25° CONGRESSO NAZIONALE AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA 12 - 15 novembre 2026
Associazione Medici Endocrinologi

IPERTIROIDISMO FAMILIARE NON AUTOIMMUNE: VARIABILITÀ FENOTIPICA INTRAFAMILIARE IN UN CONTESTO CLINICO MULTISISTEMICO

Stefano Testa[1], Noemi Giancola[2], Vittoria Favero[1], Iacopo Chiodini[1,2]

[1]Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia;
[2]Struttura Complessa di Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia.

INTRODUZIONE E BACKGROUND

L'**ipertiroidismo familiare non autoimmune** (FNAH) è una rara malattia autosomica dominante, descritta in poche decine di famiglie, causata da **mutazioni germinali attivanti del recettore del TSH** (TSHR). Determina ipertiroidismo persistente con gozzo diffuso (o multinodulare nell'adulto) in assenza di autoimmunità tiroide-specifica. Recidiva dopo sospensione della terapia medica o trattamento non radicale. L'assenza di correlazione genotipo-fenotipo intra- e interfamiliare determina marcata variabilità clinica.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Presentiamo il caso di una donna di 42 anni con mutazione germinale attivante del TSHR. A 20 anni, per ipertiroidismo ad esordio infantile, sottoposta a tiroidectomia subtotale, complicata da ipoparatiroidismo permanente con grave ipocalcemia, per cui iniziava terapia convenzionale. In seguito, l'ipertiroidismo recidivava, con TSH soppresso, autoanticorpi tiroidei ripetutamente negativi, ecografia con aumento volumetrico del residuo tiroideo [*Figura 1A*], scintigrafia con ipercaptazione diffusa e prevalente al lobo sinistro [*Figura 1B*]. Dopo valutazione presso il nostro centro, eutiroidismo in corso di metimazolo 2.5 mg/die [*Tabella 1*], con indicazione a terapia ablativa con ^{131}I. Comorbidità rilevanti: insufficienza ovarica primaria spontanea, epilessia giovanile, sospetta patologia reumatologica sistemica. L'anamnesi familiare evidenzia trasmissione multigenerazionale di FNAH con eterogeneità fenotipica [*Figura 2, Tabella 2*].

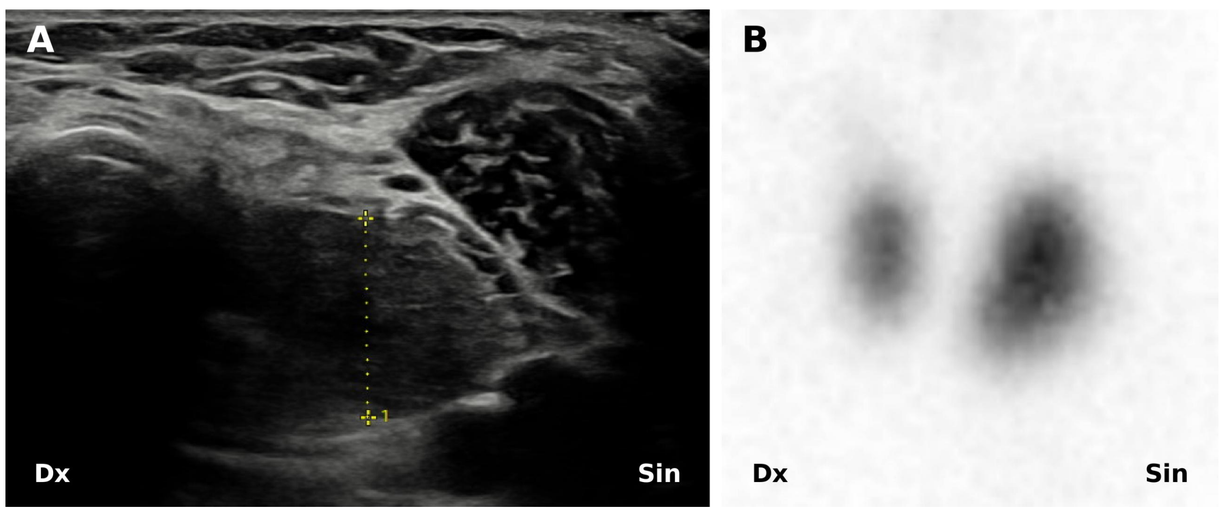


Figura 1: (A) Ecografia tiroidea: *residuo tiroideo a ecostruttura ipoecogena disomogenea incrementato volumetricamente.* ***(B) Scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc-pertecnetato (proiezione anteriore):*** *ipercaptazione tiroidea bilaterale, prevalente a sinistra. Dx: destra; Sin: sinistra.*

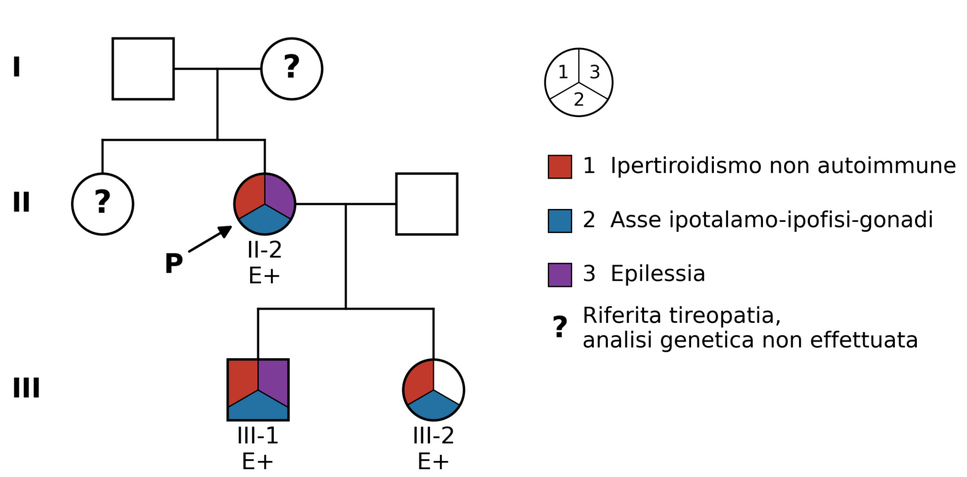


Figura 2: Albero genealogico. Fenotipi dei portatori della mutazione attivante del TSHR. *P: probanda; E+: portatore della mutazione del TSHR.*

Tabella 1: Esami ematici della probanda in terapia con MMI 2.5 mg/die, calcio carbonato 4 g/die e calcitriolo 0.5 µg/die.

TSH (mUI/L)	0.8
fT4 (0.9–1.7 ng/dl)	1.1
fT3 (2–4.4 pg/ml)	3.3
TRAb, AbTPO, AbTg	negativi
Calcio totale (mg/dl)	8.7
Fosforo (mg/dl)	5.2
Ca × P (<55 mg²/dl²)	45
PTH (15–65 ng/L)	6

MMI: metimazolo; TSH: tireotropina; fT4: tiroxina libera; fT3: triiodotironina libera; TRAb: anticorpi anti-recettore del TSH; AbTPO: anticorpi anti-tireoperossidasi; AbTg: anticorpi anti-tireoglobulina; Ca × P: prodotto calcio-fosforo; PTH: paratormone.

Tabella 2: Caratteristiche cliniche dei portatori della mutazione attivante del TSHR.

	Probanda	Figlio	Figlia
Presentazione tiroidea (esordio)	Gozzo nodulare e ipertiroidismo (infanzia)	Ipertiroidismo (11 anni)	Ipertiroidismo (9 anni)
Trattamento tiroideo	Tiroidectomia subtotale → MMI, ^{131}I	MMI	MMI → tiroidectomia totale
Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi	POI (menopausa a 37 anni)	Dismorfismo ipotalamo-ipofisario	PPC (triptorelina 8–12 anni)
Sistema nervoso centrale	Epilessia giovanile	Epilessia, disabilità intellettiva	–
Altro	Ipoparatiroidismo post-chirurgico Sospetta patologia reumatologica sistemica	–	–

MMI: metimazolo; ^{131}I: radioiodio; POI: insufficienza ovarica primaria; PPC: pubertà precoce centrale; –: non riferito.

DISCUSSIONE

Il caso illustra le criticità del FNAH: errori diagnostici iniziali, incremento TSH-indipendente del residuo tiroideo dopo chirurgia inadeguata e ritardo nello screening familiare. La negatività degli autoanticorpi tiroidei, la recidiva post-chirurgica e un'anamnesi familiare suggestiva, pur in presenza di variabilità fenotipica, devono orientare il sospetto diagnostico. Il caso solleva due ipotesi che meritano ulteriori approfondimenti: l'ipoparatiroidismo di gravità inusuale per una chirurgia subtotale potrebbe suggerire una vulnerabilità paratiroidea, la cui eventuale relazione con la mutazione attivante del TSHR resta da chiarire; le manifestazioni extratiroidee potrebbero essere espressione pleiotropica della mutazione attivante del TSHR e di fattori genetici, epigenetici e ambientali.

TAKE HOME MESSAGES

- **Ereditarietà autosomica dominante**, **autoimmunità tiroidea negativa** e **recidiva post-trattamento non radicale** sono criteri di sospetto diagnostico per FNAH.
- **Screening genetico familiare** per diagnosi precoce, counselling e sorveglianza dei portatori.
- **Correlazione genotipo-fenotipo assente** con necessità di follow-up individualizzato.
- Il **trattamento ottimale** prevede **tiroidectomia totale seguita da ^{131}I**. La terapia medica è unicamente di supporto.
- Le **manifestazioni extratiroidee nel FNAH** necessitano di **studi patogenetici dedicati**.