

# TIROIDE

LEZIONE 3

# IPOTIROIDISMO

1. Definizione
2. Cause di ipotiroidismo
3. Manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo
4. Inquadramento dell'ipotiroidismo
5. Forme specifiche di ipotiroidismo

# Ipotiroidismo

**IPOTIROIDISMO** è una condizione caratterizzata da **ridotta produzione di ormoni tiroidei**.

**99% delle forme di ipotiroidismo sono ipotiroidismo primari**, mentre le forme centrali rappresentano <1% dei casi di ipotiroidismo.

Forme differenti e rarissime sono la resistenza agli ormoni tiroidei e l'ipotiroidismo da consumo (aumentata attività D3)

## EZIOLOGIA delle VARIE FORME di IPOTIROIDISMO

### **PRIMITIVO** – 99% delle forme di ipotiroidismo

#### CONGENITO

Ipoplasia, aplasia, ectopia

Disormonogenesi (difetti genici NIS, PDS, TG, TPO, DUOX1/2, TSH-R)

#### ACQUISITO

**Iatrogeno** (chirurgia, <sup>131</sup>I-iodio, farmaci: tionamidi, iodio, citochine, litio, amiodarone)

#### **Tireopatie autoimmuni (Hashimoto)**

Tireopatie non autoimmuni (De Quervain)

#### **Carenza iodica**

### **SECONDARIO o CENTRALE**

Ipotalamico

Ipofisario

Iatrogeno: somatostatina dopamina GC (inibizione TSH)

### **PERIFERICO – ALTRE CAUSE**

*Consumptive hypothyroidism*

Resistenza all'azione degli ormoni tiroidei

# Manifestazioni cliniche dell'IPOTIROIDISMO

- APPARATO CARDIOVASCOLARE:
- METABOLISMO PROTEICO GLUCIDICO LIPIDICO:
- SISTEMA NERVOSO (e SISTEMA NERVOSO AUTONOMO):
- APPARATO RESPIRATORIO:
- CUTI:
- TRATTO GASTROINTESTINALE:
- OSSO:
- FUNZIONE RIPRODUTTIVA:

# Manifestazioni cliniche dell'IPOTIROIDISMO

- APPARATO CARDIOVASCOLARE: riduzione pressione differenziale, bradicardia, versamento pericardico – cuore mixedematoso (cardiomegalia, alterazioni emodinamiche e ECG).  
Trattamento: slatentizzazione angina pectoris
- METABOLISMO PROTEICO GLUCIDICO LIPIDICO: riduzione metabolismo basale, ridotta sintesi e degradazione proteine (alterazione crescita), riduzione fabbisogno insulinico, aumento lipoproteine
- SISTEMA NERVOSO (e SISTEMA NERVOSO AUTONOMO): alterato sviluppo neurologico (feto/neonato); amnesia, bradipsichia, bradilalia, sonnolenza, stato soporoso (adulto). Ridotta trasmissione adrenergica
- APPARATO RESPIRATORIO: alterata risposta O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> centri respiratori insufficienza respiratoria
- CUTI: mixedema, cute pallida giallastra, fredda, secca; ritardata riparazione ferite; alterazione annessi (peli, capelli, sopracciglia, unghie)
- TRATTO GASTROINTESTINALE: riduzione appetito, lieve aumento ponderale, costipazione
- OSSO: ridotta crescita e maturazione ossea (neonato/bambino)
- FUNZIONE RIPRODUTTIVA: irregolarità mestruale, alterazione fertilità

## Neonato/lattante (CRETINISMO)



**IPOTIROIDISMO CONGENITO.**

Dopo un paio di mesi dalla nascita compaiono la difficoltà di suzione, l'ittero prolungato, la macroglossia, la stipsi, le fontanelle ampie.

Verso 4-6 mesi ritardo dello sviluppo (alzare il capo, sedersi, camminare, parlare); ritardo eruzione dentaria; ritardo chiusura fontanelle, rallentamento della crescita lineare.

Se non trattato, l'ipotiroidismo congenito porta a ritardo mentale e bassa statura grave – **NON REVERSIBILI**

**IMPORTANZA DELLO SCREENING NEONATALE IPOTIROIDISMO**

## Adulto/anziano (MIXEDEMA)



Mixedema= aspetto cute e tessuto sottocutaneo nei pazienti con ipotiroidismo severo, per accumulo acido ialuronico – sostanza capace di legarsi all'acqua, con formazione di edema mucinoso.

Nell'adulto lo sviluppo di ipotiroidismo richiede mesi anni per manifestarsi (6-12 settimane in caso di sospensione della terapia sostitutiva).

Le forme lievi si vedono 14x di più rispetto alle forme severe

Lindsey R. Baden, M.D., *Editor*

## Myxedema



**A** 56-YEAR-OLD WOMAN, WHO HAD NOT RECEIVED MEDICAL CARE FOR 30 years, presented to the emergency department with progressively worsening fatigue and confusion. On physical examination, she was disoriented but conversant. Vital signs were notable for hypothermia (temperature, 34°C [93°F]), a heart rate of 50 beats per minute, and a respiratory rate of 12 breaths per minute. She had edema of the face (Panel A), coarse skin, thin hair, brittle nails, and non-pitting edema of the lower extremities (Panel B). Biochemical evaluation revealed a

# Inquadramento dell'IPOTIROIDISMO

- Laboratorio: TSH + fT3 e fT4 (eventuale dosaggio autoimmunità)
- ~~Uptake iodio = funzionalità ghiandolare alla scintigrafia con pertecnetato~~
- Struttura all'ecografia tiroidea

# Esami di laboratorio per funzione ipotalamo-ipofisi-tiroide

**TSH**

ECCEZIONE: IPOTIROIDISMO CENTRALE!!!

Aumentato

|     |        |        |             |
|-----|--------|--------|-------------|
| TSH | 6.69 > | μUI/mL | 0.40 - 4.00 |
|-----|--------|--------|-------------|



dosaggio FT4 (+/-FT3)

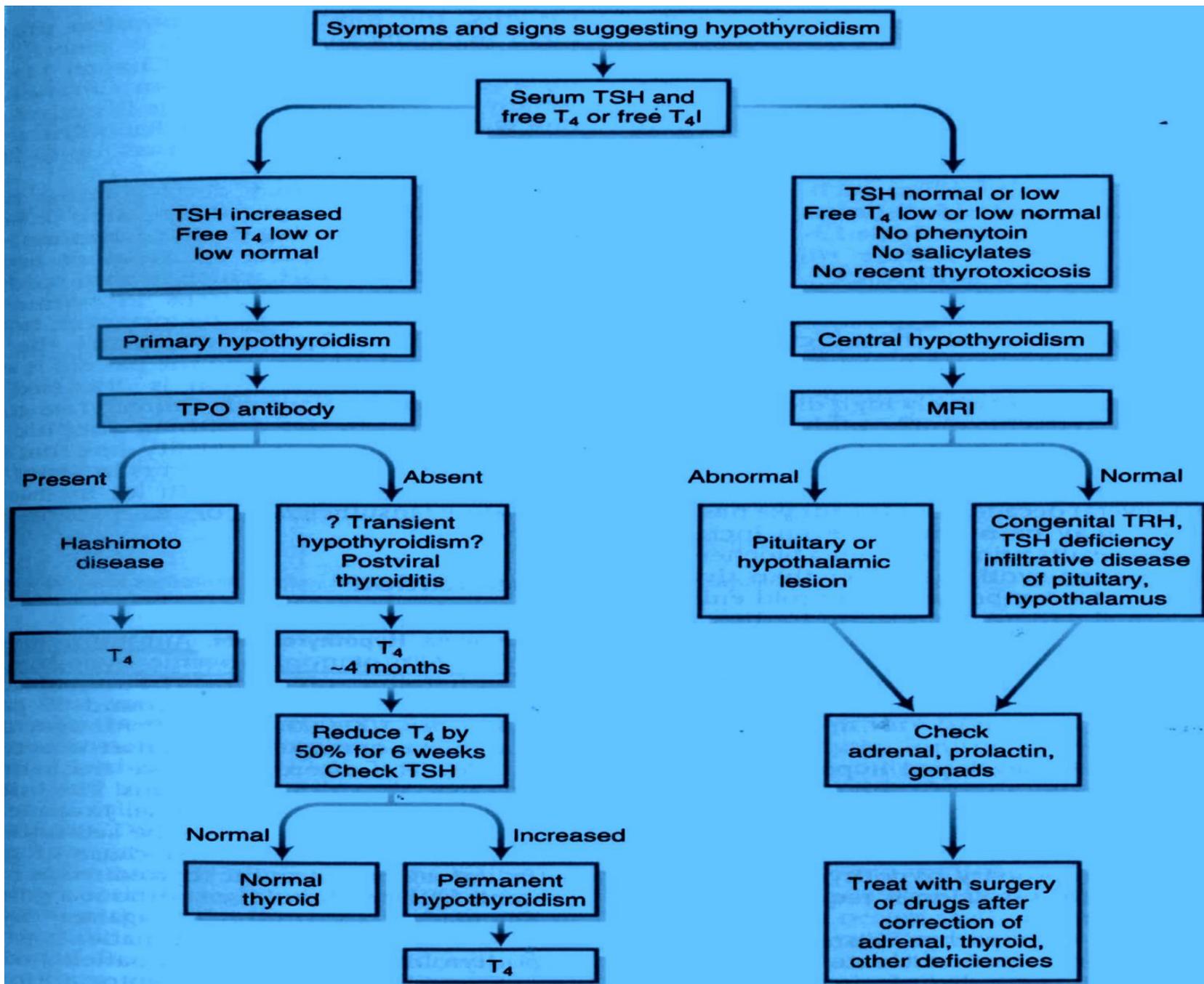


|     |        |        |             |
|-----|--------|--------|-------------|
| FT3 | 2.7    | pg/mL  | 2.0 - 4.5   |
| FT4 | 7.8    | pg/mL  | 5.6 - 12.0  |
| TSH | 6.69 > | μUI/mL | 0.40 - 4.00 |

=Ipotiroidismo subclinico

|     |         |        |             |
|-----|---------|--------|-------------|
| FT3 | 1.5 <   | pg/mL  | 2.0 - 4.5   |
| FT4 | <2.5    | pg/mL  | 5.6 - 12.0  |
| TSH | 40.32 > | μUI/mL | 0.40 - 4.00 |

=Ipotiroidismo clinico



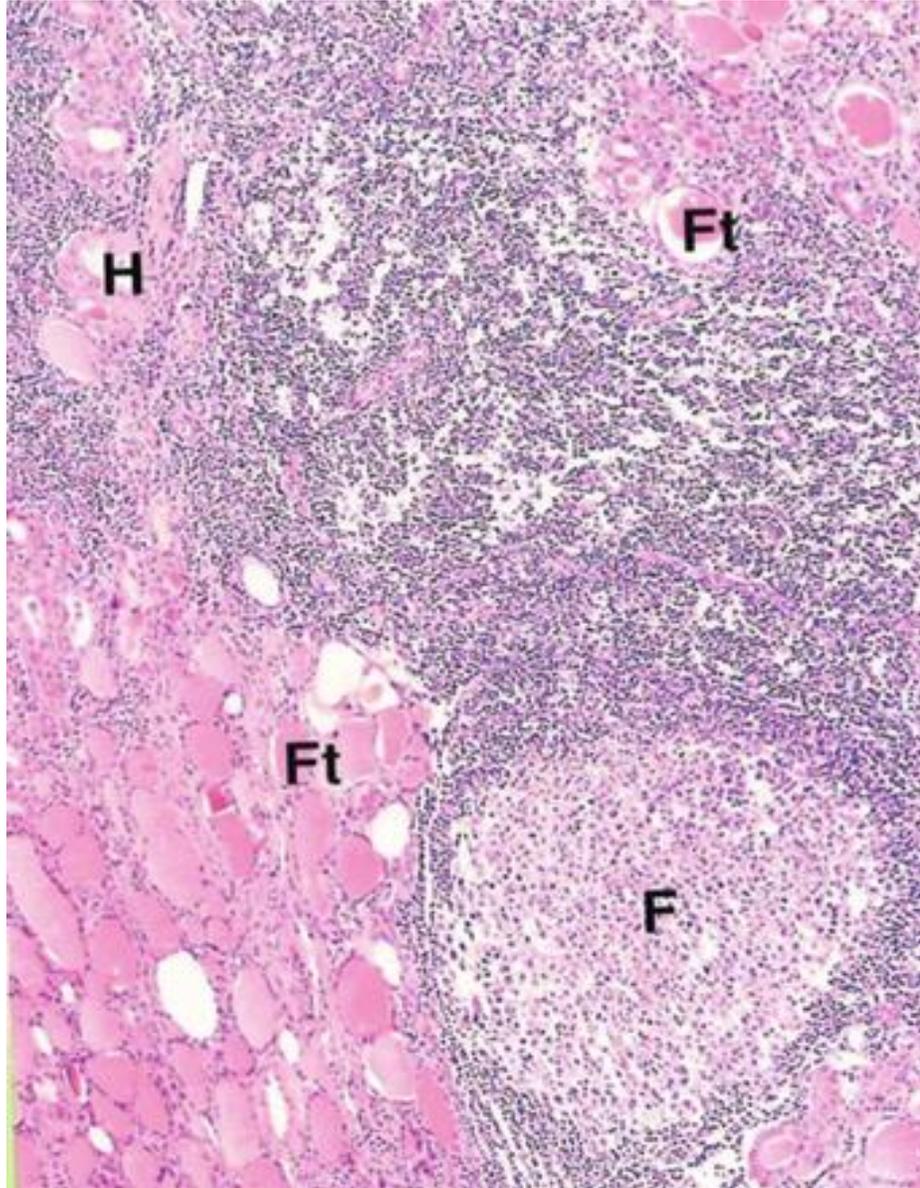
Forme specifiche di IPOTIROIDISMO

# Tiroidite di Hashimoto (1)

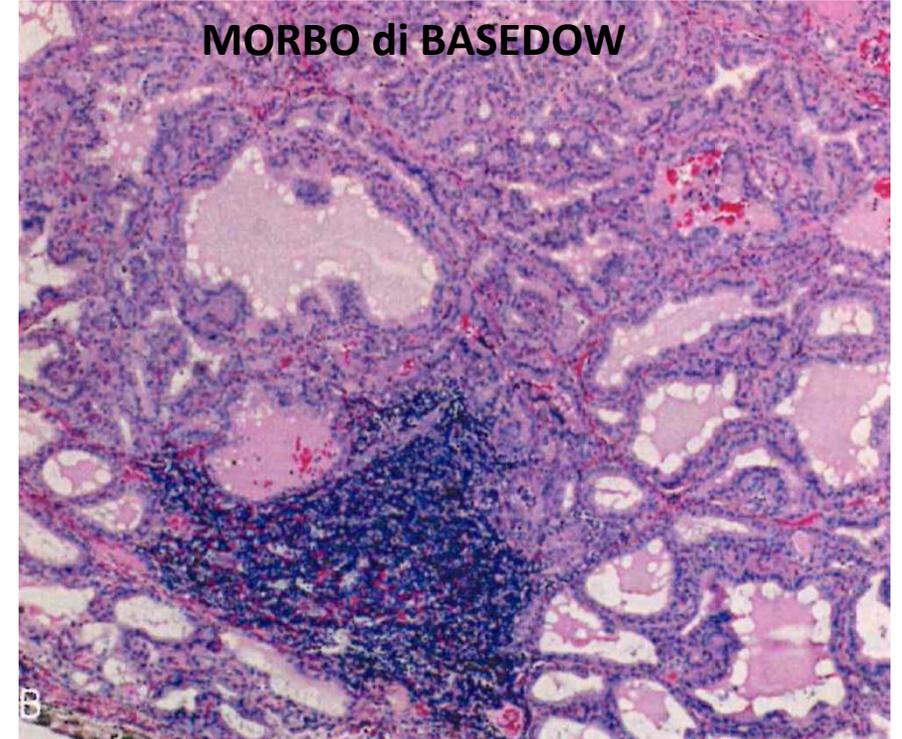
- Causa più frequente di ipotiroidismo primario nelle aree con normale apporto iodico. Età di insorgenza 40-60 anni. Incidenza: 80/100.000 uomini/aa; 350/100.000 donne/aa.
- Alla base della tiroidite autoimmune vi è la formazione di un **infiltrato linfocitario costituito da linfociti T CD8+ citotossici**, che riconoscono TPO e TG, e di linfociti Th17 le cui citochine danneggiano le cellule tiroidee.
- FdR: genetici (SNPs, Turner, Down); ambientali (iodio, selezioni, infezioni); sesso
- L'infiltrazione linfocitaria distrugge il parenchima tiroideo con **progressiva ipofunzione ghiandolare**
- Quasi tutti i pazienti presentano **Ab contro tireoglobulina (TG) e Ab contro tireoperossidasi (TPO)**. TPO Ab nel 90% dei casi e TG Ab nel 25-50% dei casi. Ab anti TG sono i primi a comparire ma poi si negativizzano. Gli Ab indicano che vi è infiltrazione linfomonocitaria, ma il ruolo nella patogenesi limitato. Circa il 15% delle donne e 8% degli uomini hanno Ab senza altre alterazioni.

**H** – cellule di Hurtle

**Ft** - follicoli tiroidei



**MORBO di BASEDOW**



**F** - Linfociti si aggregano in follicoli linfatici

# Tiroidite di Hashimoto (2)

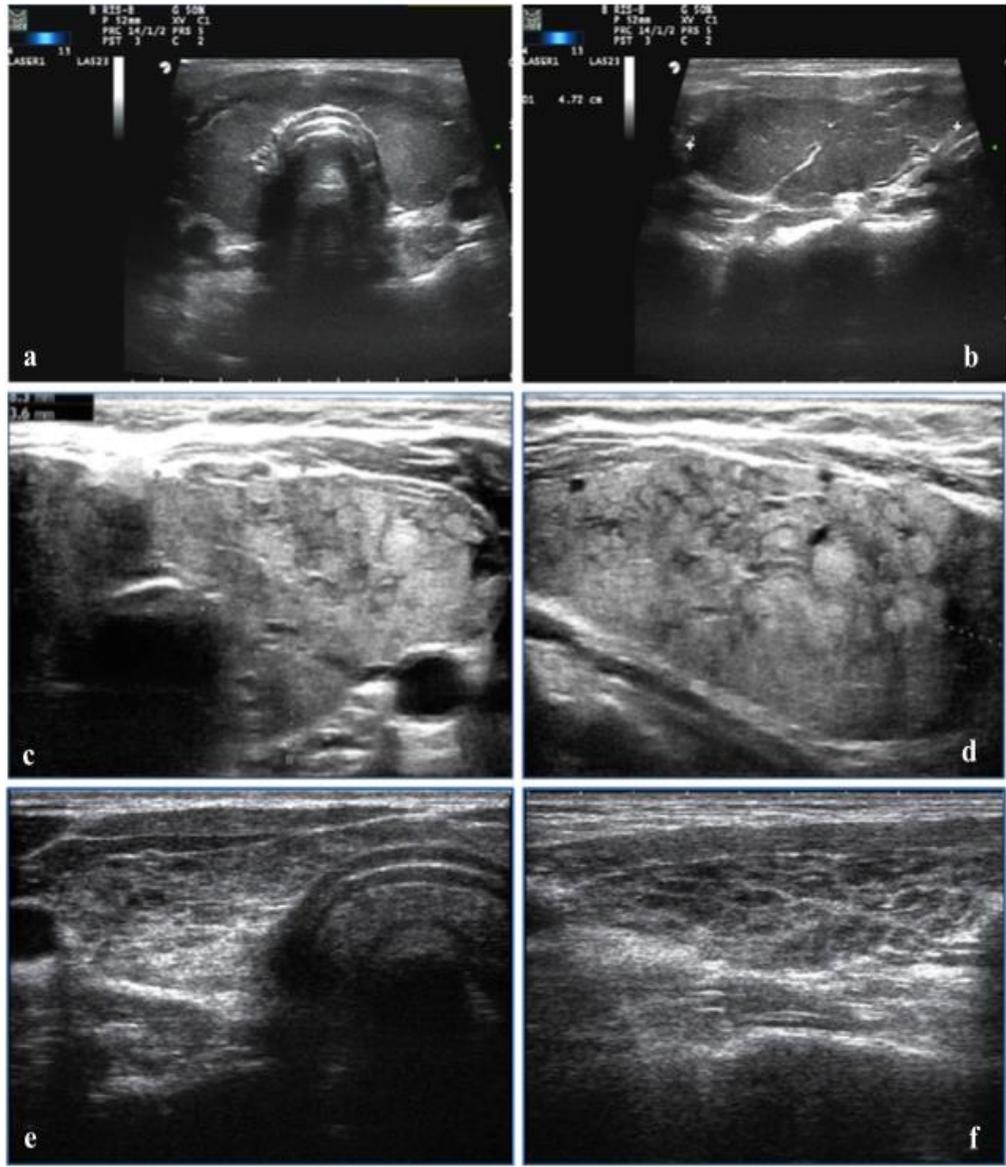
## CRITERI MAGGIORI (2/3)

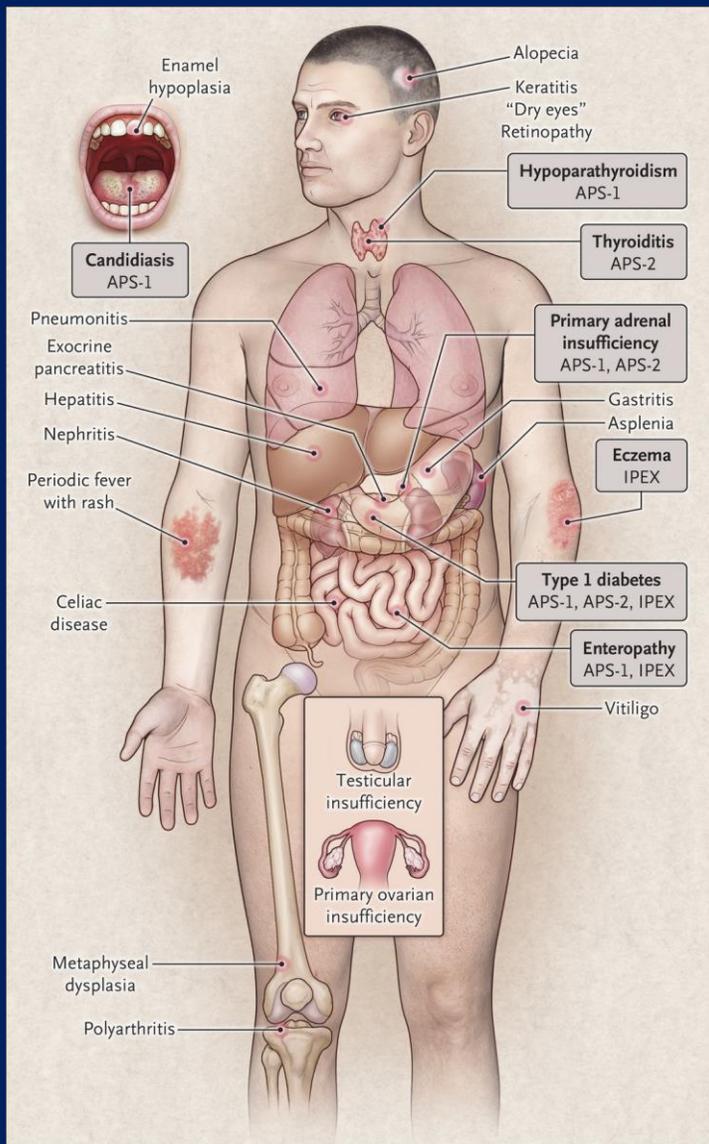
- Alterazione tirormonemia (TSH aumentato +/- ormoni ridotti)
- Presenza autoanticorpi (ATPO e ATG)
- Ecografia compatibile

| TSH       | AutoAb   | Ecografia   |
|-----------|----------|-------------|
| Aumentato | Presenti | Compatibile |
| Aumentato | Presenti | Normale     |
| Normale   | Presenti | Compatibile |
| Aumentato | Negativi | Compatibile |

## CRITERI MINORI (1 maggiore + minori)

- Altre malattie autoimmunitarie associate – anemia perniziosa, malattia celiaca, LES, morbo di Addison, vitiligine
- Familiarità





## Classification and Characteristics of Autoimmune Polyendocrine Syndromes.

**Table 1. Classification and Characteristics of Autoimmune Polyendocrine Syndromes.\***

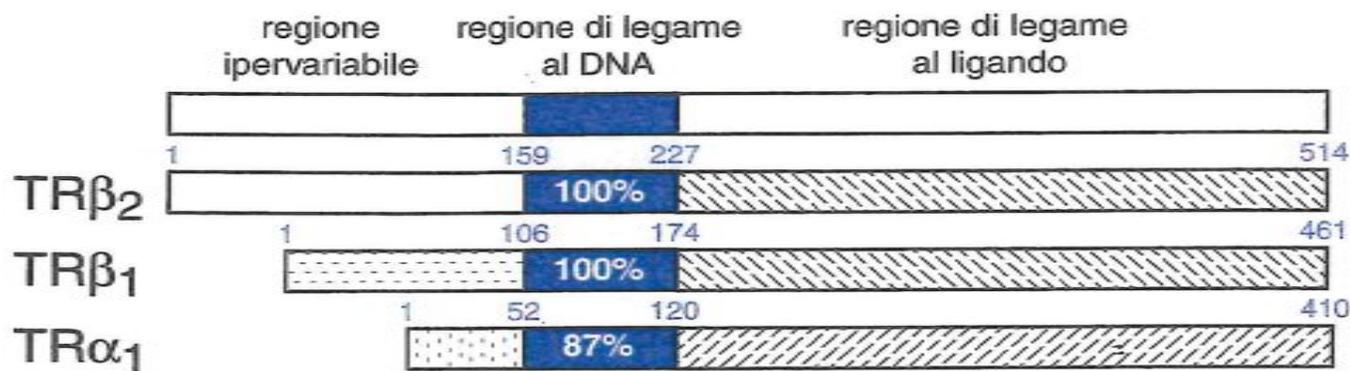
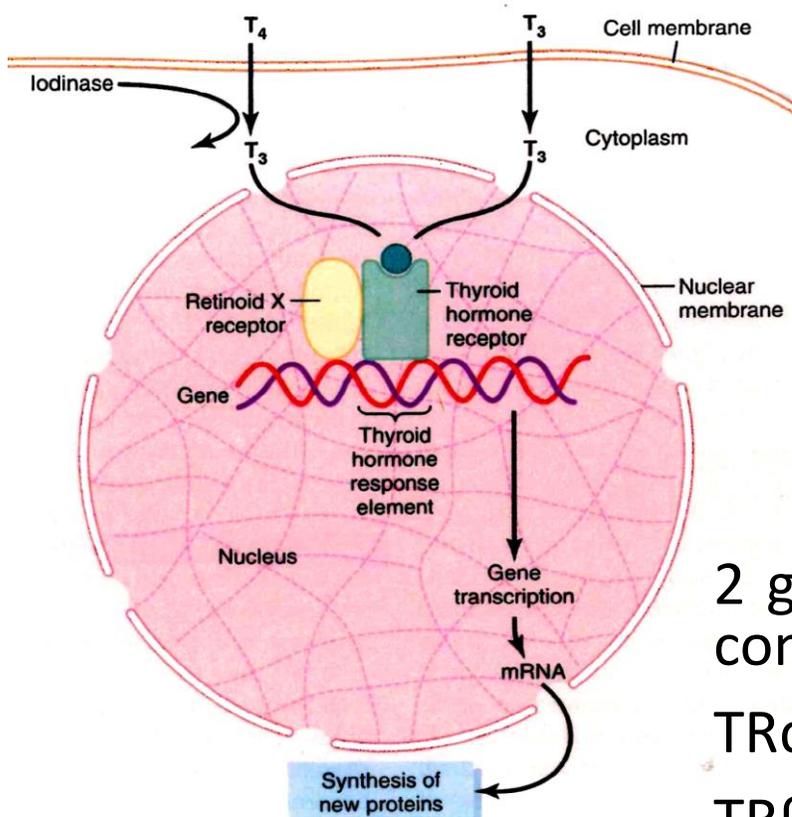
| Characteristic                   | APS-1   | APS-2   | IPEX  |
|----------------------------------|---|---|---|
| Main manifestations              | Addison's disease, hypoparathyroidism, chronic mucocutaneous candidiasis  | Addison's disease, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes                          | Autoimmune enteropathy, neonatal type 1 diabetes, eczema  |
| Other, associated manifestations | Primary ovarian insufficiency, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes, gastritis, enteritis with malabsorption, hepatitis, pancreatitis, pneumonitis, nephritis, vitiligo, alopecia, nail dystrophy, enamel hypoplasia, keratitis, retinitis | Autoimmune gastritis, alopecia, vitiligo, celiac disease, primary ovarian insufficiency | Autoimmune thyroid disease, hemolytic anemia, thrombocytopenia                                    |
| Typical age at onset             | Childhood, adolescence  | Adolescence to adulthood  | Infancy   |
| Prevalence                       | 1:100,000   | 1:1000  | 1:1,000,000   |
| Treatment                        | Hormone replacement, antifungal therapy, immunosuppressive therapy for hepatitis, malabsorption, nephritis, pneumonitis, keratitis  | Hormone replacement   | Hormone replacement, bone marrow transplantation  |
| Complications, including death   | Adrenal and hypocalcemic crises, cancer in mouth and esophagus  | Adrenal crisis, complications of diabetes   | Infections  |
| Genes and mode of inheritance    | <i>AIRE</i> , autosomal recessive and dominant  | Polygenic: MHC and others   | <i>FOXP3</i> , X-linked   |
| Immune phenotype                 | Autoantibodies against interferon- $\omega$ and interferon- $\alpha$ (>95%), organ-specific intracellular proteins  | Autoantibodies against 21-hydroxylase, GAD65, IA-2, thyrotropin receptor, TPO           | Autoantibodies against GAD65, lymphocytosis, eosinophilia, overproduction of cytokines, hyper IgE |

\* *AIRE* denotes autoimmune regulator; APS-1 autoimmune polyendocrine syndrome (APS) type 1; APS-2 APS type 2; *FOXP3* forkhead box P3; GAD65 glutamic acid decarboxylase 65; IA-2 islet antigen 2; IPEX X-linked immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy; MHC major histocompatibility complex; and TPO thyroid peroxidase.

# Tiroidite di Hashimoto (3)

- LEVOTIROXINA
- Terapia per la tiroidite di Hashimoto con ipotiroidismo
- Terapia fisiologica perché T4 viene convertito in T3 dalle deiodasi (come avviene di norma)
- Assunzione della terapia al mattino a stomaco vuoto (almeno 30 minuti prima di colazione) – minor variazioni
- Dose 1.6-1.8 ug/Kg peso
- Cominciare con dosi più basse ed incrementare più lentamente negli anziani/cardiopatici
- Necessario attendere almeno 6 settimane prima di rivalutare la tiromonemia
- NO TIROIDE SECCA T3:T4 =3:1 (vs fisiologia T3:T4=1:15)

# Resistenza ormoni tiroidei - RTH (1)



2 geni - $\alpha$  e  $\beta$ - codificano per TR (recettori ormoni tiroidei), che comprendono 3 proteine TR $\alpha$ 1 TR $\beta$ 1 TR $\beta$ 2.

TR $\alpha$ 1 cervello, muscolo scheletrico, cuore polmoni, tratto GI, BAT

TR $\beta$ 1 espresso ubiquitariamente soprattutto rene e fegato

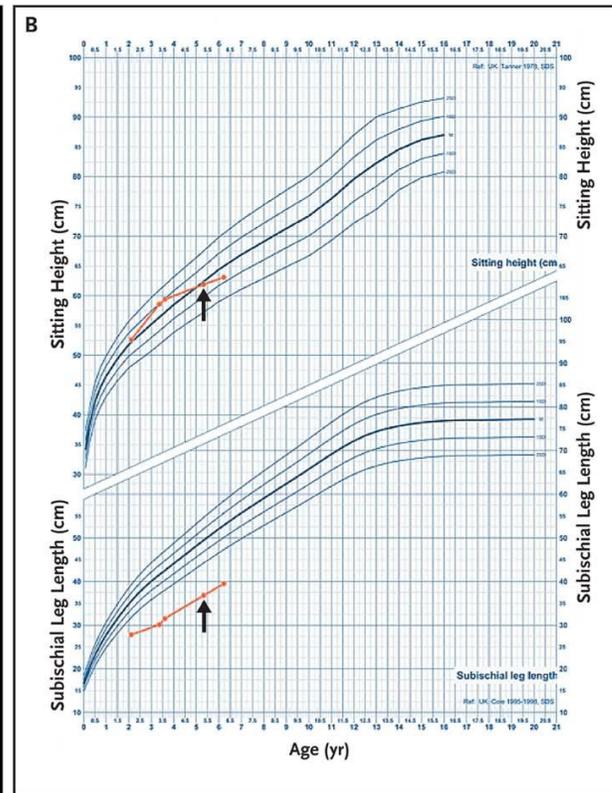
TR $\beta$ 2 espresso ipotalamo-ipofisi, coclea, retina

## Resistenza ormoni tiroidei -RTH (2)

- La maggior parte dei pazienti con RTH hanno mutazione del gene *TRβ*, prevalenza 1:50.000, trasmissione AD.
- La prima descrizione della sindrome risale al 1967, 3 bambini con sordità, ritardata crescita e maturazione ossea, tachicardia, gozzo, aumento ormoni tiroidei, uptake <sup>131</sup>I
- Alterazione del feedback (mediato da TRβ2) per cui aumentano TSH fT3 fT4
- Coesistenza manifestazioni ipotiroidismo e ipertiroidismo
- Associazione disordine iperattività e deficit di attenzione (ADHD) per eccesso ormoni tiroidei al cervello – recettore TRα
- Di recente è stata descritta mutazione gene *TRα*

A 6-year-old girl of white European origin, born to unrelated parents, presented with growth retardation. At the age of 18 months, her height had been 79 cm (10th percentile), and the deficit had persisted (Fig. 1A, and Fig. 1 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org). The child also had decreased subischial leg length with a normal sitting height, indicating that the growth deficit affected the lower segment of her body (Fig. 1B). Tooth eruption had been delayed; she had no teeth at 12 months of age, only eight deciduous teeth at 26 months, and no secondary dentition at the age of 6 years. Her weight for age (23.2 kg) was 1.0 SD above average (Fig. 1 in the Supplementary Appendix), resulting in a borderline-high body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 23.5. Severe constipation was noted after weaning at 7 months, with infrequent bowel movements (every 3 to 7 days), despite combination laxative therapy with senna and macrogol. Mild hypermobility and ligamentous laxity was present in the ankle and knee. Muscle tone was reduced with normal power but with impairment in gross and fine motor coordination, resulting in a slow, broad-based gait, clumsiness, and difficulty with fine motor skills, including an inability to write or draw. Her affect was placid, with slow, monotonous speech, but with no receptive or expressive deficit. Neuropsychological assessment showed restricted adaptive behavior (Adaptive Behavior Assessment System standard score, 63; 0.7th percentile) and significant impairments in selected cognitive domains, with a standard score for visuoperceptual

## A Mutation in the Thyroid Hormone Receptor Alpha Gene



Bochukova E et al. N Engl J Med 2012;366:243-249

Table 1. Biochemical and Metabolic Measurements in the Patient.\*

| Variable                                  | Baseline | After Thyroxine Treatment | Reference Values |
|---|----------|---------------------------|------------------|
| Thyroxine (μg/dl)                         |          |                           |                  |
| Total                                     | 3.3      | 10.6                      | 7.4–12.1†        |
| Free                                      | 0.5      | 1.5                       | 0.8–1.7‡         |
| Triiodothyronine                          |          |                           |                  |
| Total (ng/dl)                             | 155      | 260                       | 130–221†         |
| Free (ng/dl)                              | 0.4      | 0.7                       | 0.3–0.5‡         |
| Reverse (ng/ml)                           | 0.07     | 0.2                       | 0.21–0.37†       |
| Thyroid-stimulating hormone (mU/liter)    | 1.04     | <0.03                     | 0.8–6.2‡         |
| Sex hormone-binding globulin (nmol/liter) | 146      | 131                       | 20–81†           |
| Insulin-like growth factor 1 (ng/ml)      | 59       | 96                        | 67–257†          |
| Pulse (bpm)§                              | 71       | 69                        |                  |
| Blood pressure (mm Hg)§                   | 82/51    | 77/43                     |                  |
| Basal metabolic rate (MJ/day)¶            | 3.49     | 4.08                      | 4.06             |

D1 regolati da TRα - ↑ TRαPV mice  
 D3 regolati da TRα - ↓ TRαPV mice

# Consumptive hypothyroidism

## SEVERE HYPOTHYROIDISM CAUSED BY TYPE 3 IODOTHYRONINE DEIODINASE IN INFANTILE HEMANGIOMAS

STEPHEN A. HUANG, M.D., HELEN M. TU, PH.D.,  
 JOHN W. HARNEY, M.S., MARIA VENIHAKI, PH.D.,  
 ATUL J. BUTTE, M.D., HARRY P.W. KOZAKEWICH, M.D.,  
 STEVEN J. FISHMAN, M.D., AND P. REED LARSEN, M.D.

