

IPOTIROIDISMO

LEZIONE 2

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, ¹³¹-iodio, farmaci: tionamidi, iodio, citochine, litio, amiodarone, ICPI)

Tireopatie autoimmuni (Hashimoto)

Tireopatie non autoimmuni (De Quervain)

Carenza iodica

SECONDARIO o CENTRALE

Ipotalamico

Ipofisario

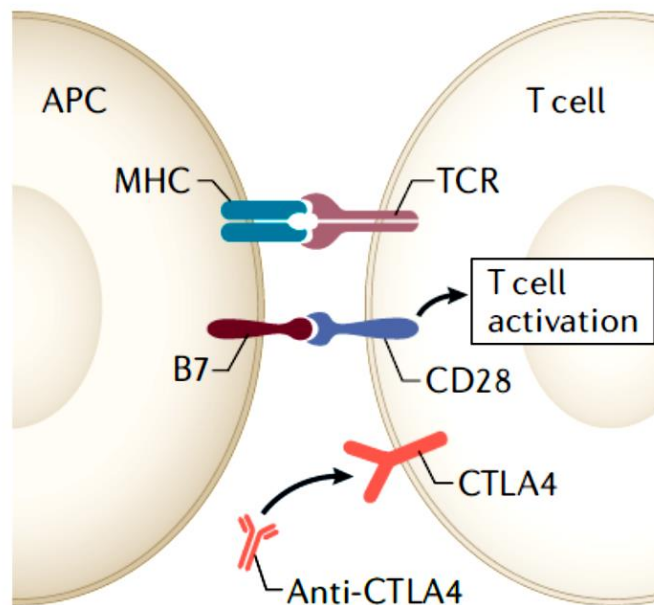
Iatrogeno: somatostatina dopamina GC (inibizione TSH)

PERIFERICO – ALTRE CAUSE

Consumptive hypothyroidism

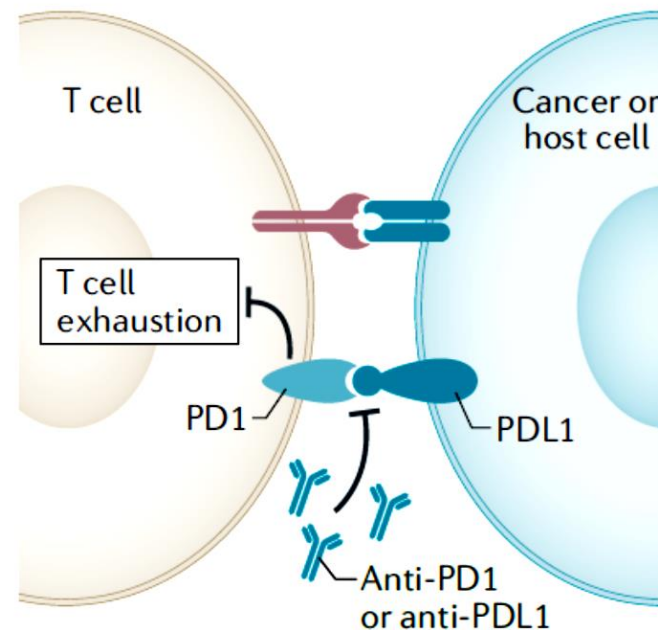
Resistenza all'azione degli ormoni tiroidei

a T cell-APC contact

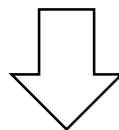


IPILIMUMAB

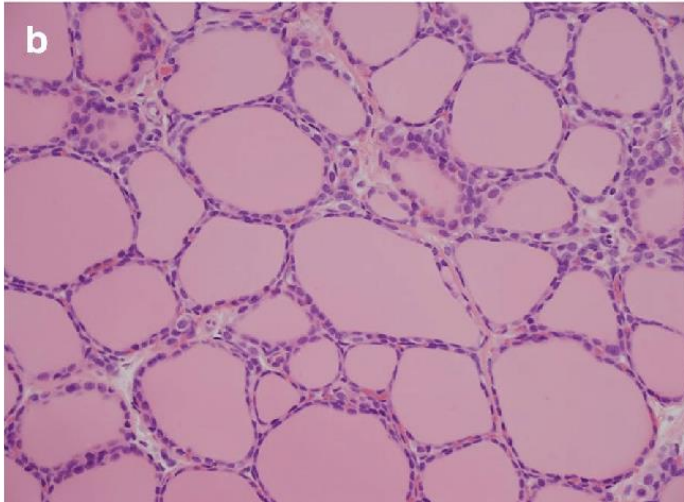
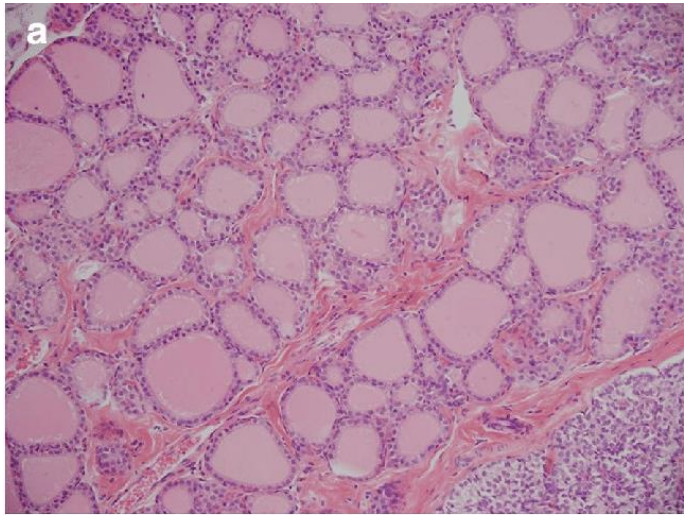
b T cell-cancer or host cell contact



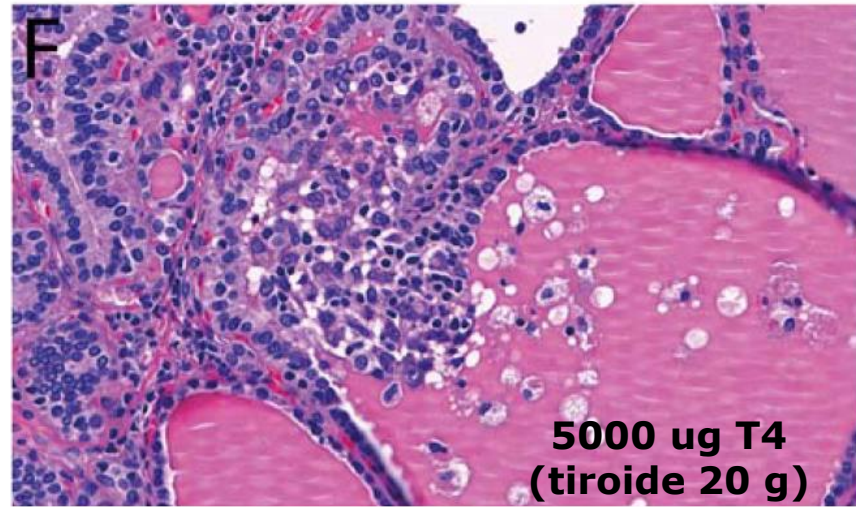
Anti-PD1
NIVOLUMAB
PEMBROLIZUMAB



Perdita della tolleranza del self
Disordini autoimmuni o irAE *immune-related adverse events*

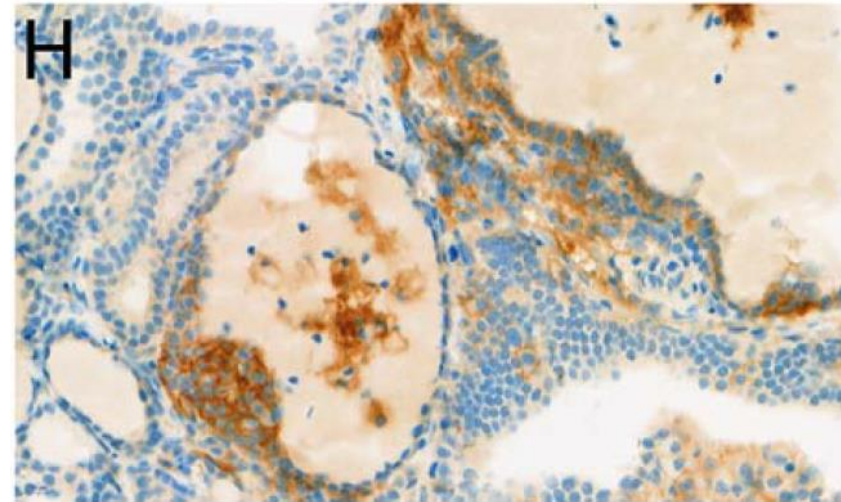


TIROIDE NORMALE



**DISTRUZIONE
FOLLICOLO**

**5000 ug T4
(tiroide 20 g)**



CELLULE PD1+

NIVOLUMAB-induced thyroiditis

Manifestazioni cliniche dell'IPOTIROIDISMO

- APPARATO CARDIOVASCOLARE:
- METABOLISMO PROTEICO GLUCIDICO LIPIDICO:
- SISTEMA NERVOSO (e SISTEMA NERVOSO AUTONOMO):
- APPARATO RESPIRATORIO:
- CUTE:
- 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 O₂ e CO₂ centri respiratori insufficienza respiratoria
- CUTE: 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 della 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

Diagnosi e 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	> $\mu\text{UI/mL}$	0.40 - 4.00
-----	------	---------------------	-------------



dosaggio FT4 (+/-FT3)

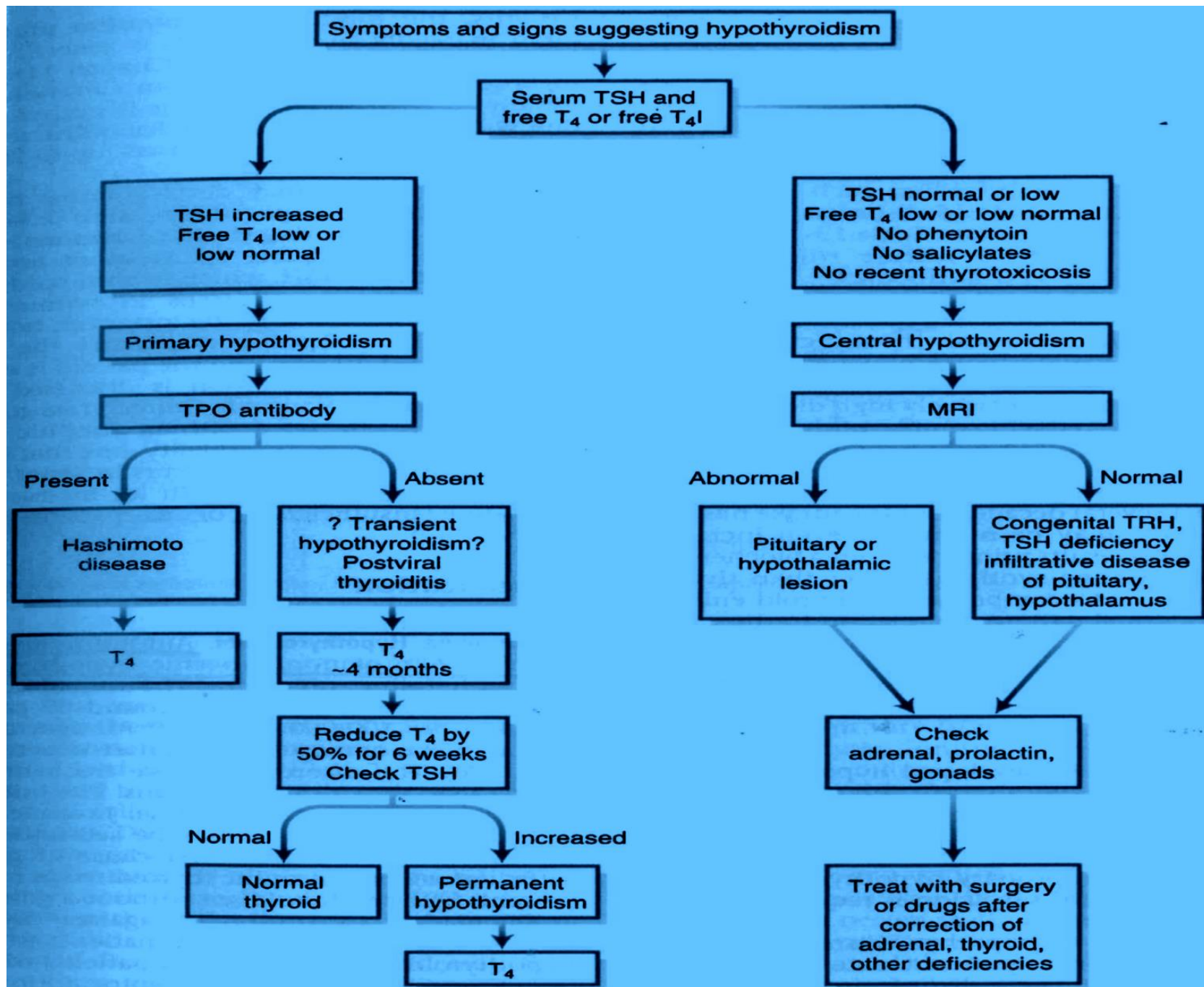


FT3	2.7	pg/mL	2.0 - 4.5
FT4	7.8	pg/mL	5.6 - 12.0
TSH	6.69	> $\mu\text{UI/mL}$	0.40 - 4.00

=Ipotiroidismo subclinico

FT3	1.5	< pg/mL	2.0 - 4.5
FT4	<2.5	pg/mL	5.6 - 12.0
TSH	40.32	> $\mu\text{UI/mL}$	0.40 - 4.00

=Ipotiroidismo clinico o manifesto



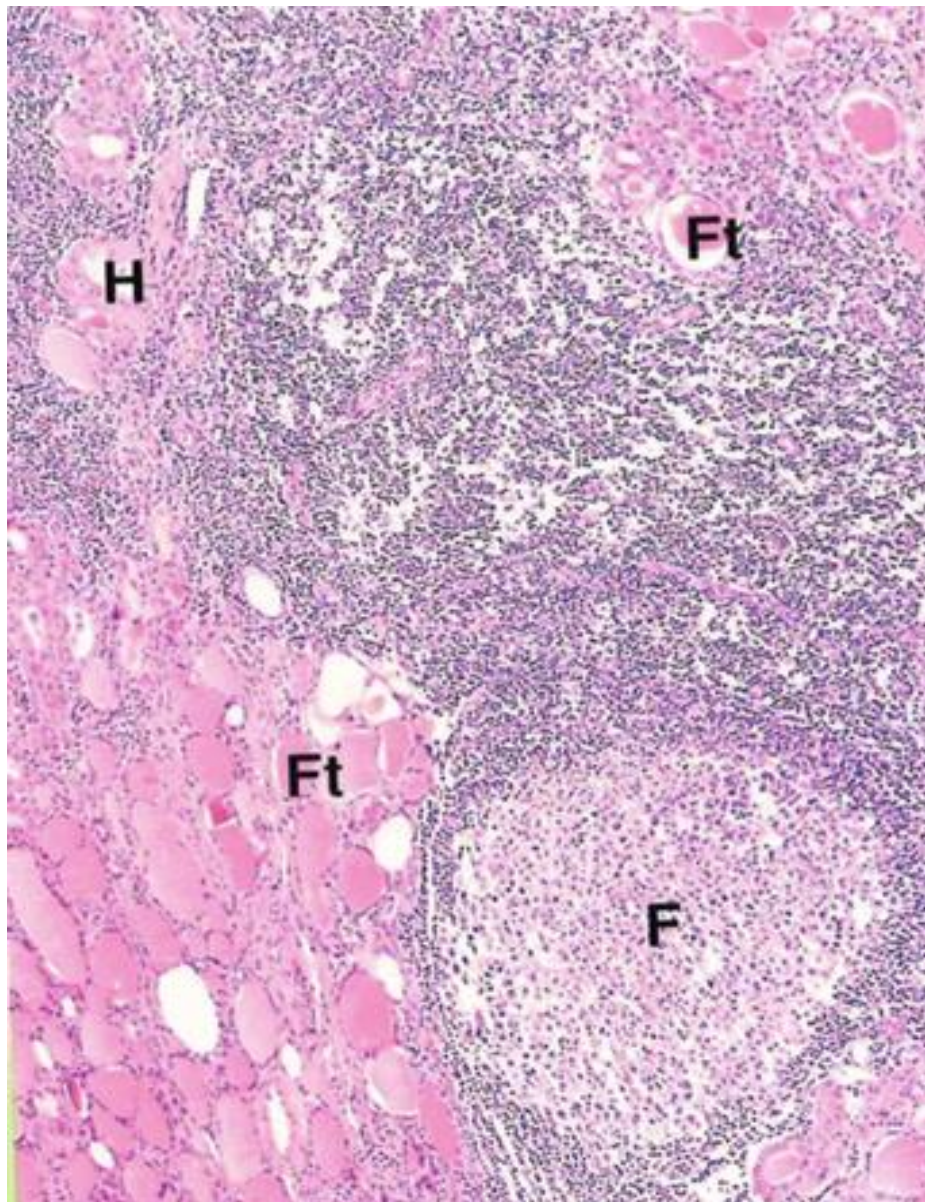
Forme specifiche di IPOTIROIDISMO

Tiroidite di Hashimoto (1)

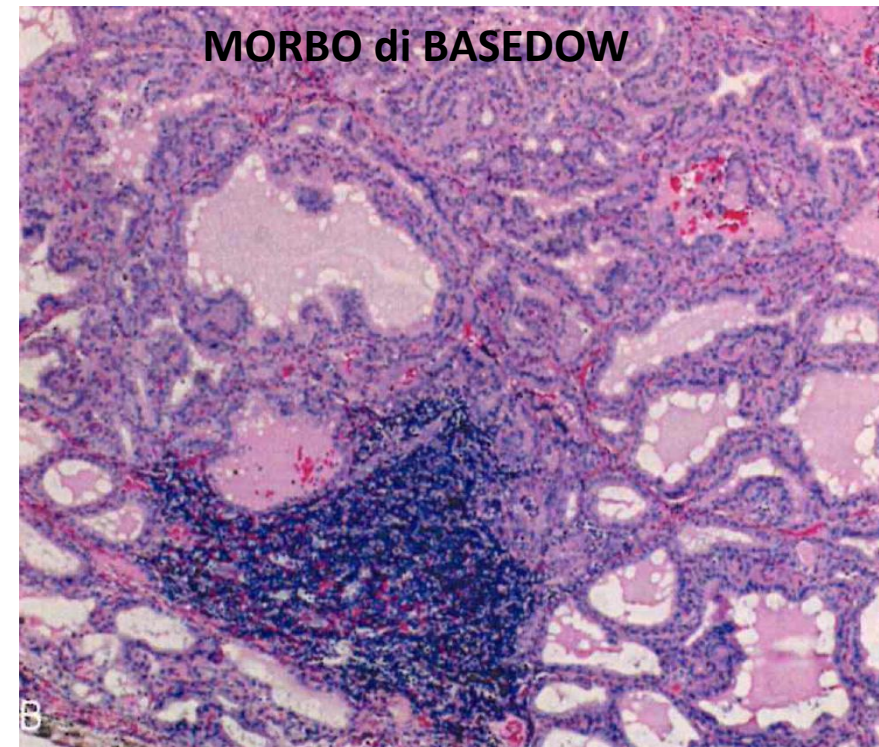
- Causa più frequente di ipotiroidismo primario nelle aree con normale apporto iodico. Età di insorgenza 40-60 anni. Incidenza: 80/100.000 uomini/aa; 350/100.000 donne/aa.
- Alla base della tiroidite autoimmune vi è la formazione di un **infiltrato linfocitario costituito da linfociti T CD8+ citotossici**, 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)

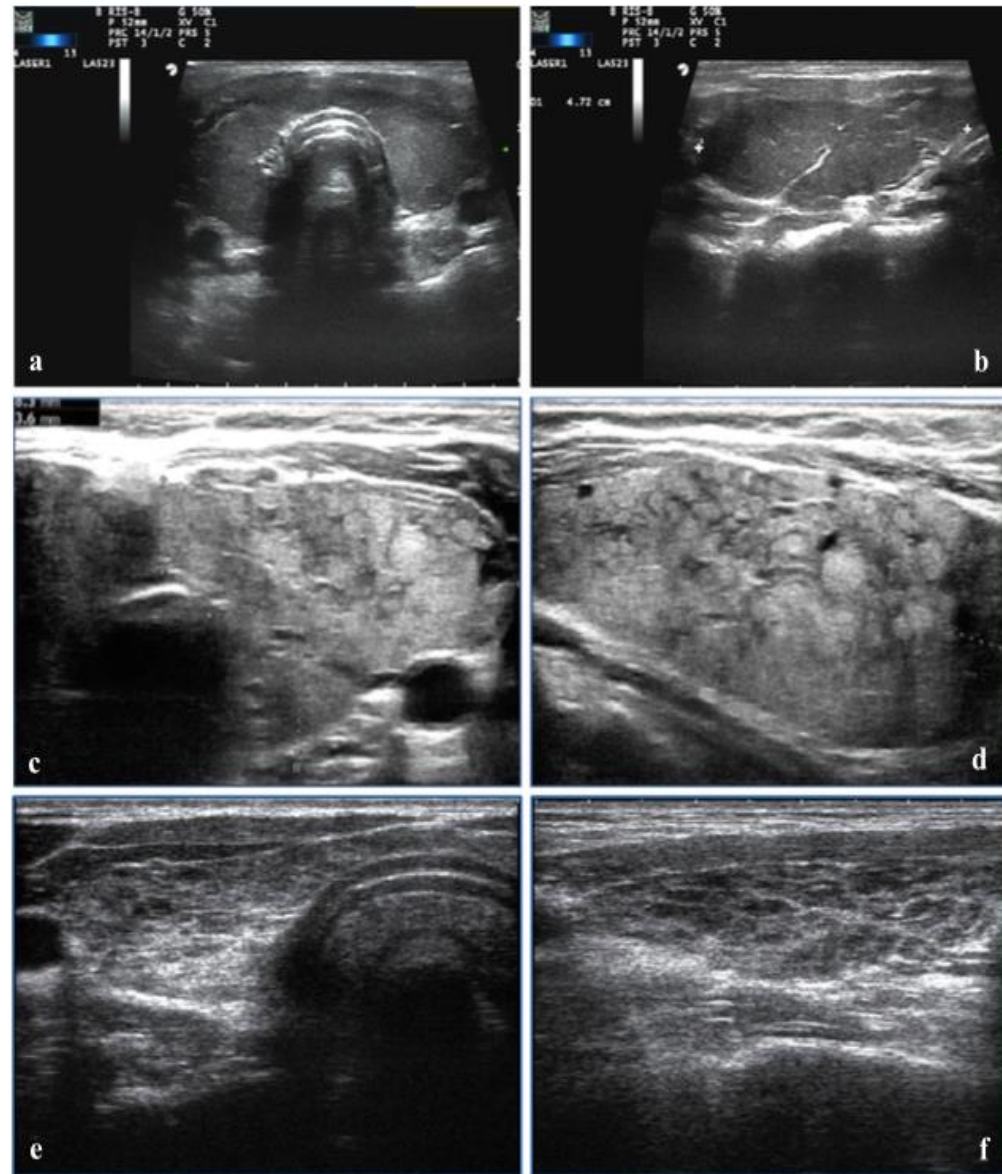
CRITERI MAGGIORI (2/3)

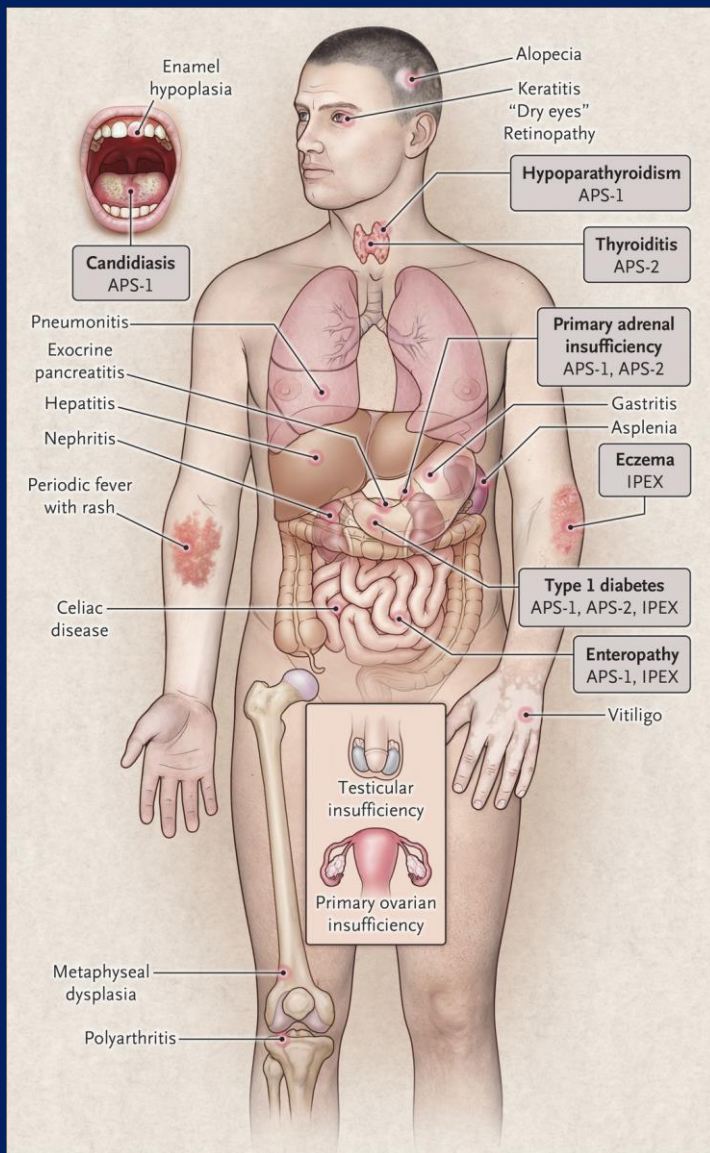
- Alterazione tiormonemia (TSH aumentato +/- ormoni ridotti)
- Presenza autoanticorpi (ATPO e ATG)
- Ecografia compatibile

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.*

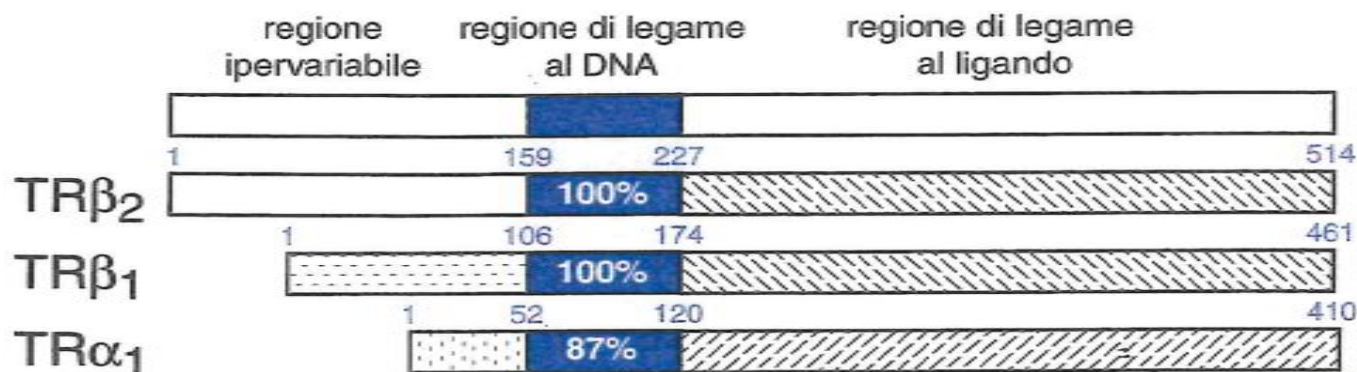
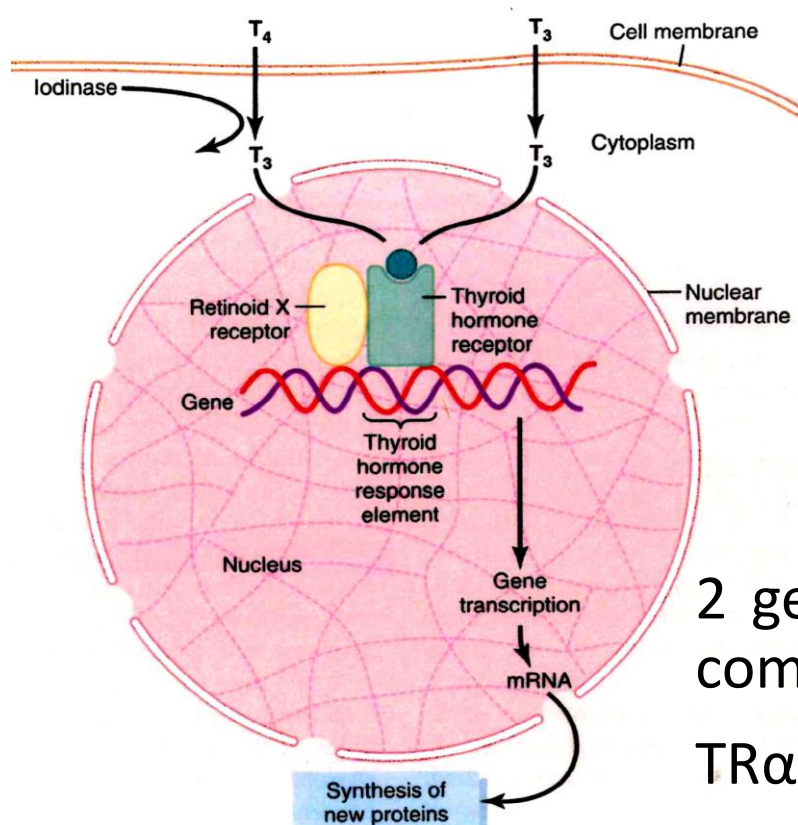
Characteristic	APS-1	APS-2	IPEX
Main manifestations	Addison's disease, hypoparathyroidism, chronic mucocutaneous candidiasis	Addison's disease, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes	Autoimmune enteropathy, neonatal type 1 diabetes, eczema
Other, associated manifestations	Primary ovarian insufficiency, 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- ω and interferon- α (>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 tiormonemia
- NO TIROIDE SECCA T3:T4 =3:1 (vs fisiologia T3:T4=1:15)

Resistenza ormoni tiroidei - RTH (1)



2 geni - α e β - 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)

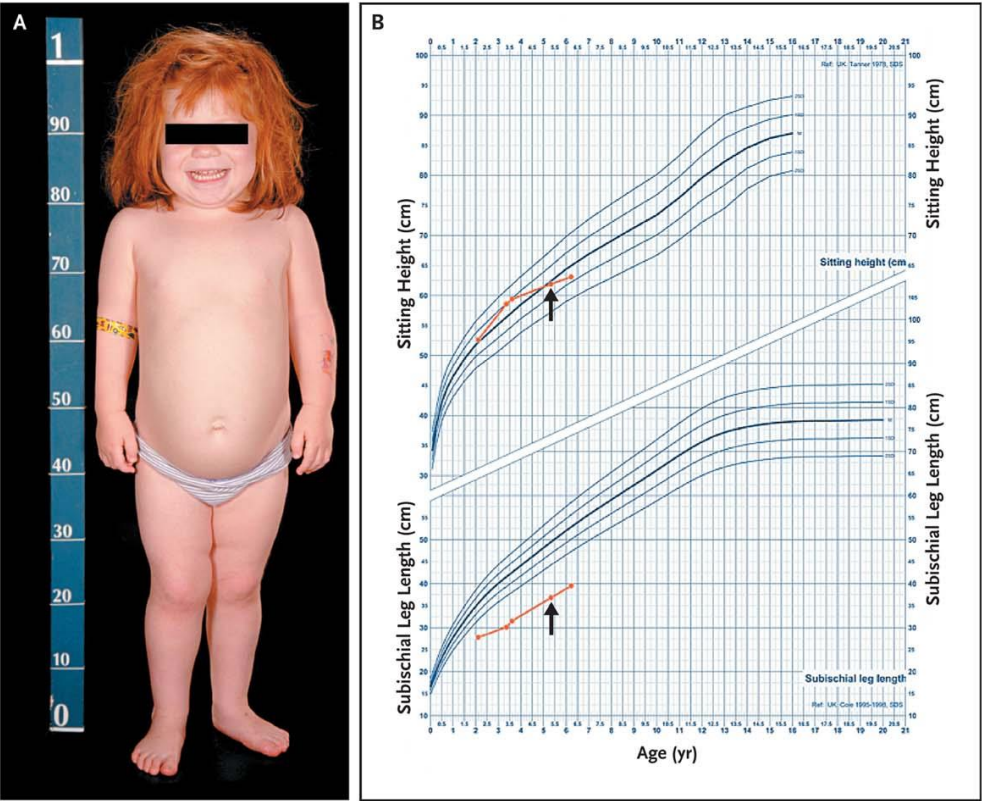
- La maggior parte dei pazienti con RTH hanno mutazione del gene *TRβ*, prevalenza 1:50.000, trasmissione AD.
- La prima descrizione della sindrome risale al 1967, 3 bambini con sordità, ritardata crescita e maturazione ossea, tachicardia, gozzo, aumento ormoni tiroidei, uptake ¹³¹I
- Alterazione del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

CASE REPORT

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 visuo perceptual

BRIEF REPORT

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. KOZAKIEWICH, M.D.,
STEVEN J. FISHMAN, M.D., AND P. REED LARSEN, M.D.

