (37%) o ipoecogeni (40%), a margini regolari (80%), acapsulati (86%) senza alone periferico (49%) né calcificazioni (60%), caratterizzati da iperplasia nodulare microfollicolare (51%).

La presenza di lesioni internodulari è stata dimostrata ecograficamente nell'88% dei casi ed istologicamente nel 100% dei casi studiati.

Dal punto di vista ecografico tali lesioni sono documentate dalla presenza di una disomogeneità diffusa del parenchima tiroideo che spesso assume atteggiamenti micronodulari.

Sul piano istomorfologico nel tessuto internodulare macroscopicamente normale sono stati individuati piccoli gruppi di follicoli tendenti all'aggregazione e circondati da tessuto fibroso, alcuni dei quali in un atteggiamento che si potrebbe definire "prenodulare".

In 5 casi (13,5%) sono inoltre state evidenziate alterazioni del parenchima ghiandolare da ascrivere a fenomeni di tiroidite ed in 2 casi (6%) è stato rilevato che a livello delle arterie e delle arteriole tiroidee erano presenti foci di sclerosi calcifica e di endoarterite proliferativa ad evoluzione sclerotica, indipendentemente dai fenomeni di perivasculite da immunocomplessi che si verificano nelle tiroiditi autoimmuni.

- pz: 37 (32f, 5m)
- età media: 48,27 (23-81)
- noduli esaminati: 65
- pattern ECD: 19 tipo I, 13 tipo II, 33 tipo III

Tipo I

- ecogenicità: 37% ipere, 32% ipoe, 31% isoe
- calcificazioni: 48% micro/macro/micro-macro, 52% assenti
- alone: 37% completo o incompleto, 63% assente
- consistenza: 59% solidi, 0 fluidi, 41% misti
- margini: 59% regolari, 41% irregolari
- capsula: 26% presente 74% assente
- iperplasia: 20% microfollicolare, 67% macrof, 13% colloidocistica

Tipo II

- ecogenicità: 38% iper, 31% ipo, 31% iso
- consistenza: 67% solidi, 0 fluidi, 33% misti
- calcificazioni: 39% micro, macro o micro-macro, 61% assenti
- alone: 56% completo o incompleto, 44% assente
- margini: 78% regolari, 22% irregolari
- capsula: 17% presente, 83% assente
- iperplasia: 22% microf, 78% macrof

Tipo III

- ecogenicità: 37% iper, 40% ipo, 23% iso
- calcificazioni: 40% micro, macro o micro-macro, 60% assenti
- alone: 51% completo o incompleto, 49% assente
- consistenza: 71% solidi, 0 fluidi, 29% misti
- margini: 80% regolari, 20% irregolari
- capsula: 14% presente, 86% assente
- iperplasia: 51% microf, 20% macrof, 29% colloidocistica

Discussione

Lo studio condotto ha permesso di mettere in evidenza prima di tutto l'estremo polimorfismo delle lesioni nodulari, per la coesistenza di lesioni nodulari di ogni tipo istomorfologico. Tale polimorfismo induce a ritenere che la tireopatia plurinodulare benigna rappresenta, sul piano anatomico-clinico, l'evidente amplificazione dell'eterogeneità del tessuto tiroideo normale, prodotta per turbe della crescita tissutale tiroidea, promossa da varie cause, genetiche ed epigenetiche. Tale eterogeneità è sia funzionale (iodinazione, perossidasi, sintesi della tireoglobulina, risposta endocitica al TSH), sia di crescita (variabile potenziale di crescita intrinseca dei tireociti, di espressione dei proto-oncogeni, di secrezione autonoma di fattori di crescita quali IGF1). Questa eterogeneità si esalta e si amplifica nella tireopatia plurinodulare benigna per l'intervento di turbe promosse da molteplici fattori: familiarità, carenze iodiche, autoimmunità, esaltazione dei fattori di crescita.

Consegue nella medesima tiroide la possibile coesistenza di noduli a dotazione biologica diversa: iperfunzionanti, ipofunzionanti, monoclonali, policlonali, microfollicolari, macrofollicolari, colloidocistici, proliferanti per condizionamenti del TSH (in collaborazione con i fattori di crescita) o in maniera autonoma (per attività esclusiva dei fattori di crescita).

Lo studio del tessuto internodulare (al di là delle alterazioni ascritte a tiroiditi) eseguito tramite l'ecografia tiroidea con color doppler e l'indagine istomorfologica ci ha consentito di riscontrare (nel 100%) dei casi lesioni minime rappresentate da lesioni micronodulari, testimonianza di un'incessante nodulogenesi. Ciò spiega l'aumento numerico delle formazioni nodulari nella tireopatia plurinodulare benigna accanto a quello dimensionale, nonostante opportuna terapia medica.

Inoltre, dallo studio condotto si è evidenziato che il pattern vascolare tipo 3 è riservato ai noduli dotati di spiccata spinta proliferativa citostromale: proliferazione tireocitica follicolare e neoangiogenesi perifollicolare, in noduli a stroma lasso, in tiroidi con arterie proprie indenni. Nella nostra esperienza essi corrispondevano pressoché costantemente ad iperplasie nodulari ed a adenomi, entrambi di tipo follicolare a stroma lasso che consentiva una buona perfusione ematica interstiziale.

Al contrario i noduli di tipo 1 e tipo 2 corrispondevano a noduli iperplastici macrofollicolari e colloidocistici, caratterizzati fra l'altro da notevole tensione negli interstizi angusti e poco permissivi la perfusione ematica interstiziale, con evidente compressione del parenchima tiroideo circostante.

Concludendo, possiamo quindi considerare la tireopatia plurinodulare benigna una malattia d'organo che esprime, nei termini di crescita tissutale patologica, l'amplificazione dell'eterogeneità del polimorfo tessuto tiroideo. Nodulogenesi incessante, con sviluppo proliferativo, condizionato o autonomo, di noduli polimorfi con possibili evoluzioni ipofunzionali o iperfunzionali, sono elementi che determinano un profondo sovvertimento morfologico e funzionale inarrestabile della tiroide.

Un ruolo esecutivo importante è sostenuto certamente dai fattori di crescita; questi, autocrini o paracrini, con i recettori specifici e le specifiche proteine vettrici, determinano una modulazione continua della proliferazione, della maturazione e della funzione del tessuto tiroideo normale, ma intervengono decisamente anche nelle turbe della crescita del tessuto tiroideo, promosse da cause svariate, genetiche, epigenetiche, talvolta concomitanti.

Alla luce delle considerazioni fisiopatologiche ed istomorfologiche finora esposte, la tiroidectomia totale appare, pertanto, l'approccio terapeutico più corretto per il trattamento della tireopatia plurinodulare benigna. Va, inoltre, tenuto conto che la tiroidectomia totale non comporta complicanze post-operatorie neuroendocrine (lesioni permanenti dei nervi laringei superiori ed inferiori e delle paratiroidi) più temibili dopo reinterventi

per recidiva, ed inoltre consente una agevole gestione clinico-endocrina post-operatoria dei pazienti (ormonoterapia sostitutiva a tassi ormonali fisiologici con controlli ormonali).

Un'exeresi completa della ghiandola si rende quindi necessaria per evitare il rischio di recidiva, o meglio la persistenza di malattia.

Riassunto

La tireopatia nodulare benigna rappresenta una patologia estremamente diffusa nella popolazione adulta, specialmente quella femminile e riguarda più del 90% della chirurgia tiroidea.

Lo studio condotto su 37 pazienti, dimostrando come la tireopatia nodulare interessi progressivamente tutto il parenchima ghiandolare coinvolto da nodulogenesi incessante, conferma la necessità della tiroidectomia totale, per evitare la persistenza di patologia.

Parole chiave: Tireopatia nodulare benigna, trattamento chirurgico

Bibliografia

- 1) Di Matteo G., De Antoni E.: *La chirurgia del gozzo*. Ann Ital Chir, LXVII, 3, 1996.
- 2) Mattioli F.P., Torre G.C., Borgonovo G., Arezzo A., Amato A., De Negri A., Bruzzone D.: *Il trattamento chirurgico del gozzo multinodulare*. Ann Ital Chir, LXVII, 3, 1996.
- 3) Carditello A.: *Thyreopathies nodulaires*. J Chir, 127:330-3, 1990.
- 4) Chonkich D.G., Petti H.G.: *Total Thyroidectomy in the Treatment of Thyroid disease Laryngoscope*. 97, 1997
- 5) Hines J.R., Winchester D.J.: *Total lobectomy and total thyroidectomy in the management of thyroid lesions*. Arch Surg, 128:1060-4, 1993
- 6) Younes N., Robinson B., Delbridge L.: *The aetiology, investigation and management of surgical disorders of thyroid gland*. Aust N Z J Surg, 66:481-90, 1996.
- 7) La Gamma A., Leto Quart J.P., et al.: *Goitre nodulaire: analyse retrospective sur 608 cas*. Chir, 130:391-6, Paris, 1993.
- 8) Reeve T.S.: *Total thyroidectomy*. Ann Surg, 206:782-6, 1987.
- 9) Rodier J.F., Janser J.C.: *Place de la thyroidectomie totale dans le traitement des goitres multithyroidaires*. J Chir, 403-8, 1991.
- 10) Seiler C.A., Glaser C., Wagner H.E.: *Thyroid gland surgery in an endemic region*. World J Surg, 20:593-7, 1996.
- 11) Uccheddu A., Cois A., Licheri S.: *La scelta dell'intervento nel trattamento chirurgico del gozzo multinodulare diffuso non tossico*.
- 12) Studer H., Gerber H.: *Multinodular Goitre*. Endocrinology, vol. 1, 1992.
- 13) Studer H., Gerber H., Zbaeren J., Peter H.J.: *Histomorphological and immunohistochemical evidence that nodular goiters grow by episodic replication of multiple clusters of thyroid follicular cells*. J Clin Endocrin Metabol, 74:1151-8, 1992.
- 14) Studer H., Kohler H., Buergi H.: *Iodine deficiency thyroid*. Handbook of Physiology, Section 7, vol 3, 303-28, 1974.
- 15) Studer H., Peter H.J., Gerber H.: *Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth*. Endocrine Reviews, 10:125-35, 1989.
- 16) Derwahl M., Studer H.: *Multinodular goitre: "much more to it than simply iodine deficiency"*. Bailleres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 14(4):577-600, 2000.
- 17) Kimura E.T., Kopp P., Zbaeren J., Asmis L.M., Ruchti C., Maciel R.M., Studer H.: *Expression of transforming growth factor beta1, beta2 and beta3 in multinodular goiters and differentiated thyroid carcinomas: a comparative study*. Thyroid, 9(2):119-25, 1999.
- 18) Asmis L.M., Kaempf J., Von Gruenigen C., Kimura E.T., Wagner H.E., Studer H.: *Acquired and naturally occurring resistance of thyroid follicular cells to the growth inhibitory action of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1)*. J Endocrinol, 149(3):485-96, 1996.
- 19) Cerbone G., Spiezza S., Colao A., Fenzi G.: *Power doppler improves the diagnostic accuracy of color doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up, results*. Horm Res, 52:19-24, 1999.
- 20) Lupi A., Cerisora D., Orsolan P., De Antoni G.: *Thyroid nodules and doppler ultrasonography. A new element for an old puzzle?* Minerva Endocrinol, 24:7-10, 1999.

Autore corrispondente:

Prof.ssa Laura GIACOMELLI
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Policlinico Umberto I
Viale Regina Elena, 324
00161 ROMA
Tel.-Fax: 06/4453725
E-mail: lauragiacomelli@uniroma1.it