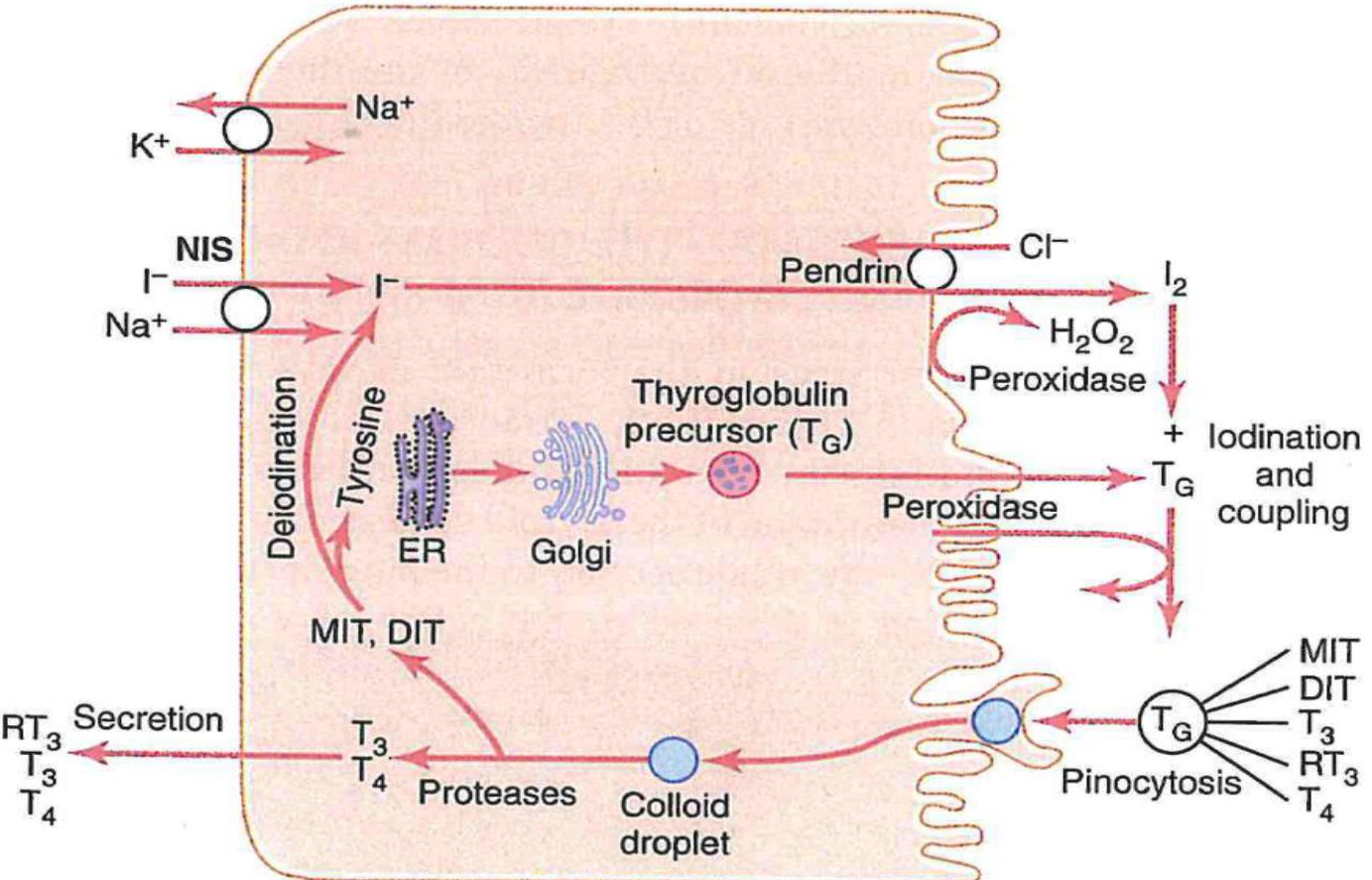
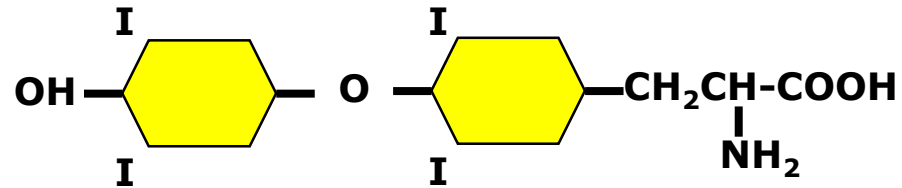


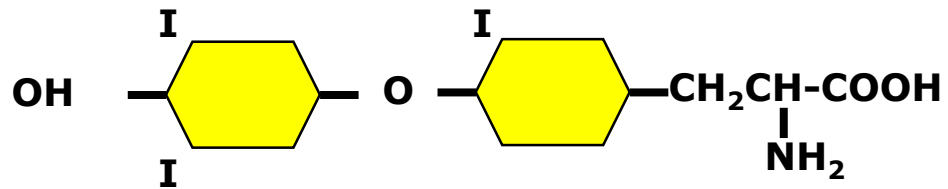
L'unità funzionale della tiroide



Gli ormoni tiroidei



3,5,3I,5I – TETRAIODOTIRONINA (tiroxina T₄)



3,5,3I – TRIIODOTIRONINA (T₃)

Ogni giorno la tiroide produce:

- **T4 85 ug**

T3 25 ug



- **T3 6.5 ug**

80% del T3 deriva dalla conversione periferica T4 in T3

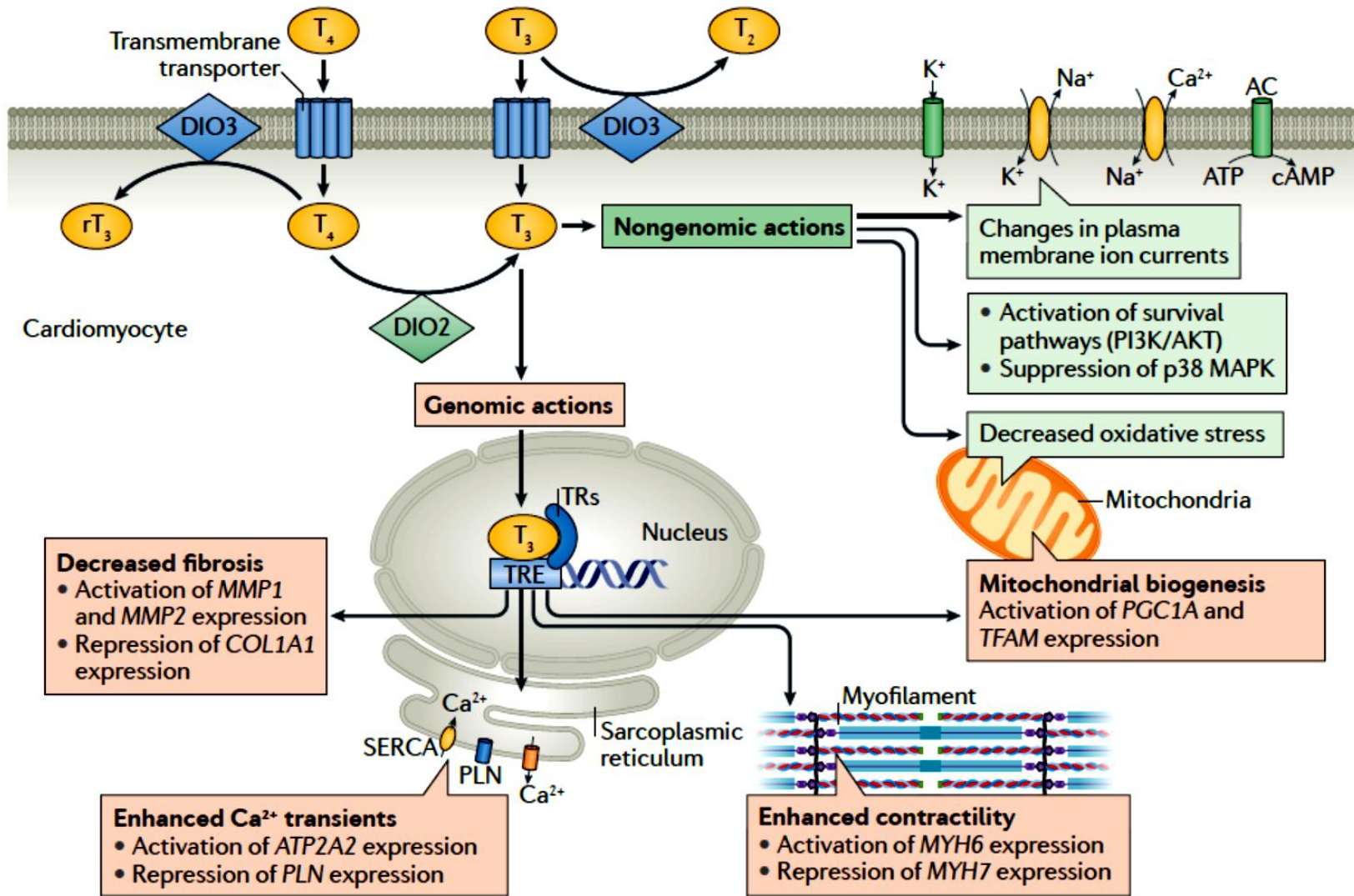


Figure 1 | Effect of thyroid hormones on the cardiomyocyte via genomic and nongenomic actions.

Regolazione dell'ormonogenesi

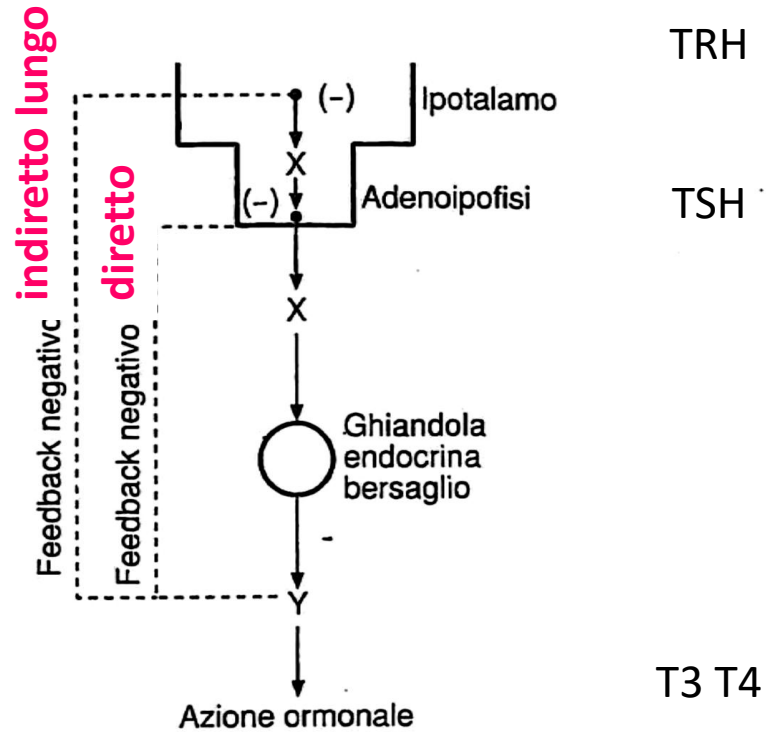
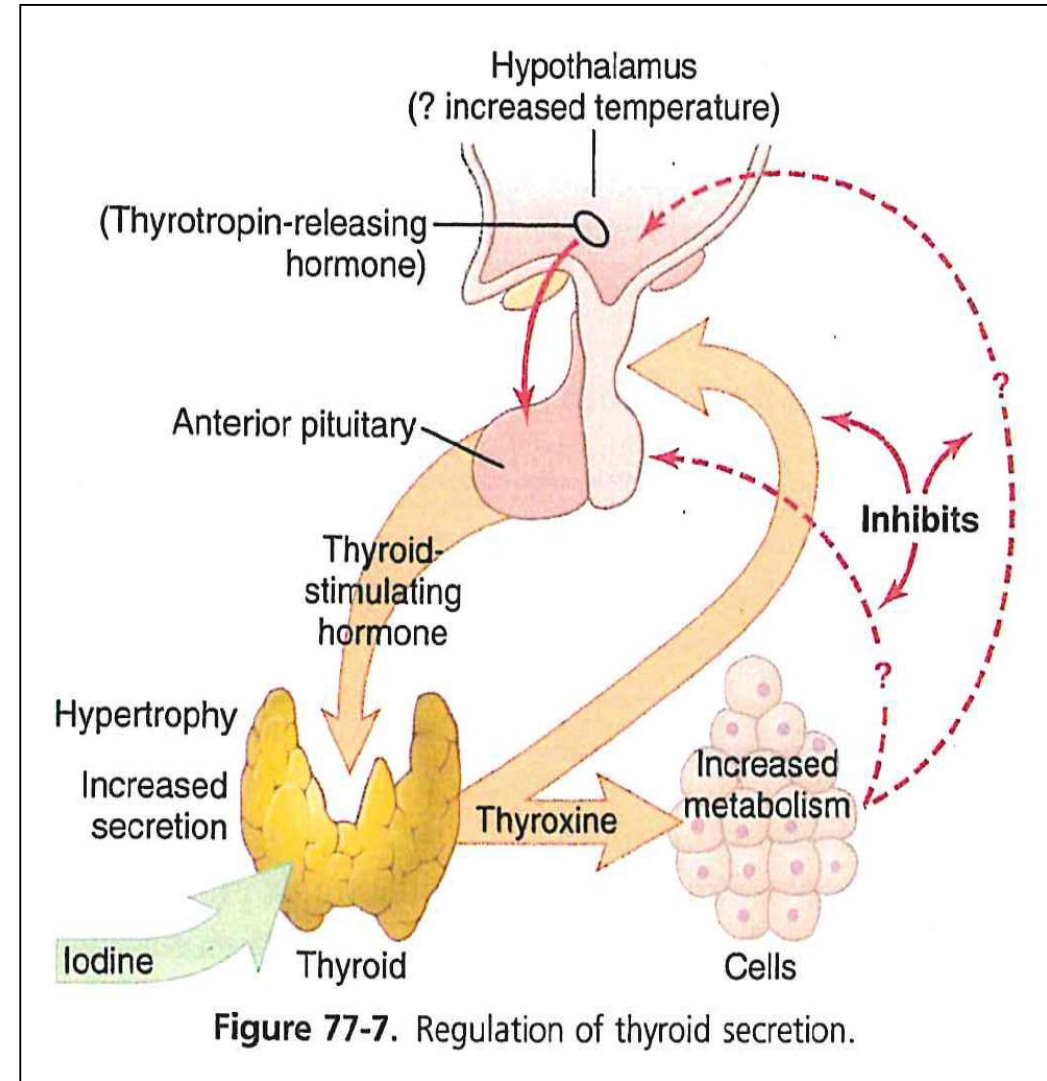


Figura 22-12 Rappresentazione schematica del feedback negativo indiretto lungo posto a confronto con il feedback negativo diretto della figura 22-11. X rappresenta l'ormone adenoipofisario trofico sulla ghiandola endocrina bersaglio e Y è l'ormone circolante secreto dalla ghiandola bersaglio. Z è il fattore adenoipofisiotropo ipotalamico che controlla l'adenoipofisi. (J. Lee e J. Laycock, op. cit).



Regolazione dell'ormonogenesi

- Lo iodio è l'elemento fondamentale per la sintesi degli ormoni tiroidei
- Il fabbisogno di iodio è di circa **150** µg e **aumenta in gravidanza e allattamento fino a 220-250 µg** per aumentata clearance renale e per il comparto materno-fetale e per l'aumento della captazione dello iodio nella ghiandola mammaria dove è espresso il NIS.
- Al di sotto dei 60 µg /die si sviluppa **gozzo** e se i meccanismi di compenso non bastano **ipotiroidismo**: si riducono i livelli ormonali ed aumenta il TSH, aumenta il NIS, aumenta la captazione di iodio, aumenta la scissione della tireoglobulina con rilascio preferenziale T3. **Il maggior impatto della iodocarenza è durante la vita fetale/infanzia: complicanze materno-fetali, alterato sviluppo cognitivo fino al cretinismo.**
- Metodi di iodoprofilassi: sale iodato, iodazione delle acque, olio iodato, panificazione iodata, addizione di iodio ai mangimi per animali

Tireotossicosi e Ipertiroidismo

- **TIREOTOSSICOSI** è una condizione caratterizzata da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti e si associa ad un quadro clinico legato ai loro effetti a livello tissutale.
- **IPERTIROIDISMO** definisce quelle forme di tireotossicosi in cui l'eccesso di ormoni tiroidei in circolo deriva da una effettiva iperproduzione ormonale da parte della ghiandola tiroide.

Pertanto si distinguono forme di **tireotossicosi associate ad ipertiroidismo** da forme **di tireotossicosi in cui non vi è ipertiroidismo**

EZIOLOGIA delle VARIE FORME di TIREOTOSSICOSI

TIREOTOSSICOSI con IPERTIROIDISMO = la tiroide produce più ormoni

FORME PRIMITIVE

Morbo di Basedow

Adenoma di Plummer o GMN tossico

Iperitiroidismo iodio-indotto «Effetto Jod-Basedow»

Iperitiroidismo congenito con mutazione attivante recettore TSH

FORME SECONDARIE

Aumentata secrezione di TSH (TSH-omi)

Resistenza agli ormoni tiroidei circolanti

Aumentata produzione di beta-hCG

TIREOTOSSICOSI senza IPERTIROIDISMO = la tiroide viene distrutta e rilascia ormoni

Aumentata liberazione per distruzione (Tiroidite subacuta, Hashitossicosi, tiroidite post-partum, tiroidite attinica, tireotossicosi da amiodarone di tipo 2)

Assunzione esterna di ormoni tiroidei o tireotossicosi factitia

Tessuto tiroideo ectopico (struma ovarii, metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo differenziato)

Manifestazioni cliniche della TIREOTOSSICOSI

- APPARATO CARDIOVASCOLARE: **tachicardia**, aumento della PAS, riduzione della PAD, soffio, 2-20% FA, se cardiopatia scompenso
- METABOLISMO PROTEICO GLUCIDICO LIPIDICO: riduzione masse muscolari, **perdita di peso**, IGT o diabete, riduzione colesterolo
- SISTEMA NERVOSO (e SISTEMA NERVOSO AUTONOMO): **nervosismo, tremori, aumento del tono adrenergico**
- MUSCOLO SCHELETRICO (e MUSCOLI RESPIRATORI): **astenia, no tolleranza sforzo fisico, dispnea**
- CUTE: **cute calda sudata**, eritema palmare, capelli sale e pepe
- TRATTO GASTROINTESTINALE: **diarrea**
- OSSO: **demineralizzazione ossea con aumentato rischio di fratture**
- FUNZIONE RIPRODUTTIVA: **oligomenorrea**

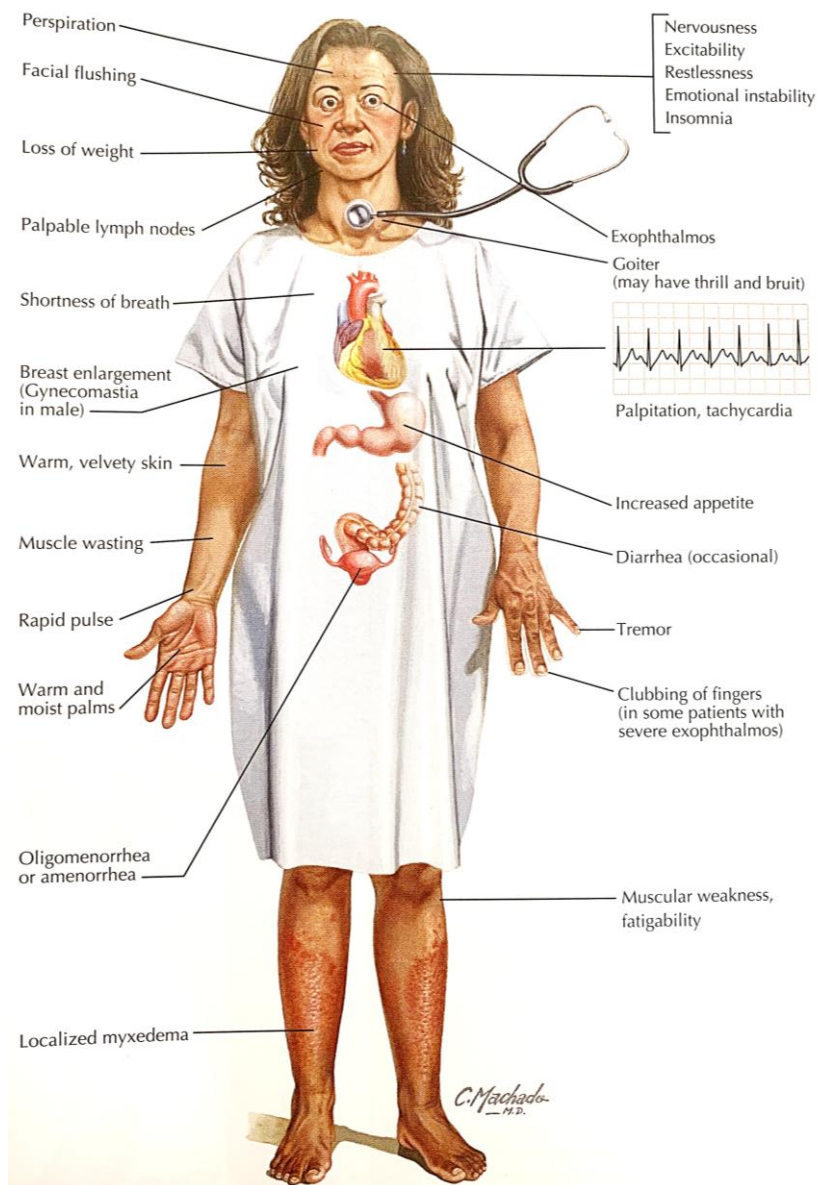


A 43-YEAR-OLD WOMAN PRESENTED WITH FATIGUE AND REPORTED A WEIGHT LOSS OF 22.5 KG (50 LB) DURING the previous 18 months. Physical examination revealed diaphoresis, cachexia, a resting heart rate of 110 beats per minute, and a diffusely enlarged, nontender thyroid gland. She also had lid retraction, mild proptosis, and conjunctival injection. The patient had been aware of a mass growing in the anterior neck for the previous 6 years and had more recently noted hair loss, heat intolerance, and a resting tremor. Thyrotropin levels were suppressed, at

Frequenza dei disturbi nel giovane e nell'anziano

	Giovane	Anziano
Astenia	61-84%	27-56%
Nervosismo	42-99%	20-38%
Confusione	0%	8-52%
Sudorazione	39-95%	0-38%
Intolleranza al caldo	49-92%	0-63%
Diarrea	43%	18%
Palpitazioni	89%	36-63%
Aumento dell'appetito	38-61%	0-36%
Calo dell'appetito	4%	32-36%
Perdita di peso	29-85%	35-83%
Tachicardia	96-100%	28-71%
Tremori	84-97%	8-55%
Fibrillazione atriale	0-10%	0-60%
Gozzo	94-100%	24-63%

ATTENZIONE! NON TUTTE LE TIREOTOSSICOSI HANNO LE STESSA MANIFESTAZIONI CLINICHE!



Nel morbo di Basedow all'esoftalmo, di solito bilaterale, si associano altri segni oculari:

- allargamento della rima palpebrale (*segno di Dalrymple*);
- rarità dell'ammiccamento (*segno di Stellwag*);
- tremori palpebrali ad occhi chiusi (*segno di Rosenbach*);
- mancata sinergia dei movimenti palpebrali e oculari, per cui resta libera una parte delle sclere allorché si fa rivolgere lentamente lo sguardo in basso (*segno di Graefe*);
- scosse di nistagmo laterale (in verità pseudo-nistagmo) nel movimento di lateralità dello sguardo (*segno di Sainton*);
- iperpigmentazione palpebrale (soprattutto di quella superiore);
- facile esauribilità nei movimenti di convergenza (*segno di Moebius*);
- la fronte non si corruga nello sguardo in alto (*segno di Jeffroy*).

Manifestazioni del morbo di Flajani-Basedow-Graves

Italian doctor Giuseppe Flajani; German doctor Karl Adolph von Basedow; Irish doctor Robert James Graves; English doctor Caleb Hillier Parry



TIREOTOSSICOSI da IPERTIROIDISMO
GOZZO
OFTALMOPATIA
(DERMOPATIA)

Esami di laboratorio per funzione ipotalamo-ipofisi-tiroide

TSH

RIDOTTO

TSH 0.03 < $\mu\text{UI/mL}$ 0.40 - 4.00



dosaggio FT4 (+/-FT3)



FT3 9.4 > pg/mL 2.0 - 4.5

FT4 45.1 > pg/mL 5.6 - 12.0

TSH 0.03 < $\mu\text{UI/mL}$ 0.40 - 4.00

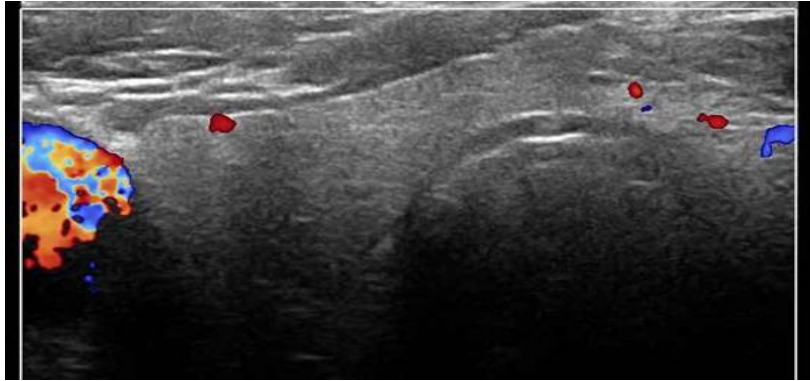
=Tireotossicosi/Ipertiroidismo clinico

FT3 2.7 pg/mL 2.0 - 4.5

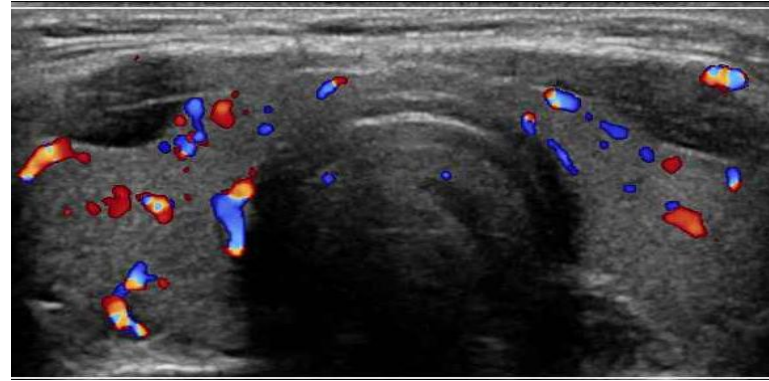
FT4 11.8 pg/mL 5.6 - 12.0

TSH 0.01 < $\mu\text{UI/mL}$ 0.40 - 4.00

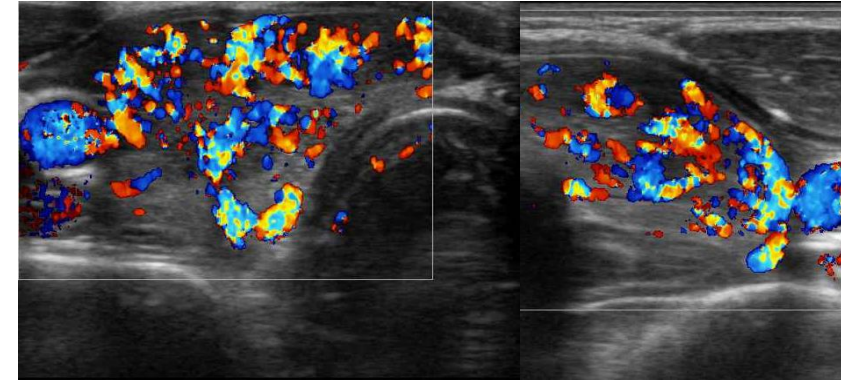
=Tireotossicosi/Ipertiroidismo subclinico o lieve



**TIREOTOSSICOSI SENZA
IPERTIROIDISMO**



NORMALE

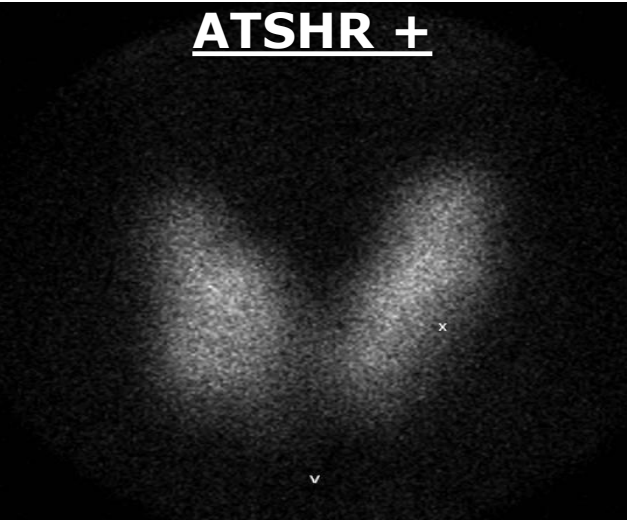


**TIREOTOSSICOSI CON
IPERTIROIDISMO**

**TIREOTOSSICOSI CON
IPERTIROIDISMO**



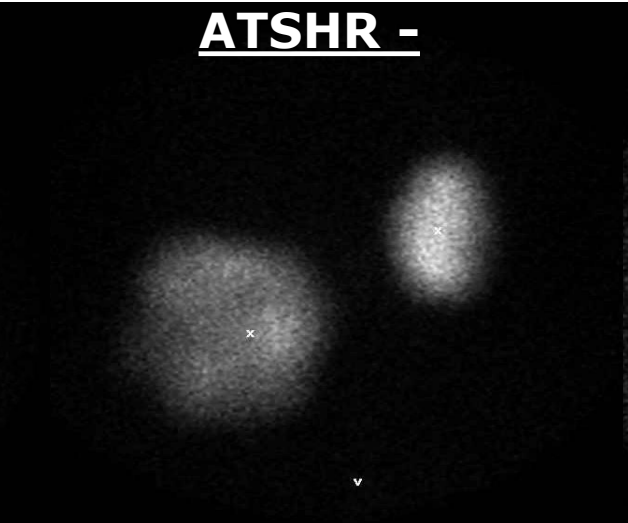
ATSHR +



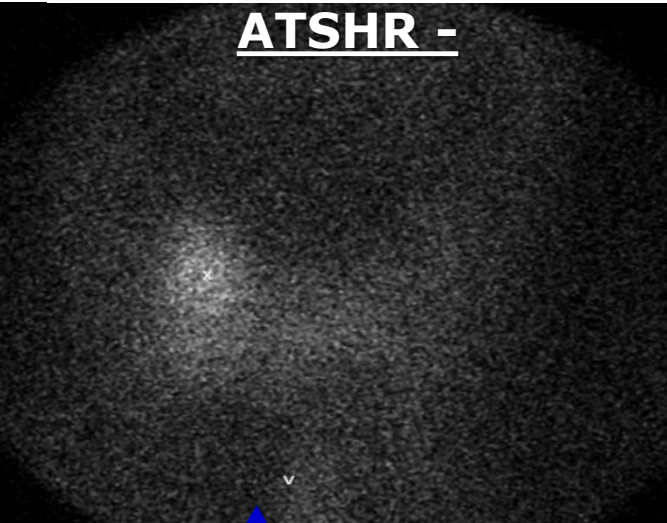
ATSHR -



ATSHR -



ATSHR -



TIREOTOSSICOSI SENZA
IPERTIROIDISMO

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, ¹³¹I-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

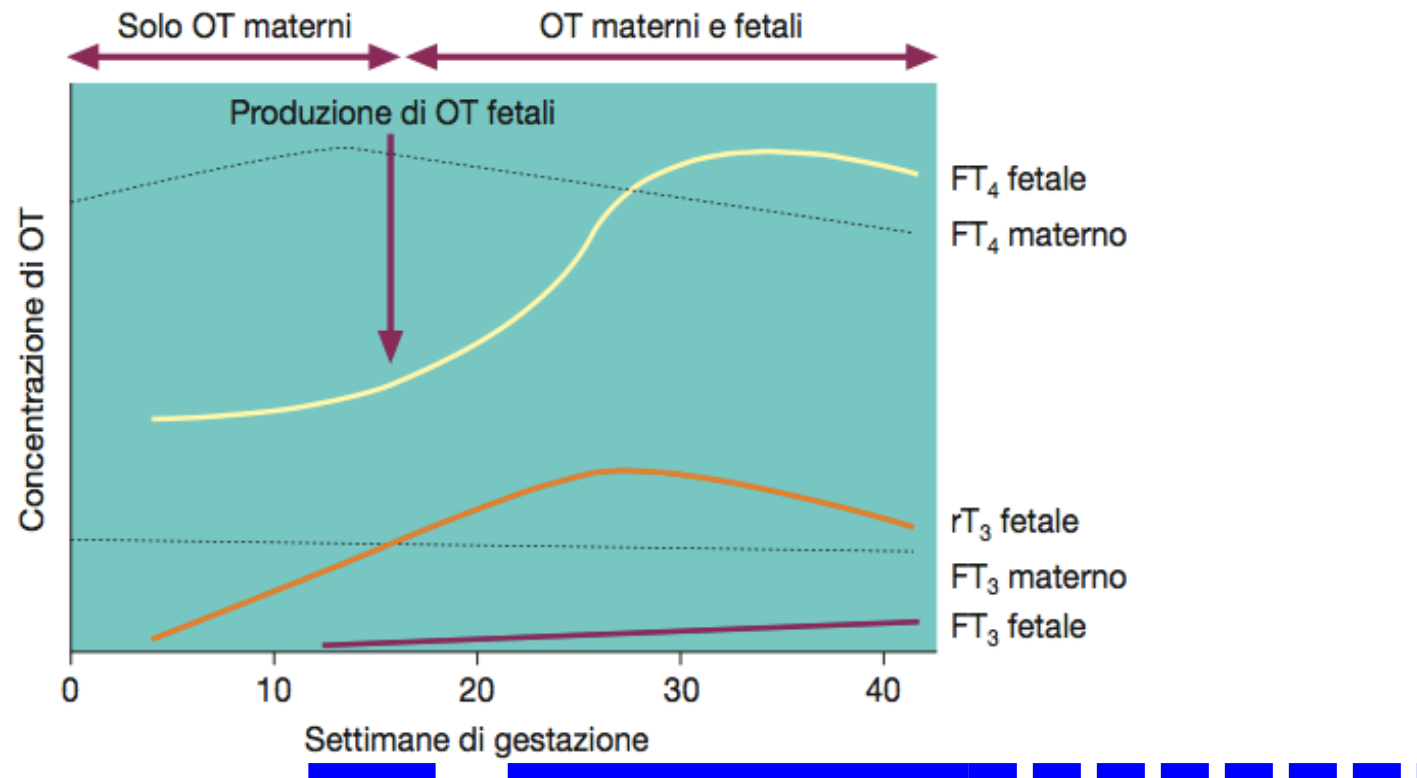
Consumptive hypothyroidism

Resistenza all'azione degli ormoni tiroidei

Manifestazioni cliniche dell'IPOTIROIDISMO

- APPARATO CARDIOVASCOLARE: riduzione pressione differenziale, bradicardia, versamento pericardico – cuore mixedematoso (cardiomegalia, alterazioni emodinamiche e ECG).
Trattamento: slantizzazione 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
- 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

Clinica dipende dall'età



Proliferazione neuronale

Proliferazione cellule gliali; arborizzazioni dendritiche; connessioni sinaptiche e mielinizzazione

Neonato/lattante (CRETINISMO)



IPOTIROIDISMO CONGENITO.

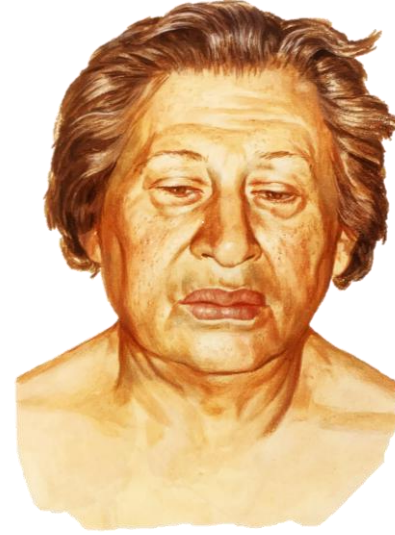
Dopo un paio di mesi dalla nascita compaiono la difficoltà di suzione, l'ittero prolungato, la macroglossia, la stipsi, le fontanelle ampie.

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

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

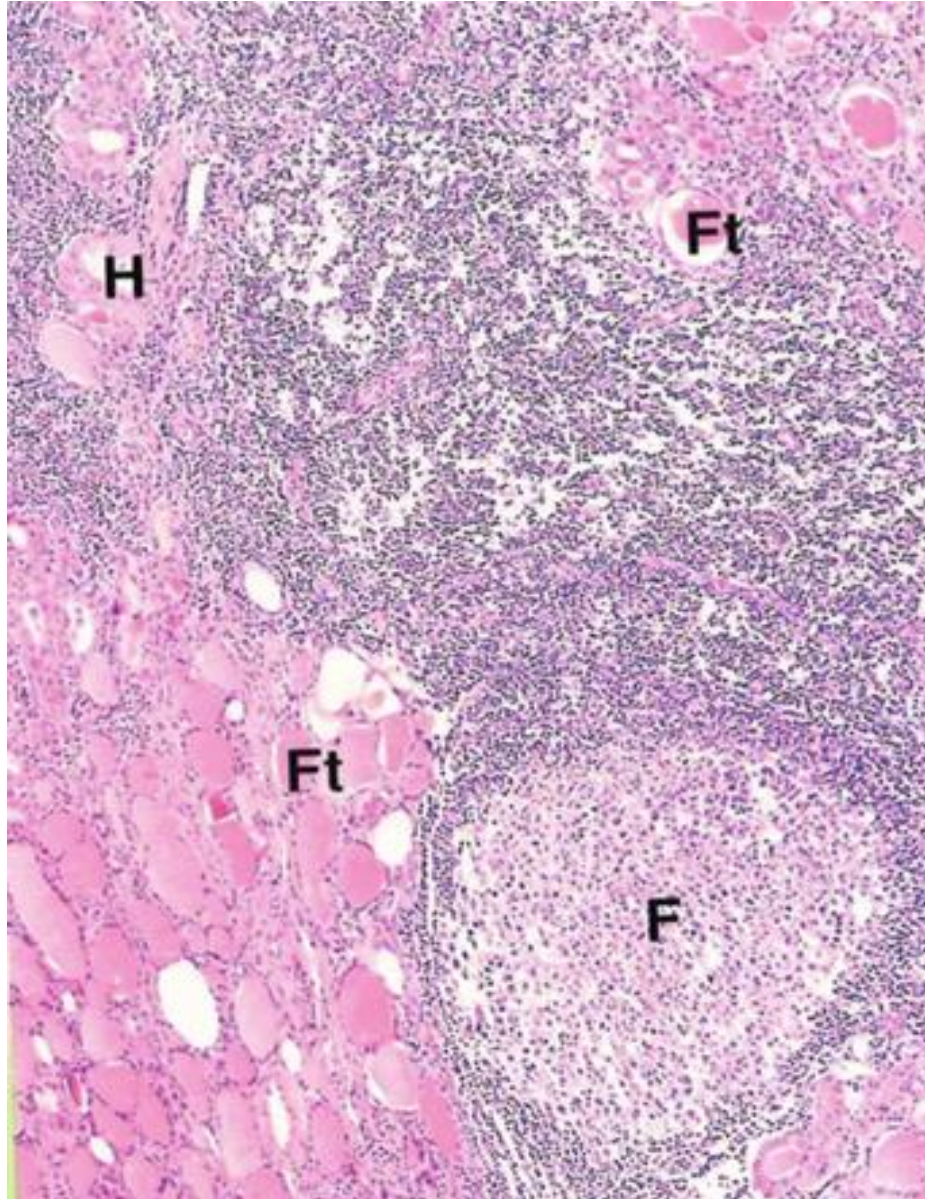
=Ipotiroidismo clinico o manifesto

Tiroidite di Hashimoto (1)

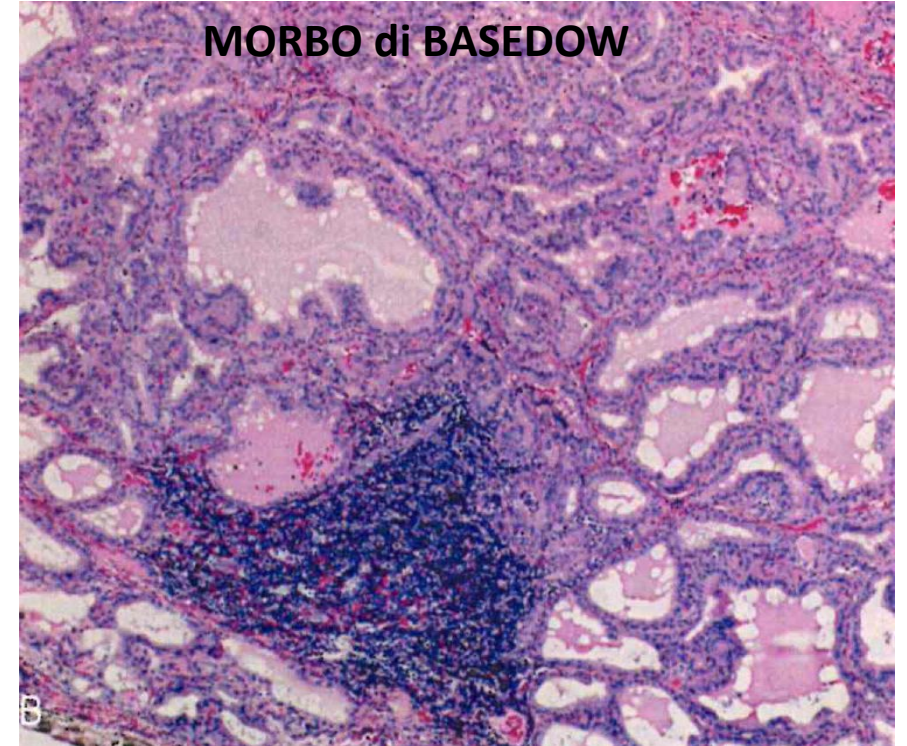
- Causa più frequente di ipotiroidismo primario nelle aree con normale apporto iodico. Età di insorgenza 40-60 anni. Incidenza: 80/100.000 uomini/aa; 350/100.000 donne/aa.
- Alla base della tiroidite autoimmune vi è la formazione di un **infiltrato linfocitario costituito da linfociti T CD8+ citotossici**,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

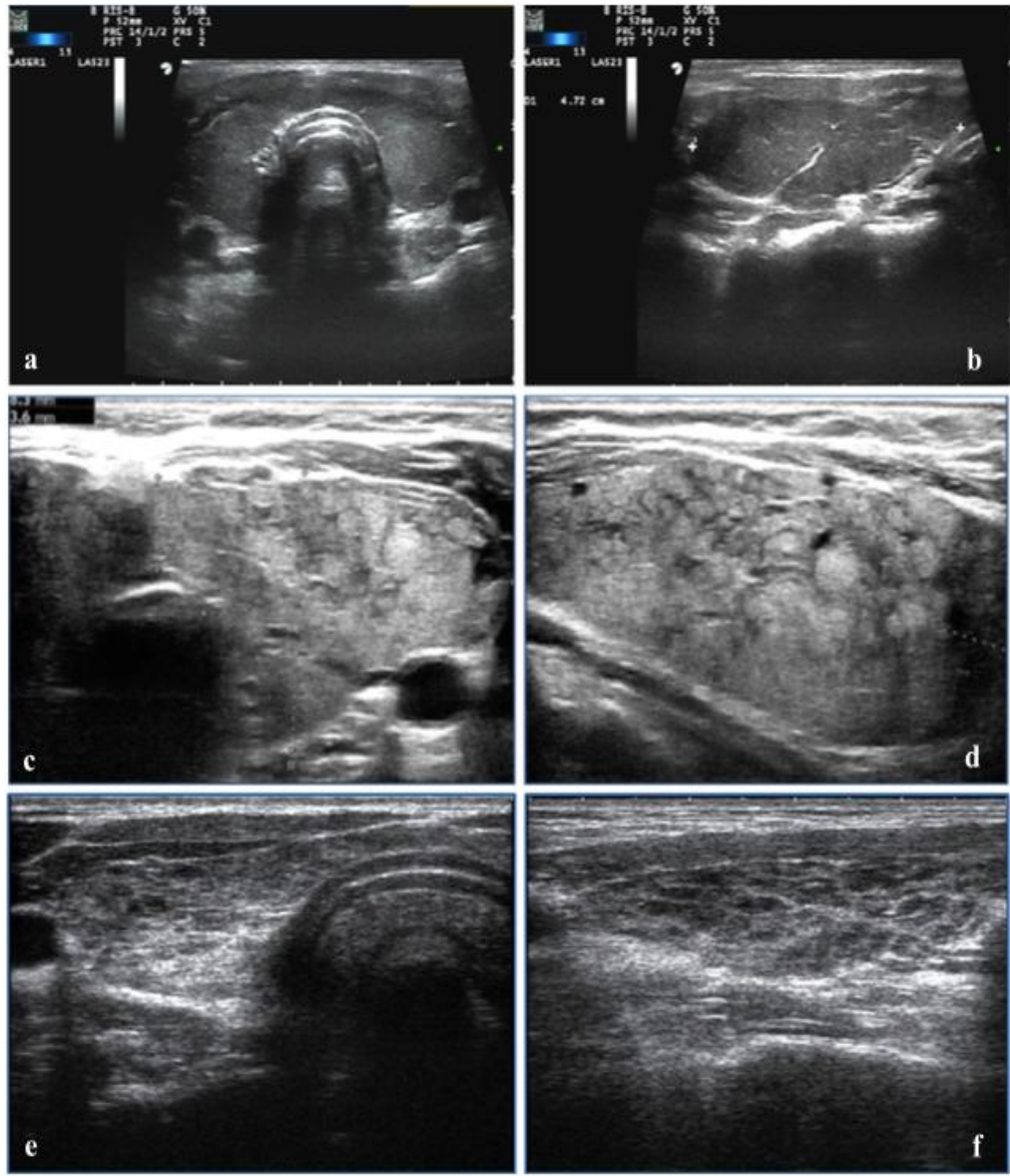
CRITERI MAGGIORI (2/3)

- 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



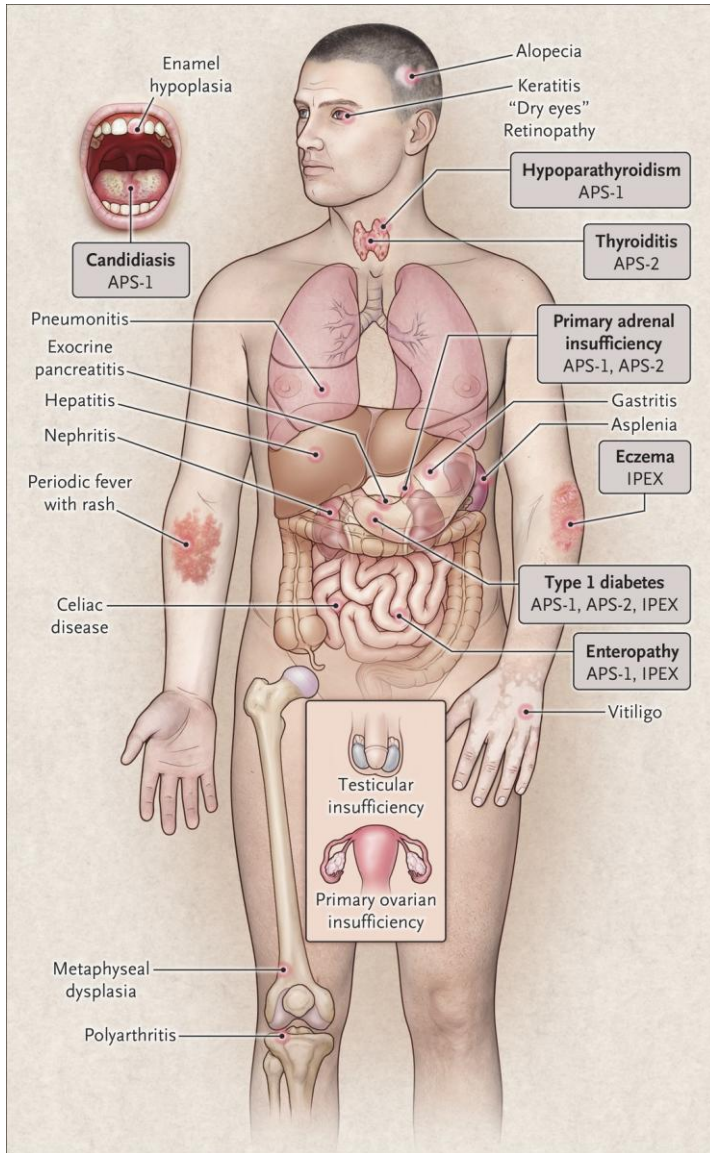


Table 1. Classification and Characteristics of Autoimmune Polyendocrine Syndromes.*

Characteristic	APS-1	APS-2	IPEX
Main manifestations	Addison's disease, hypoparathyroidism, chronic mucocutaneous candidiasis	Addison's disease, auto-immune 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 tirormonemia
- NO TIROIDE SECCA T3:T4 =3:1 (vs fisiologia T3:T4=1:15)